1(73) `2021 YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАП

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Издаётся с 2003 г. Периодичность 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

Подписной индекс: 78781 Цена свободная

«Якутский медицинский 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

Журнал включен в международную справочную систему по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's International Periodicals Directory»

Учредитель ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

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

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

Редакционный совет: Афтанас Л.И., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск) Воевода М.И., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск) Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск) Крюбези Эрик, МD, профессор (Франция) Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск) Нельсон Дебора, МD, профессор (США) Никитин Ю.П., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск) Одланд Джон, МD, 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, МD, 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

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Оригинальные исследования

Гилязова И.Р., Иванова Е.А., Измайлов А.А, Султанов И.Р., Сафиуллин Р.И., Гилязова Г.Р., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Частота гетерозиготного носительства мутаций в генах Notch-сигнального пути у пациентов со светлоклеточным раком почки и в популяциях Волго-Уральского региона Аммосова А.М., Черноградский А.И., Ханды М.В., Артамонова С.Ю., Захарова Н.М., Маркова С.В., Степанова Л.А.

тамонова С.Ю., Захарова Н.М., Маркова С.В., Степанова Л.А. Оценка факторов риска бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани у детей, проживающих в РС (Я)

Давыдова Т.К., Шадрина С.С., Шнайдер Н.А., Гончарова П.С., Насырова Р.Ф. Нарушения эмоциональной сферы у пациентов

с болезнью двигательного нейрона в РС(Я) Журба О.М., Меринов А.В., Алексеенко А.Н., Кудаева И.В. Исследование показателей этерифицированных жирных кислот в плазме крови у лиц с вибрационной патологией Маснавиева Л.Б., Кудаева И.В., Дьякович О.А., Чистова Н.П., Наумова О.В.

Анализ ассоциаций полиморфизмов генов *PPARGC1A* и *PPARG* с метаболическим синдромом у лиц с вибрационной болезнью

Родионова Л.В., Невзорова В.А., 17 Плехова Н.Г., Масленникова К.К.

Варианты однонуклеотидных замен в генах матриксных металлопротеиназ (*MMP-2* и *MMP-9*) при артериальной гипертонии у лиц трудоспособного возраста

Методы диагностики и лечения

Коростелев А.С., Потапов А.Ф., **25** Иванова А.А., Захаров П.И., Булатов А.В.

Риск острого повреждения почек у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим метаболическим синдромом после шунтирующих операций на работающем сердце Лхасаранова И.Б., Пинелис Ю.И., Ушницкий И.Д.

Состояние системы гемостаза у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести при альтернативных методах лечения

Максимов А.В., Иванов П.М., Иванова Ф.Г., Неустроев П.А. Противорецидивная таргетная химиоэмболизация — дополнение к резекции рака почки

Рыбочкина А.В., Дмитриева Т.Г., Климова Т.М., Фонарева Е.А. Метаболические изменения у детей с патологией печени Савельев В.В., Винокуров М.М., Французская В.В. Пятнадцатилетний опыт использования интегральной шкалы

«Индекс брюшной полости» при установлении показаний к этапному хирургическому лечению распространенного перитонита

Скрябин Е.Г., Буксеев А.Н., Зотов П.Б., Аксельров М.А. Повторные переломы позвонков у детей

Здоровый образ жизни. Профилактика

Бердина О.Н., Мадаева И.М., Большакова С.Е., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Полиграфическая картина ночного сна у старших подростков с избыточной массой тела или ожирением: одномоментное исследование

Original research

- Gilyazova I.R., Ivanova E.A., Izmailov A.A., Sultanov I.R., Safiullin R.I., Gilyazova G.R., Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. Frequency of heterozygous carriage of mutations in the genes of Notch signal path in patients with clear cell kidney cancer and in the populations of the Volga-Ural region
- 7 Ammosova A.M., Chernogradskiy A.I., Khandy M.V., Artamonova S.Yu., Zakharova N.M., Markova S.V., Stepanova L.A. Assessment of risk factors for bronchial asthma associated with connective tissue dysplasia in children living in the Republic of Sakha (Yakutia)
- 12 Davydova T.K., Shadrina S.S., Schneider N.A., Goncharova P.S., Nasyrova R.F. Emotional disorders in patients with motor neuron disease in the Republic of Sakha (Yakutia)
- Zhurba O.M., Merinov A.V., Alekseenko A.N., Kudaeva I.V. Research indices of esterified fatty acids in blood plasma in persons with vibration pathology
- 18 Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Dyakovich O.A., Chistova N.P., Naumova O.V. Analysis of associations of *PPARGC1A* and *PPARG* genes polymorphisms with metabolic syndrome in persons with vibration disease
- 21 Rodionova L.V., Nevzorova V.A., Plekhova N.G., Maslennikova K.K. Variants of single nucleotide substitutions in the genes of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in arterial hypertension in people of working age

Diagnostic and treatment methods

- 25 Korostelev A.S., Potapov A.F., Ivanova A.A., Zakharov P.I., Bulatov A.V. Risk of acute kidney injury in patients with ischemic heart disease and concomitant metabolic syndrome after on-pump coronary bypass grafting
- 29 Lkhasaranova I.B., Pinelis Yu.I., Ushnitskiy I.D. State of the hemostasis system in patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity with alternative methods of treatment
- 33 Maksimov A.V., Ivanov P.M., Ivanova F.G., Neustroev P.A. Anti-relapse targeted chemoembolization as an adjunct to kidney cancer resection
- 36 Rybochkina A.V., Dmitrieva T.G., Klimova T.M., Fonareva E.A. Metabolic changes in children with liver pathology
- 39 Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Frantsuzskaya V.V. Fifteen-year experience of using the integral scale "Abdominal cavity index" in establishing indications for staged surgical treatment of generalized peritonitis.
- 43 Skryabin E.G., Bukseev A.N., Zotov P.B., Akselrov M.A. Repeated vertebral fractures in children

Healthy lifestyle. Prevention

46 Berdina O.N., Madaeva I.M., Bolshakova S.E., Bugun O.V., Rychkova L.V. Polygraphic picture of night sleep in older adolescents with overweight or obesity: a one-step study



Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Кононова И.В., Кириллина М.П., Софронова С.И., 50 Илларионова Н.А., Мамаева С.Н., Аржакова Л.И., Захарова Ф.А. Различия между республиками, расположенными в Сибири,

и Россией в целом в заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в период с 2007 по 2019 г. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Никоношина Н.А.

> Особенности иммунного и метаболомного профиля вегетативной дисфункции,

сопряженные с полиморфизмом генов-кандидатов Слепцов С.С., Слепцова С.С., Алексеева З.Н. 57 Смертность местного населения Якутии в XIX – начале XX вв. (по данным метрических книг)

Актуальная тема

Попова Т.Е., Тихонова О.Г., Романова А.Н., 61 Таппахов А.А., Андреев М.Е. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19: вторая волна

Николаев В.М., Романова А.Н., Кононова И.В. Эпидемиологические и клинические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний при новой коронавирусной инфекции Галкин С.А., Пешковская А.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19

Арктическая медицина

Афанасьева Л.Н., Борисова Е.А., Коростелева А.В., Макарова А.М., Слободчикова М.П. Особенности медицинского обслуживания и медико-демографические показатели в арктических районах РС (Я) Лоскутова А.Н. 77

Типологические особенности вариабельности сердечного ритма у спортсменов, занимающихся единоборствами Саввина М.С., Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Образцова Г.И., Часнык В.Г., Климова Т.М., Егорова В.Б. Факторы риска врожденных пороков сердца у детей РС (Я) Савостьянов А.Н., Борисова Н.В., Таможников С.С., 83 Карпова А.Г., Афанасьева Е.Б. Психологические маркеры риска развития депрессии у коренного населения и мигрантов в РС (Я)

Научные обзоры и лекции

Ефремова А.В., Алексеев В.А., Константинова Л.И., 87 Охлопкова Е.Д., Семенова Е.И., Олесова Л.Д. Активация бурой жировой ткани в организме человека Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н. Сигнальные функции жирных кислот в плаценте Кочетова О.В., Шангареева З.А., 97 Викторова Т.В., Корытина Г. Ф. Роль генов лептина и рецептора лептина при развитии детского ожирения

Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology

Kononova I.V., Kirillina M.P., Sofronova S.I., Illarionova N.A., Mamaeva S N., Arzhakova L.I., Zakharova F.A. Differences of cervical cancer and mortality indices in the republics located in Siberia and all over Russia in the period from 2007 to 2019.

- Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. Features of the immune and metabolic profile of autonomic dysfunction associated with polymorphism of candidate genes
- Sleptsov S.S., Sleptsova S.S., Alekseeva Z.N. Mortality rate of the local population of Yakutia in the 19th - early 20th centuries (according to metric books)

Topical issue

- Popova T.E., Tikhonova O.G., Romanova A.N., Tappakhov A.A., Andreev M.E. Analysis of the epidemiological situation on COVID-19: a second wave
- Софронова С.И., Кириллина М.П., 64 Sofronova S.I., Kirillina M.P., Nikolaev V.M., Romanova A.N., Kononova I.V. Epidemiological and clinical aspects of cardiovascular diseases in new coronavirus infection
 - Galkin S.A., Peshkovskaya A.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Cognitive impairment in patients after COVID-19

Arctic medicine

Бурцева Т.Е., Слепцова С.С., Гоголев Н.М., 73 Burtseva T.E., Sleptsova S.S., Gogolev N.M., Afanasyeva L.N., Borisova E.A., Korosteleva A.V., Makarova A.M., Slobodchikova M.P. Features of medical care and medical-demographic indicators in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia)

Loskutova A.N.

Typological features of heart rate variability in martial arts athletes

Savvina M.S., Nelunova T.I., Burtseva T.E., Obraztsova G.I., Chasnyk V.G., Klimova T.M., Egorova V.B. Risk factors for congenital heart defects in children of MS (Y)

Savostyanov A.N., Borisova N.V., Tamozhnikov S.S., Karpova A.G., Afanasyeva E.B.

Psychological markers of the risk of depression in the indigenous population and migrants in the Republic of Sakha (Yakutia)

Scientific reviews and lectures

in the development of child obesity

Efremova A.V., Alekseev V.A., Konstantinova L.I., Okhlopkova E.D., Semenova E.I., Olesova L.D. Activation of brown adipose tissue in the human body Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N. Signaling functions of fatty acids in the placenta Kochetova O.V., Shangareeva Z.A., Viktorova T.V., Korytina G.F. The role of leptin genes and leptin receptor genes



Радиомика и радиогеномика рака предстательной железы

Биологические микрочипы в практической медицине и перспективы их применения как инструмента для скрининговых программ

Шевченко А.А., Жила Н.Г., Бояринцев Н.И. 111 Хирургическое лечение послеоперационного стерномедиастинита

Логинова М.В., Павлов В.Н., Гилязова И.Р. 101 Loginova M.V., Pavlov V.N., Gilyazova I.R.

Radiomics and radiogenomics of prostate cancer

Саввина М.Т., Максимова Н.Р. 105 Savvina M.T., Maksimova N.R. Biological microchips in practical medicine and the prospects for their application as a screening tool

Shevchenko A.A., Zhila N.G., Boyarintsev N.I. Surgical treatment of postoperative sternomediastinitis

Точка зрения

Point of view

Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г., Усков А.В. 115 Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G., Uskov A.V. Эффективность антигипертензивной терапии артериальной гипертензии при учете равновесности корковых процессов в центральной нервной системе и отделов вегетативной нервной системы

Effectiveness of antihypertensive arterial hypertension therapy, in recording the equilibrium of cortical processes in the central nervous system and the departments of the autonomic nervous system.

Случай из практики

Clinical case

Попова Е.К., Архипова Н.С., Игнатьев Е.А, 119 Popova E.K., Arkhipova N.S., Ignatiev E.A., Соловьева Д.В, Попов И.О.

Сочетание аутоиммунного гепатита с системной красной волчанкой: клиническое наблюдение

Давыдова Т.К., Павлова Н.И., Петрова А.С. Семейный случай окулофарингеальной миодистрофии в Усть-Алданском районе РС (Я) Solovieva D.V., Popov I.O. Combination of autoimmune hepatitis with systemic lupus erythematosus (clinical observation)

Варламова М.А., Куртанов Х.А., 123 Varlamova M.A., Kurtanov Kh.A., Davydova T.K., Pavlova N.I., Petrova A.S. Family case of oculopharyngeal myodystrophy in Ust-Aldansky ulus of Republic of Sakha (Yakutia)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Р. Гилязова, Е.А. Иванова, А.А. Измайлов, И.Р. Султанов, Р.И. Сафиуллин, Г.Р. Гилязова, В.Н. Павлов, Э.К. Хуснутдинова

ЧАСТОТА ГЕТЕРОЗИГОТНОГО НОСИТЕЛЬСТВА МУТАЦИЙ В ГЕНАХ **NOTCH-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ** У ПАЦИЕНТОВ СО СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЧКИ И В ПОПУЛЯЦИЯХ ВОЛГО-УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.01 УДК 616-006

В статье представлены результаты анализа частоты изменений нуклеотидной последовательности генов сигнального пути Notch (DLL4 (rs35748882), HEY2 (rs61737181), JAG1 (rs1801140, rs1801139, rs45575136), NOTCH1 (rs61751542), NOTCH2 (rs3795666), NOTCH4 (rs8192576, rs8192579, rs8192585)) у пациентов со светлоклеточным раком почки и здоровых индивидов из популяционного контроля. Было обнаружено, что частота выявленных изменений у пациентов в среднем была выше общепопуляционных значений. Полученные в настоящем исследовании результаты могут свидетельствовать о вкладе изученных изменений нуклеотидной последовательности генов сигнального пути Notch в патогенез светлоклеточного рака почки, а также о возможности их использования при создании панели молекулярных маркеров для диагностики и прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, сигнальный путь Notch, однонуклеотидные замены.

The article presents the results of frequency analysis in the nucleotide sequence of genes of the signal path Notch (DLL4 (rs35748882), HEY2 (rs61737181), JAG1 (rs1801140, rs1801139, rs45575136), NOTCH1 (rs61751542), NOTCH2 (rs3795666), NOTCH4 (rs8192576, rs8192579, rs8192585)) at patients with clear cell kidney cancer and healthy individuals from the population control. It was found that the frequency of detected changes in patients was on average higher than the general population values. The results of this study may indicate the contribution of the studied changes in the nucleotide sequence of genes of Notch signaling pathway to the pathogenesis of clear cell kidney cancer, as well as the possibility of their use while creating a panel of molecular markers for diagnosis and prognosis of the course of the disease.

Keywords: clear cell kidney cancer, Notch signaling path, uninucleotide substitutions.

Введение. Рак почки (РП) - это гетерогенная группа злокачественных опухолей, подавляющее большинство которых представляют собой почечноклеточные карциномы различных морфологических типов. Ежегодно в мире регистрируют более 300 тыс. новых случаев РП [4]. Ввиду бессимптомного течения рака почки заболевание зачастую выявляется на поздних стадиях. отягощенных метастазированием. В связи с этим существует явная потребность в углубленном молекулярно-генетическом изучении патогенеза рака почки, что позволит выявить новые молекулярные маркеры для ранней диагностики РП, осуществлять более эффективные оценки риска, про-

водить отбор пациентов для более агрессивных методов лечения, а также осуществлять выбор молекул, которые будут служить новыми мишенями для лекарственных препаратов.

Основным молекулярно-генетическим событием при развитии рака почки является изменение активности гена-супрессора опухолевого роста фон Хиппеля-Линдау (VHL), сопровождающего порядка 70% случаев спорадического рака почки. Наряду с геном VHL в патогенезе рака почки задействован ряд генов, вовлеченных в различные молекулярные пути. Трансмембранные рецепторы семейства Notch ocyществляют регуляторные воздействия, влияя на пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, ангиогенез, метастазирование и другие клеточные процессы, индуцирующие возникновение и развитие злокачественных опухолей. Передача сигналов через рецепторы Notch защищает клетки от разнообразных апоптотических стимулов [10].

Четыре рецептора Notch (Notch-1, -2, -3 и -4) представляют собой однопроходные гетеродимерные трансмембранные белки, которые активируются связыванием с одним из пяти лигандов, Delta-like 1/3/4 или Jagged 1/2, экспрессирующихся на соседних клетках [11]. В результате ряда исследований было показано, что сигнальный путь Notch играет важную роль в формировании почек млекопитающих. Показано, что при ингибировании передачи сигналов Notch у мыши происходит уменьшение эпителиального компартмента в развивающейся почке с деградацией проксимальных канальцев [13].

Известно, что аномальная активация генов сигнального пути Notch наблюдается при различных типах опухолей. Предполагают, что пути Notch и Wnt могут использоваться в качестве терапевтических мишеней. В отличие от VHL, мутации членов Wnt и Notch путей при почечно-клеточной карциноме встречаются редко [5]. Однако VHL и другие важные молекулярногенетические факторы, ответственные за развитие рака почки, активируют пути Wnt и Notch. Например, потеря VHL стабилизирует β-катенин через JADE1. Активация β-катенина, в свою очередь, связана с поздними стадиями рака почки и более низкой выживаемостью пациентов. В то же время показано, что передача сигналов пути Notch не зависит от активности VHL, HIF1α, HIF2α и уровня оксигенации клеток. [8].

Ранее нами был проведен анализ

ФГБУН Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа: ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна - к.б.н., с.н.с., ИВАНОВА Елизавета Алексеевна – к.б.н., н.с., XУС-НУТДИНОВА Эльза Камилевна – д.б.н., проф., директор. ГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г.

Уфа: ИЗМАЙЛОВ Адель Альбертович - д.м.н., проф., **СУЛТАНОВ Ильнур Мин**диахметович - врач-уролог, САФИУЛ-ЛИН Руслан Ильясович – д.м.н., проф., ГИЛЯЗОВА Гульшат Руслановна - студент, ПАВЛОВ Валентин Николаевич д.м.н., проф.

экзома у пациентов со светлоклеточным раком почки, в результате которого наиболее патогенные изменения нуклеотидной последовательности были обнаружены в генах пути Notch.

Целью данной работы было определение частоты мутаций сигнального пути Notch (DLL4 (rs35748882), HEY2 (rs61737181), JAG1 (rs1801140, rs1801139, rs45575136), NOTCH1 (rs61751542), NOTCH2 (rs3795666), NOTCH4 (rs8192576, rs8192579, rs8192585)), выявленных ранее в результате экзомного секвенирования, в расширенной группе пациентов со светлоклеточным раком почки.

Материалы и методы. В исследование включено 238 парных образцов опухолевой и нормальной тканей почки пациентов со светлоклеточным раком почки. Все обследованные были пациентами клиники Башкирского государственного медицинского университета г. Уфы. Забор образцов тканей проводился сотрудниками кафедры урологии. Исследование одобрено биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики. В исследуемой группе 56,7% пациентов имели начальные стадии заболевания (I-II стадии злокачественного процесса согласно ТММ классификации) и 43,3% пациентов - поздние стадии (III-IV стадии злокачественного процесса согласно TNM классификации). Возраст пациентов варьировал от 37 до 89 лет.

Частота мутаций была также изучена в группе здоровых лиц из популяционного контроля башкирской, русской и татарской этнической принадлежности (по 50 индивидов в каждой этнической группе).

Выделение геномной ДНК из парных образцов опухолевой ткани почки

и прилегающей нормальной почечной паренхимы проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Частоту мутаций определяли в генах пути Notch, выявленных при экзомном секвенировании. Для анализа были отобраны наиболее патогенные варианты с использованием шести in silico программ (SIFT, PolyPhen-2, LRT, Mutation Assessor, Mutation- Taster, phyloP и GERP++) из dbNSFP v. 3.0a. Детекция изменений нуклеотидной последовательности генов осуществлялась с помощью ПЦР с последующим ПДРФ анализом. Ферменты рестрикции были подобраны с помощью интернет реcypca NEBcutter V2.0 [12].

Результаты и обсуждение. Нами было проанализировано 10 локусов генов сигнального пути Notch в опухолевой и нормальной тканях почки у 238 пациентов со светлоклеточным раком почки: DLL4 (rs35748882), HEY2 (rs61737181), JAG1 (rs1801140, rs1801139. rs45575136), NOTCH1 (rs61751542), NOTCH2 (rs3795666), NOTCH4 (rs8192576, rs8192579. rs8192585). Частота мутаций генов пути Notch в исследуемой группе пациентов приведена в таблице.

Все изученные мутации были обнаружены в гетерозиготном состоянии. В среднем частота выявленных изменений в группе пациентов со светлоклеточным раком почки была выше общепопуляционных значений. По клинико-патологическим характеристикам опухоли, в которых были выявлены изучаемые мутации, были разнородны и включали пациентов как с ранними, так и с поздними стадиями. Статистически значимых различий частоты мутаций с полом и возрастом пациентов также выявлено не было. В популяци-

онном контроле исследуемых изменений обнаружено не было.

Наибольшую частоту встречаемости среди изученных локусов продемонстрировали изменения в гене NOTCH4 (rs8192579 и rs8192585). Белок NOTCH4 представляет собой трансмембранный однопроходный рецептор, содержащий внеклеточные (NECD), трансмембранные и внутриклеточные домены (NICD). Внеклеточный домен NECD содержит повторы, подобные 29-эпидермальному фактору роста (EGF), и служит для связывания лигандов и кальция. При связывании с лигандами (включая Јад 1 и 2, Delta-подобные 1, 3 и 4) происходит протеолиз NOTCH, который высвобождает внутриклеточные домены NICD из клеточной мембраны. Затем NICD перемещается в ядро. NICD, в свою очередь, активирует экспрессию группы нижестоящих генов, таких как Hes и Hay. Передача сигналов Notch является важным путем, включающим пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [1]. Показано, что NOTCH4 играет важную роль в регуляции роста и развития молочной железы. При этом аномальная экспрессия NOTCH4 может ингибировать процесс дифференцировки стволовых клеток молочной железы, а мутации в данном гене ассоциированы с усилением пролиферации эпителиальных клеток [9]. Повышенная экспрессия Notch4 отмечается также в опухолевых тканях при раке печени и колоректальном раке [7], а также в клеточных линиях рака предстательной железы [8]. Вместе с тем было обнаружено, что мутации в гене Notch4 ассоциированы с повышением общей выживаемости пациентов с раком же-

Частота изменений нуклеотидной последовательности генов сигнального пути Notch у пациентов со светлоклеточным раком почки

Ген	Тип замены	Частота, n (%)	Средняя частота в общей популяции согласно БД Ensembl - 1000 Genomes Project Phase 3 (%)*
DLL4 c.C1239T (rs35748882)	Синонимичная	0/238 (0)	1,0
HEY2 c.G588C (rs61737181)	-<<-	1/238 (0,42)	5,0
JAG1 c.A2214C (rs1801140)		2/238 (0,81)	1,0
JAG1 c.C1578T (rs1801139)		5/238 (2,10)	1,0
JAG1 c.C924T (rs45575136)	-<<-	1/238 (0,42)	3,0
NOTCH1 c.C4129T (rs61751542)	Несинонимичная	5/238 (2,10)	9,0
NOTCH2 c.C6421T (rs3795666)	Синонимичная	0/238 (0)	5,0
NOTCH4 c.T4828C (rs8192576)		3/238 (1,26)	5,0
NOTCH4 c.A5427G (rs8192579)		7/238 (2,94)	8,0
NOTCH4 c.C731T (rs8192585)	Несинонимичная	8/238 (3,36)	2,0

^{*}В популяциях русских, татар и башкир из Волго-Уральского региона России исследуемых изменений обнаружено не было.

лудка, получавших иммунотерапию ингибиторами PD-1/PD-L1 [2].

Известно, что активность NOTCH4 ассоциирована с пролиферацией, инвазией и миграцией клеток рака почки, а также с размером опухоли и уровнем ее дифференцировки [6]. Кроме того, недавнее исследование продемонстрировало, что мутации в генах сигнального пути Notch могут влиять на эффективность иммунотерапии при светлоклеточном раке почки [3].

Выводы. Полученные в настоящем исследовании результаты могут свидетельствовать о вкладе изученных изменений нуклеотидной последовательности генов сигнального пути Notch в патогенез светлоклеточного рака почки, а также о возможности их использования при создании панели молекулярных маркеров для диагностики и прогноза течения заболевания. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования на более крупных группах больных.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации [№AAA-A16-116020350032-1] счет средств гранта СПбГУ [ID № 60238366/№ проекта 60257092]. В

работе использованы образцы ДНК из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФНЦ РАН при поддержке Программы коллекций биоресурсов ФАСО России [Соглашение № 007-030164/2].

Литература

- 1. Associations of multiple NOTCH4 exonic variants with systemic sclerosis/ X. Zhou, H. Li. S. Guo et al. // J. Rheumatol. - 2019. - V. 46. - № 2. - P. 184-189. 10.3899/jrheum.180094
- 2. He, Y., Wang, X. Identification of molecular features correlating with tumor immunity in gastric cancer by multi-omics data analysis/ Y. He, X. Wang. // Ann. Transl. Med. - 2020. - V. 8. - № 17. - P. 1050-1050. doi:10.21037/atm-20-922
- 3. Hyperprogression to a dual immune blockade followed by subsequent response with cabozantinib in metastatic poor-risk clear cell renal cell carcinoma with NOTCH mutation/ J. Molina-Cerrillo, T. Alonso-Gordoa, A. Carrato et al. // Oncotarget. - 2020. - V. 11. - № 22. - P. 2137-2140. doi:10.18632/oncotarget.27598
- 4. Incidence and mortality of kidney cancer and its relationship with HDI (Human Development Index) in the world in 2012/ M. Mohammadian, R. Pakzad, F. Towhidi et al. // Clujul Med. - 2017. - V. 90. - № 3. - P. 286-293. doi: 10.15386/ cjmed-691
- 5. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma/ Y. Sato, T. Yoshizato, Y. Shiraishi et al. // Nat. Genet. - 2013. - V. 45. - № 8. - P. 860-867. . doi: 10.1038/nature12222

- 6. Notch pathway is activated via genetic and epigenetic alterations and is a therapeutic target in clear cell renal cancer/ T.D. Bhagat, Y. Zou, S. Huang et al. // J. Biol. Chem. - 2017. - V. 292. - № 3. - P. 837-846. DOI: 10.1074/jbc.M116.745208
- 7. NOTCH4 is a novel prognostic marker that correlates with colorectal cancer progression and prognosis/ G. Wu, Z. Chen, J. Li, et al. // J. Cancer. - 2018. - V. 9. - № 13. - P. 2374–2379. doi: 10.7150/jca.26359
- 8. Notch-4 silencing inhibits prostate cancer growth and EMT via the NF-kB pathway/ J. Zhang, Y. Kuang, Y. Wang et al. // Apoptosis. 2017. - V. 22. - № 6. - P. 877-884. . doi: 10.1007/ s10495-017-1368-0.
- 9. P2Y2R has a significant correlation with Notch-4 in patients with breast cancer/ D.C. Kim, H. Jin, J.S. Lee et al. // Oncol. Lett. - 2020. - V. 20. - № 1. - P. 647–654. doi:10.3892/ol.2020.11630
- 10. Saini, N., Sarin, A. Nucleolar localization of the Notch4 intracellular domain underpins its regulation of the cellular response to genotoxic stressors/ N. Saini, A. Sarin. // Cell Death Discov. - 2020. - V. 6. - № 1. - P. 7. doi:10.1038/s41420-
- 11. Suppression of renal cell carcinoma growth by inhibition of Notch signaling in vitro and in vivo/ J. Sjölund, M. Johansson, Š. Manna et al. // J. Clin. Invest. - 2008. - V. 118. - № 1. - P. 217-228. doi: 10.1172/JCI32086
- 12. Vincze, T. NEBcutter: a program to cleave DNA with restriction enzymes / T. Vincze, J. Posfai, and R.J. Roberts // Nucleic Acids Res. - 2003. V.31. - P.3688-3691. doi: 10.1093/nar/gkg526.
- 13. Yu J. Recent genetic studies of mouse kidney development / J. Yu, A.P. McMahon, M.T. Valerius // Curr. Opin. Genet. Dev. - 2004. - V. 14. P. 550-557. doi: 10.1016/j.gde.2004.07.009.

А.М. Аммосова, А.И. Черноградский, М.В. Ханды, С.Ю. Артамонова, Н.М. Захарова, С.В. Маркова, Л.А. Степанова

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА БРОНХИ-АЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.02 УДК: 616.248-06:616-018.2-007.17

В статье представлены результаты обследования детей с бронхиальной астмой (БА), ассоциированной с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Описан сравнительный анализ клинической характеристики БА. Течение БА, ассоциированной с умеренной и выраженной ДСТ, характеризуется среднетяжелыми формами и тенденцией к снижению уровня контроля над заболеванием, худшим прогнозом.

Большинство детей с БА имели дефицит массы тела. Все дети с БА, ассоциированной с ДСТ, имели патологию костно-мышечной системы, а также другие коморбидные и сопутствующие заболевания. Выявлены значимые факторы риска развития заболевания у детей, такие как курение родителей, наличие домашних животных и низкая частота грудного

Ключевые слова: бронхиальная астма у детей, дисплазия соединительной ткани,

The article presents the results of the examination of children with bronchial asthma associated with connective tissue dysplasia (CTD). Comparative analysis of BA clinical characteristics was described. The BA course associated with moderate and severe CTD is characterized by moderate forms and tendency to lower disease control, worse prognosis. Most children with BA in both groups had underweight. All children with BA associated with CTD had musculoskeletal pathology as well as other comorbid diseases. Significant risk factors have been identified, such as effect of parental smoking, presence of pets, and low rates of breastfeeding.

Keywords: bronchial asthma in children, dysplasia connective tissue, children, allergies.

ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова: АММОСОВА Аэлита Михайловна - к.м.н., доцент, aelmma@yandex.ru, ХАНДЫ Мария Васильевна - д.м.н., проф., АРТАМОНОВА Саргылана Юрьевна - к.м.н., доцент, ЗА-ХАРОВА Надежда Михайловна - к.м.н., доцент, МАРКОВА Сардана Валерьевна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, **СТЕПАНО-**ВА Лена Анатольевна - к.м.н., доцент. ЧЕРНОГРАДСКИЙ Александр Ильич врач пульмонолог ГАУ РС(Я) «РБ№1- Национальный центр медицины».

Введение. Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем педиатрии и клинической медицины в целом [5, 11, 14, 20]. В международных и отечественных программных документах, посвященных БА, подчеркивается выраженная клиническая гетерогенность заболевания, проявляющаяся не только в различиях между отдельными больными, но и в динамике патологического процесса у каждого больного [20]. Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА особого внимания заслуживает дисплазия соединительной ткани (ДСТ) - это гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [13].

ДСТ является широко распространенной патологией и составляет. по данным разных авторов, от 13 до 85,4% [6, 15, 16, 19]. В работах по изучению влияния ДСТ на строение и функцию бронхолегочной системы отмечается нарушение формирования эластического каркаса легких: изменение архитектоники легочной ткани в виде деструкции межальвеолярных перегородок и недоразвития эластических и мышечных волокон в мелких бронхах и бронхиолах, ведущих к сниженной эластичности легочной ткани с образованием эмфизематозных булл; поликистоза на фоне бронхиальной обструкции и формирования спонтанного пневмоторакса. Врожденный дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов приводит к нарушению их подвижности (дискинезии), возникновению бронхоэктазов, пневмосклероза. Трахеобронхиальная дискинезия способствует развитию бронхоспазма [5, 11, 17]. Вовлечением в патологический процесс у детей с ДСТ одновременно нескольких органов и систем можно объяснить более тяжелое, неклассическое проявление клинических симптомов при болезнях органов дыхания, в том числе при БА [3, 8, 13, 15].

Внимание к проблеме БА, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, обосновано ранним дебютом развития тяжелых форм заболевания, осложнений, трудностями подбора программ ведения как взрослых пациентов [7, 10, 16], так и детей [4, 12, 15, 18].

Цель исследования: изучение факторов риска БА у детей с проявлениями ДСТ, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 33 пациента с БА в возрасте от 4 до 16 лет, якутской национальности, обследованных в пульмонологическом кабинете детской консультативной поликлиники Педиатрического центра Республики Саха (Якутия). Критериями включения в исследование были: установленный диагноз бронхиальной астмы, информированное согласие родителей пациентов на участие в исследовании, якутская национальность. Критерии исключения из исследования: пациенты младше 4 лет, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, дети с установленным наследственным нарушением соединительной ткани. туберкулез и другие хронические заболевания легких, другая национальность.

Верификация диагноза, степени тяжести и показателя уровня контроля бронхиальной астмы проведены в соответствии с критериями клинических рекомендаций «Бронхиальная астма у детей» (2017 г.) с учетом клинического (детальное изучение анамнеза, анализ истории заболевания), лабораторного (клинический анализ крови, риноцитограмма), функционального (результаты спирографии и суточной пикфлоуметрии) и аллергологического (выполнение скарификационных проб по стандартной методике на внутренней поверхности предплечья. аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови) обследования.

Дисплазия соединительной ткани диагностировалась при наличии внешних признаков вовлечения соединительной ткани (СТ) [13]. Критерием степени тяжести ДСТ служила балльная оценка фенотипических признаков системного вовлечения СТ у детей (скрининг-алгоритм) согласно классификации Т. Милковской-Димитровой в модификации Л.Н. Аббакумовой: легкая — 0-12, умеренная — 13-23, выраженная — свыше 24 баллов [1].

В зависимости от степени выраженности внешних проявлений ДСТ были сформированы две группы: 1-я (n=15) – дети с бронхиальной астмой и умеренной и выраженной степенью ДСТ (сумма баллов свыше 12), 2-я (n=18) – пациенты БА с легкими соединительнотканными нарушениями (сумма баллов менее 12). У каждого больного БА определяли уровень стигматизации по критериям, предложенным В.Г. Арсентьевым, где значимой для ДСТ считается балл от 40 и более. Результат от

30 до 40 баллов трактуется как повышенная диспластическая стигматизация [2].

На каждого ребенка была оформлена индивидуальная анкета с данными анамнеза, клинического обследования. Оценивали характер течения БА, определяли уровень контроля над заболеванием тестом по контролю над астмой, проводили суточное мониторирование пиковой скорости выдоха с помощью пикфлоуметра с занесением результатов в дневник пациента. Выявление возможных факторов риска, определяющих течение БА, проводилось путем анализа семейного и аллергологического анамнеза, а также оценки качества противовоспалительной (базисной) терапии, частоты обострений БА за год, длительности заболевания, условий проживания пациента. Со всеми детьми и родителями проведены беседы по способам достижения контроля над астмой. Для выявления клинико-инструментальных признаков соединительнотканных нарушений пациентам по показаниям выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, рентгенография, а также осмотр специалистов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг) /длина тела (см). Оценивали как нормальный показатель ИМТ = 18,5-30, дефицит массы тела - <18,5, ожирение - >30 [9]. Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета программ SPSS-22 с использованием U-теста по методу Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену, статистически значимыми считали различия при р<0,05.

Результаты и обсуждение. Среди обследуемых в обеих группах было преобладание мальчиков (табл.1). Группы были сопоставимы по возрасту. Почти у всех пациентов 1-й группы и у значительного большинства 2-й группы выявлялся дефицит массы тепа

Генетическую предрасположенность к БА чаще имели пациенты из 2-й группы (38,9%).). Аллергический ринит одинаково распространен в обеих группах, в половине случаев — со стороны матерей, в 27-28% - отцов. Экзема со стороны обоих родителей отмечалась чаще в 1-й группе. Атопический дерматит у сибсов выявлялся в 2 раза чаще во 2-й группе (табл. 1).

Анализ структуры сопутствующей аллергической патологии у детей обеих групп показал, что БА чаще была сопряжена с такими заболеваниями,



Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани (ДСТ)

Показатель	1-я групп (n=15)	a	2-я группа (n=18)		р	
TIONUS II CITE	Aốc.	%	Абс.	%		
Средний возраст	9,1 ±		8.7 ±			
* *	Пол			1		
Мужской	10	66,7	12	66,7		
Женский	5	33,3	6	33,3		
	сы тела (ИМТ			1 00,0	ļ.	
Норма (18,5-30)	1	6,7	4	22,2		
Дефицит массы тела (<18,5)	14	93,5	14	77,8		
Избыток массы тела (>30)	0	0	0	0		
Средний балл ДСТ						
	25,2±7,2***		5,7±2,5			
ДСТ средний балл	(14-38)		(3-10)		0,0001	
Повышенная стигматизация от 30 до 40	7	46,7	0	0		
баллов		40,7	0	0		
Диагностически значимая стигматизация >40 баллов	4	26,7	0	0		
>40 Odilios	32,2±10,4***		9,5±6,0			
Средний балл стигматизации	(15-48)		(2-27)		0,0001	
Наследственная г		енност				
Астма у матери	0	0	4	22,2**	0,003	
Астма у отца	1	6,7	3	16,7**	0,027	
Атопия у сибсов	3	20	8	44,4**	0,002	
Экзема у матери	7	46,7	3	16,7		
Экзема у отца	7	46,7	3	16,7		
Аллергический ринит у матери	8	53,3	8	44,4		
Аллергический ринит у отца	4	26,7	5	27,8		
Сопутствующая	н аллергопато.	погия				
Атопический дерматит	10	66,7	10	55,6		
Аллергический риноконъюнктивит	15	100	16	88,9		
Поллиноз	5	33,3	4	22,2		
Отек Квинке	0	0	3	16,7		
Крапивница	1	6,7	3	16,7		
Аллер	гоанамнез					
Домашняя пыль	5	33,3	10	56,6		
Библиотечная пыль	2	13,3	6	33,3		
Клещи pteronissimus, farinea	2	13,3	7	38,9		
Аллергены животных	5	33,3	9	50		
Цитрусовые	4	26,7	7	38,9		
Белки коровьего молока	2	13,3	5	27,8		
Яйцо куриное	3	20	3	16,7		
Береза	2	13,3	1	5,6		
Полынь	4	26,7	3	16,7		
Другие травы	5	33,3	4	22,3		

^{*}p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

как аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит, поллиноз. Реже в группах встречались крапивница, отек Квинке (табл. 1).

По данным аллерготестирования, сенсибилизированность к бытовым аллергенам чаще выявлялась у пациентов 2-й группы, чем 1-й.

Оценка факторов риска БА показа-

ла, что в городских условиях проживали большинство детей из 1-й группы и меньше половины – из 2-й (табл. 2). При этом в обеих группах в половине случаев имело место проживание в деревянном доме (бараке).

В неполной семье росли 27,8% больных из 2-й группы и один ребенок из 1-й._Установлено, что грудное вскармливание предотвращает развитие атопии. Во 2-й группе больные находились на естественном вскармливании в 3 раза реже, чем в 1-й (р=0,03). Наличие домашних животных выявлено с одинаковой частотой в семьях детей 1-й и 2-й групп. Пассивному курению со стороны родителей подвергались половина детей 1-й группы и большинство - 2-й, наиболее чаще в семьях курят отцы 2-й группы (р=0,01) (табл. 2).

Анализ лабораторных данных выявил повышенные уровни общего IgE в сыворотке крови у пациентов обеих групп, но у больных 2-й группы этот показатель демонстрировался в 3 раза чаще (р=0,03). У трети пациентов обеих групп определялась эозинофилия. У больных 2-й группы, по данным риноцитограммы, в 2 раза чаще обнаруживалось повышенное число эозинофилов (табл. 2).

Диагноз БА в 1-й группе выставлен в возрасте 7,4±3,9, во 2-й группе -6,3±3,2 года. Средняя продолжительность болезни в 1-й группе составила 1,8±2,4, во 2-й - 2,4±2,6 года. Длительность БА менее 1 года была установлена у 53,3% детей 1-й группы и у 61,1% - второй. Длительность заболевания от 1 года до 5 лет определена у 33,3% пациентов 1-й группы и у 11,1% - 2-й. Продолжительность БА от 5 до 7 лет выявлена у 1 и 2 детей соответственно. Стаж заболевания БА более 7 лет имели 1 пациент 1-й и 3- 2-й групп.

В 1-й группе диагноз БА легкой степени установлен лишь у 1 пациента, у остальных больных - средней тяжести. У всех больных 2-й группы констатирована БА средней степени тяжести. Детей с тяжелой степенью БА в группах зафиксировано не было. Все пациенты обеих групп получали базисную терапию согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма у детей» (2017 г.) и наблюдались по месту жительства. Для коррекции терапии дети обеих групп были направлены в поликлинику РБ №1-НЦМ к врачу пульмонологу, где у 80% пациентов 1-й группы было зарегистрировано неконтролируемое течение БА. Во 2-й группе у 50% больных имелся частичный или полный контроль над болезнью. Данное обстоятельство потребовало дополнительных исследований со стороны узких специалистов, коррекции базисного лечения, динамичный контроль, повышение комплаентности у данной категории пациентов.

На 2-м этапе, после углубленного исследования с участием нескольких специалистов проводился анализ рас-

Таблица 2

Факторы риска и клинико-лабораторная характеристика пациентов БА, включенных в исследование

Показатель	1-я гру (n=1		2-я группа (n=18)		р		
	Абс.	%	Абс.	%			
	Фактор р	иска					
Проживание в городе	11	73,7	8	44,4			
Деревянный дом, барак	7	46,7	11	61,1			
Неполная семья	1	6,7	5	27,8			
Оперативные роды	1	6,7	4	22,2			
Грудное вскармливание < 6 мес	2	13,4*	11	55	0,03		
Курение матери	2	13,3	4	22,2			
Курение отца	6	40	10	56,6**	0,01		
Кошка в доме	3	20	3	16,7			
Степень	гяжести брон	іхиальной	астмы				
Легкая	1	6,7	0	0			
Средняя	14	93,3	18	100			
Тяжелая	0	0	0	0			
	Уровень ког	нтроля					
Контролируемая	0	0	1	5,6			
Частично-контролируемая	3	20	8	44,4			
Неконтролируемая	12	80	9	50			
Лабораторный показатель							
Общий IgE	341,6±188,3		379,6±202,1*		0,03		
Риноцитограмма	8,3±5,7		18,8±13				
Эозинофилы в крови	8,9±3,2		8,9±2,5				

^{*}p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Таблица 3

Висцеральные признаки системного вовлечения соединительной ткани у больных детей БА

Признак	1-я группа		2-я группа	
Признак	Абс.	%	Абс.	%
Костно-мышечная патология	15	100	11	55,6
Нестабильность шейного отдела позвоночника	4	26,7	4	22,2
Ювенильный остеохондроз	1	6,7	0	-
Пролапс митрального клапана/ другие МАС	8	53,3	11	61,1
Патология органов зрения	5	33,3	4	22,2
Рефлюксная болезнь	5	33,3	4	22,2
ДЖВП аномалии развития желчного пузыря	1	6,7	2	11,1
Нефроптоз и/или птозы других органов	1	6,7	0	0

пространенности сопутствующих и коморбидных заболеваний (табл. 3).

Табл. 3 показывает, что у всех больных 1-й группы и у половины 2-й была поражена костно-мышечная система. В 1-й группе больных были найдены корреляционные связи между внешними признаками и внутренними: сколиозом и плоскостопием r=0,76, p<0,01, миопией и мышечной гипотонией r=0,50, p<0,05. Нестабильность шейного отдела позвоночника выявлена почти у четверти детей обеих групп, признаки ювенильного остеохондроза - у 1 ребенка из 1-й группы.

На 2-м месте диагностирована соединительнотканная дисплазия сердца (более половины случаев). По данным ЭХО-КГ, у детей в обеих группах выявлялись дополнительная трабекула, открытое овальное окно, пролапс митрального клапана и др.

Патология гастроинтестинальной системы диагностирована у половины пациентов из обеих групп: чаще регистрировалась гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, реже - дискинезия желчевыводящих путей.

Со стороны органов зрения в обеих группах практически с одинаковой частотой встречались миопия, реже - спазм аккомодации. Со стороны органов мочевой системы у 1 ребенка из 1-й группы был выявлен нефроптоз.

При анализе совокупной патологии со стороны внутренних органов в 1-й группе поражение трех и более систем отмечалось у 20% больных, двух - у 40,0, одной - у 26,7, не выявлено висцеральной патологии у 13,3%. Во 2-й группе вовлечение трех систем диагностировано у 11,1%, двух — у 44,4, одной — у 22,2, не выявлено патологии — у 22,2% пациентов (табл. 3).

Заключение. Таким образом, у пациентов с бронхиальной астмой, независимо от наличия дисплазии соединительной ткани, часто выявляется наследственная предрасположенность. У больных с умеренной и выраженной ДСТ по материнской линии чаще имелись проявления экземы (46,7%) и аллергического ринита (53,3%), чем бронхиальной астмы.

Среди факторов риска имели место наличие животных в доме и курение родителей, что оценивается как отсутствие комплаенса, приводящее к неконтролируемому течению астмы. У пациентов с легкой степенью ДСТ отмечалась низкая частота грудного вскармливания (p=0,03).

Большинство больных БА имеют дефицит массы тела с одинаковой частотой в изучаемых группах (93,5 и 77,8%).

Установлено, что БА, ассоциированная с умеренной и выраженной степенью ДСТ, характеризуется среднетяжелым течением, тенденцией к снижению уровня контроля над заболеванием, худшим прогнозом.

У пациентов БА, независимо от наличия выраженности внешних признаков ДСТ, практически с одинаковой частотой встречаются коморбидные заболевания со стороны костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, патология органов зрения, почек.

Литература

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей : учеб.пособие / Л.Н. Аббакумова ; СПб. - : Издво СПбГПМА, 2006. - 36 с.

Abbakumova L.N. Clinical forms of connective tissue disorder in children / L.N. Abbakumova // St. Petersburg: St. Petersburg state pediatric medical academy - 2006 - P.36

2. Арсентьев В.Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. - СПб.: СпецЛит, 2015. - 231 с.

Arsentiev V.G. Hereditary diseases of connec-

tive tissue as a constitutional cause of multi-organ disorders in children / V.G. Arsentiev, V.S. Baranov, N.P. Shabalov // St. Petersburg: SpetsLit. -2015. - P. 231.

3. Богомолова И. К. Дисплазия соединительной ткани и бронхиальная астма в клинической практике педиатра / И.К. Богомолова. М.П. Брызгалин // Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 2. - С. 198-205.

Bogomolova I.K. Connective tissue disorder and bronchial asthma in the clinical practice of a pediatrician / Bogomolova I.K., Bryzgalin M.P. // Transbaikal Medical Bulletin. - 2015. - № 2. - P. 198-205.

4. Брызгалин М.П. Клиническая характеристика бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей / М. П. Брызгалин, И. К.Богомолова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 3. - C. 78-82

Bryzgalin M.P. Clinical characteristics of bronchial asthma associated with connective tissue disorder in children / Bryzgalin M.P., Bogomolova I.K. // Transbaikal Medical Bulletin. - 2015. - №

5. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. - 2012. - № 3 (91). - С. 76–82.

Geppe N.A. Relevance of the problem of bronchial asthma in children / Geppe N.A. // Pediatrics. - 2012. - № 3 (91). - P. 76-82.

6. Дисплазия соединительной ткани у лиц подросткового возраста: экспертиза профпригодности, профилактика и восстановительная коррекция / А. В. Глотов [и др.]. - Омск : Изд-во ΟΓΜΑ, 2014. 208 c.

Connective tissue disorder in adolescents: examination of professional suitability, prophylaxis and restorative correction / Glotov A.V. [et al]. - Omsk: Publishing house of the Omsk State Medical Academy, 2014. - P. 208.

7. Друк И. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания : автореф. дис... канд. мед. наук / И.В. Друк. - Омск, 2004.

Druk I.V. Bronchial asthma associated with connective tissue disorder: features of the course of the disease. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences / Druk I.V. - Omsk 2004

8. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. СПб.: ООО "Издательство «ЭЛБИ-СПб», 2009. - 704 c.

Kadurina T. I. Dysplasia of connective tissue T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova. - Publishing House-St. Petersburg, 2009. - P. 704.

9. Кадурина Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. - 2007. - № 5S. - C. 2- 5.

Kadurina, TI Modern concepts of connective tissue dysplasia / T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova // Kazan medical journal. - 2007. - No. 5S. - C. 2-5.

10. Клеменов А. В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис... д-ра мед. наук / А. В. Клеменов. - М., 2005. - 48 с.

Klemenov A.V. Clinical significance of undifferentiated connective tissue disorder. Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / A.V. Klemenov, Moscow, 2005.

11. Клинические рекомендации Бронхиальная астма (МОО Российское респираторное общество, ММО Педиатрическое респираторное общество) // 2016.

Clinical recommendations for Bronchial asthma (Russian Respiratory Society, Pediatric Respiratory Society) // 2016.

12. Кондусова Ю. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей особенности течения и реабилитации : автореф. дис... канд. мед. наук / Ю. В. Кондусова. - Воронеж, 2009. - 23 с.

Kondusova Yu.V. Bronchial asthma associated with connective tissue disorder in children, features and rehabilitation. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences./ Kondusova Yu.V., Voronezh, 2009.

13. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. // Педиатрия, Журнал имени Г.Н. Сперанского. - 2014. - № 5 (93). - C. 1-40.

Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms, management tactics // Pediatrics, Journal named after G.N. Speransky. - 2014. - № 5 (93). - P. 1-40.

14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» Российское респираторное общество. Педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ, 2017.

National Program "Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention "Russian Respiratory Society. Pediatric Respiratory Society. Federation of Pediatricians of the CIS countries, 2017.

15. Нестеренко 3. В. Бронхиальная астма у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани: особенности клинического течения, осложнения / 3. В. Нестеренко // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - (2). - C. 280-282. DOI - http://dx.doi. org/10.14300/mnnc.2016.11055.

Nesterenko Z.V. Bronchial asthma in children with manifestations of connective tissue disorder: clinical course features, complications // Medical Bulletin of the North Caucasus. - 2016. - (2). - P.

16. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Врач. - 2006. - (1). - С. 19-23.

Nechaeva G.I. Connective tissue disorder: prevalence, phenotypic signs, associations with other diseases / Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Druk I.V. // Doctor. - 2006. - (1). - P. 19-23.

17. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики и стандарты ведения. Проект Российских рекомендаций. Часть 2. Москва:, 2015

Multiple organ disorders in connective tissue disorder in children. Diagnostic algorithms and maintenance standards. Draft Russian recommendations. Part 2. Moscow, 2015.

18. Такушинова Ф. М. Клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани: автореф. дис... канд. мед. наук / Ф. М. Такушинова. - Ставрополь, 2013. - 25 с.

Takushinova F.M. Clinical-instrumental characteristic of bronchial asthma in children with connective tissue disorder syndrome. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences / Takushinova F.M. Stavropol, 2013.

19. Яковлев В. М. Современное состояние и перспективы развития проблемы наследственной дисплазии соединительной ткани: мнение клинициста / В.М. Яковлев // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008 - (2). - C. 5-7.

Yakovlev V.M. The current state and prospects for the development of the problem of hereditary dysplasia of connective tissue: clinician's opinion // Medical bulletin of the North Caucasus. - 2008. - (2). - P. 5-7.

20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // GINA. 2018.



УДК 616.8

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.03

Т.К. Давыдова, С.С. Шадрина, Н.А. Шнайдер, П.С. Гончарова, Р.Ф. Насырова

НАРУШЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА В РЕСПУБЛИКЕ САХА(ЯКУТИЯ)

В статье описано исследование пациентов с болезнью двигательного нейрона (БДН) и членов их семей по госпитальной шкале Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Исследованы частота встречаемости и тяжесть тревоги и депрессии у пациентов с БДН и членов их семей

Ключевые слова: болезни двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, тревога, депрессия, госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS.

The article describes a study of patients with motor neuron disease (MND) and their families using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The frequency and severity of anxiety and depression in patients with MND and their family members were studied.

Keywords: motor neuron diseases, amyotrophic lateral sclerosis, anxiety, depression, hospital anxiety and depression scale, HADS.

Введение. Болезни двигательного нейрона (БДН) - это группа нейродегенеративных заболеваний неизвестной этиологии и патогенеза, сопровождающихся гибелью центральных и/ или периферических мотонейронов, неуклонным прогрессированием и неизбежным летальным исходом. БДН у взрослых включает: спорадические и семейные формы бокового амиотрофического склероза (БАС), прогрессирующую мышечную атрофию (ПМА), прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП), первичный боковой склероз (ПБС). Среди ученых мирового научного сообщества существуют различные точки зрения на форму заболеваний из группы БДН: стоит ли их разделять или

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна - к.м.н., в.н.с., руковод. Центра нейродегенеративных заболеваний, зав. лаб. ЯНЦ КМП, tanya.davydova.56@inbox.ru; ШАДРИНА Светлана Семеновна - с.н.с. НИЛ СВФУ им. М.К. Аммосова, svetlana.maksimo@ mail.ru; ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна - д.м.н., проф., в.н.с. Нац. мед. исследов. центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург, в.н.с. Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, NASchnaider@yandex.ru, NASchnaider@ yandex.ru; ГОНЧАРОВА Полина Сергеевна - невролог-ординатор Нац. мед. исследов. центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России. г. Санкт-Петербург, po.gon4arova@yandex.ru; НАСЫРОВА Регина Фаритовна - д.м.н., гл.н.с., руковод. Центра персонализированной психиатрии и неврологии Нац. мед. исследов. центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург, reginaf@bekhterev.ru.

необходимо считать фенотипическими вариантами БАС? [12, 14,16]. Заболеваемость БАС в мире составляет 1,89 на 100 тыс. населения, а распространенность - 5,2 случая на 100 тыс. населения [17]. Среди больных БАС 7 % болеют дольше 5 лет. Средняя продолжительность их жизни составляет 2,5 года при бульбарном и 3,5 года при спинальном дебюте БАС. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости БДН в мире. К примеру, прямая стандартизированная по возрасту заболеваемость в 2016 г. в Шотландии, в которой ведется национальный регистр, составила 2.89 на 100 тыс. населения (95% ДИ 2,50-3,34), что оказалось выше, чем в предыдущие годы. Однако исследователи объясняют это улучшением диагностики [10]. В Якутии заболеваемость по состоянию на 2018 г. составила 0,5 случая на 100 тыс. населения.

Клиника заболевания проявляется развитием парезов и параличей, атрофией мышц туловища и конечностей, непроизвольными сокращениями мышечных волокон. В дебюте заболевания или по мере прогрессирования присоединяются симптомы псевдобульбарного и бульбарного синдромов

Характерной особенностью клинической картины БАС, в отличие от других нейродегенеративных заболеваний, является отсутствие глазодвигательных расстройств, деменции (за исключением некоторых подгрупп: семейной формы, комплекса «паркинсонизм-БАС-деменция» на острове Гуам и синдрома БАС-фронтотемпоральной деменции) [1,9], нарушений функций тазовых органов и про-

лежней, несмотря на то, что больные длительное время прикованы к посте-

Основной причиной смерти при БАС становится рестриктивная или рестриктивно-обструктивная дыхательная недостаточность, которая развивается из-за пареза мышц диафрагмы, дыхательных мышц и аспирации пищи и слюны при бульбарных нарушениях. По данным исследователей Гонконга, пневмония (54,8%) и дыхательная недостаточность (40,5%) были основной причиной смерти больных с БДН [5].

Тревожно-депрессивные расстройства можно отнести к немоторным проявлениям БДН. Учитывая неуклонное прогрессирование заболевания и фатальный исход, можно ожидать высокой распространенности депрессивных и тревожных нарушений у пациентов с БДН, а также у членов их семей или их близкого окружения. В опубликованных исследованиях описано наличие субклинических и клинических проявлений тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с БАС. Различные методы выявления депрессивных расстройств вместе с разной репрезентативностью выборок пациентов, использованных в предыдущих исследованиях, могут частично объяснить различную частоту встречаемости тревожно-депрессивных расстройств при рассматриваемой патологии [6].

Цель - исследовать частоту встречаемости и выраженность тревожнодепрессивных расстройств у пациентов с болезнью двигательного нейрона и их связь с клиническими формами и темпом прогрессирования заболевания



Материалы и методы исследования. В нашем исследовании использованы данные персонифицированного регистра пациентов с БДН Центра нейродегенеративных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем Республики Саха (Якутия). В регистр ретроспективно включены больные с 1986 г. до настоящего времени. Регистр ведется с 01.01.2006 г. По состоянию на 01.01.2019 г. в персонифицированном регистре состояло 165 больных. В регистр включаются больные с достоверным БАС по Эль-Эскориальным критериям [2], а также пациенты с ПБП, ПБС и ПМА. В настоящее исследование из этого регистра БДН было выбрано 55 пациентов с установленным диагнозом БАС, ПБП, ПБС и ПМА за период с 2006 по 2018 г. Кроме этого, мы включили в исследование группу из 55 чел., которая состояла из членов их семей и близкого окружения, для оценки их психического состояния. Все участники исследования дали письменное информированное согласие для участия в исследовании. Права больных и правила биоэтики соблюдены.

Критерии включения в исследование:

- 1. больные с клинически достоверным БАС, по Эль-Эскориальным критериям;
- 2. больные с прогрессирующим бульбарным параличом,
- больные с прогрессирующей мышечной атрофией;
- больные с первичным боковым склерозом;
- родственники или близкие 5. люди, которые принимают участие в уходе за больными с БДН.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1. пациенты, имеющие БАСимитирующие синдромы;
- пациенты с БДН, имеющие 2. выраженные когнитивные нарушения;
- 3. пациенты в терминальной стадии заболевания, которые находятся на аппарате искусственной вентиляции легких;
- 5 родственники пациентов, которые не принимают участие в уходе за больными с БДН.
- В исследовании использовались методы: психометрический - использование госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства среди пациентов и членов их семей или близких; клинический ме-

тод исследования - оценка соматического и неврологического статуса).

Определение темпа прогрессирования заболевания производилось с помощью функциональной шкалы ALSFRS (ALS Functional Rating Scale); дефициоценка функционального та - по 4-балльной системе по шкале ALSFRS. Скорость прогрессирования определялась как: быстрая, если пациент терял более 10 баллов в год; средняя - при потере от 5 до 9 баллов в год; медленная - при потере до 5 бал-

Статистический анализ результатов исследований проводился с помощью программы Statistica v.12 (StatSoft, USA) с использованием методов описательной статистики, дисперсионного анализа и метода Краскела-Уоллиса для сравнения средних величин. Критический уровень значимости (р) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Из 55 пациентов, включенных в выборку, 35 пациентов - это пациенты с достоверным БАС, 5 - с ПБП, 5 - с ПБС, 10 - с

ПМА. Распределение пациентов этнической принадлежности: 12(21,8%) чел. - представители русской этнической группы; 43 (78,2%) пациента - якутской этнической группы. Распределение пациентов по полу: мужчины - 31 (56,3%) чел., женщины - 24 (43,7%) чел. Возраст варьировал в пределах 30-72 лет. Средний возраст составил 53±11,8 лет. При этом возрастная группа 30-50 лет составила 15 чел. (27,2%), 51-60 лет -14 чел. (25,4%), 61 год и старше - 26 чел. (47,7%). По шкале ALSFRS был выявлен быстрый темп прогрессирования заболевания у 50,9% пациентов, средний темп - у 21,8%, медленный темп - у 27, 3%. Дебют заболевания был установлен в 12 (21,8%) случаях.

Медикаментозное депрессии печение проводилось препаратом из группы

трициклических антидепрессантов амитриптилин 50-75 мг перорально на ночь у 10 пациентов, из которых у 6 пациентов была выраженная сиалорея. Прием анксиолитиков при тревоге у больных и родственников был нерегулярным и редким.

Тревога и депрессия у пациентов с БДН по шкале HADS. Нами выявлено, что у больных с установленным БАС уровень тревоги в среднем составил 17,74±0,48 балла, депрессии - 13,60±0,68, при ПБП уровень тревоги составил 21,20±1,27 балла, депрессии 16,60±1,8 балла (рис. 1). При ПБС уровень тревоги в среднем составил 14,60±1,27 балла, депрессии - 10,50±1,27 балла. В группе с ПМА выявлен средний уровень тревоги - 13,40±0,9 балла, а депрессии -10,50±1,27 балла.

Как видно на рисунке, уровень клинически выраженной тревоги был значимо выше в группах больных с БАС и ПБП, чем в группах больных с ПБС и Π MA(F=6,014;p=0,0002).

На рис. 2 видно, что уровень де-

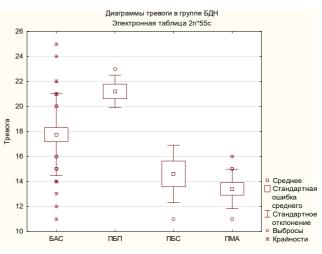


Рис. 1. Уровень тревоги у больных с БАС, ПБП, ПБС, ПМА

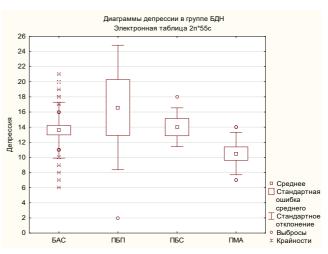


Рис. 2. Уровень депрессии у больных с БАС, ПБП, ПБС, ПМА

прессии был также значимо выше у больных с БАС и ПБП, чем у больных с ПБС и ПМА(F=3.51;p=0,042).

Тревога и депрессия у родственников и близких людей из окружения пациента по шкале HADS. Поскольку показатели тревоги и депрессии в этой группе не соответствуют закону нормального распределения, была вычислена медиана с квартилями. У родственников пациентов с БАС медиана тревоги составила 14 баллов, с ПБС — 15 баллов, ПБП и ПМА — 12 баллов. Медиана депрессии у членов семей во всех группах составила 6 баллов.

Статистически значимых результатов зависимости уровня тревоги и депрессии от возраста как у пациентов, так и их родственников не выявлено (р=0,08). В общей группе тревога и депрессия от темпа прогрессирования БДН не зависели (р=0,09 и р=0,9 соответственно). При раздельном анализе в зависимости от формы БДН также различий не выявлено (р>0,05). Обследование по шкале HADS показало, что все больные испытывают клинически выраженную тревогу и депрессию, которые они связывали со своим заболеванием. При этом уровень тревоги и депрессии были статистически значимо выше у больных, страдающих БАС и ПБП, чем у больных с ПБС и ПМА. Однако обследование по шкале HADS членов семей и близких людей пациентов во всей группе БДН выявил клинические проявления тревожных расстройств без депрессивных нарушений.

Таким образом, наше исследование показывает, что у всех пациентов регистрировались выраженные тревожно-депрессивные нарушения, которые можно отнести к немоторным проявлениям БДН. Эти данные соотносятся с данными исследователей из Бразилии (2017), в исследованиях которых симптомы тревоги и депрессии коррелировали и часто встречались у пациентов с БАС [8]. Motataianu Anca et al. (2020, Румыния) опубликовали данные исследований небольшой выборки пациентов с БАС (n=50). Распространённость депрессии в выборке после исключения больных БАС с когнитивными нарушениями оказалась 42,8 %, что говорит о высокой распространенности депрессии у пациентов с БАС. Кроме этого, они показали связь социальнодемографических факторов с развитием депрессии: низкий уровень образования, отсутствие психологической поддержки со стороны родственников, выраженная физическая слабость пациентов, а также опекунство над больными их детей или родителей были связаны с развитием депрессии. Напротив, высокий уровень образования, психологическая поддержка, высокий уровень баллов по шкале ALSFRS и опекунство супруга над больным были связаны с отсутствием депрессии у пациентов с БАС[13]. Исследователи из Нормандского университета (Франция, 2019) приводят в своей публикации вывоы Rabkin et al. (2009) и Burke et аl. (2015) о том, что именно когнитивные и поведенческие расстройства, а не физическая недееспособность пациентов увеличивают нагрузку на лиц, осуществляющих уход, и повышают их тревогу [4]. В китайском исследовании (2015) между пациентами и их опекунами была обнаружена очень сильная корреляция между депрессией и тревогой. Однако тяжесть депрессии и тревоги у лиц, осуществляющих уход за пациентами с БАС, коррелировала с их возрастом[7]. Ученые из Швеции и Норвегии (2016) пришли к важному выводу, что пациенты с БАС подвержены более высокому риску возникновения депрессивных расстройств и, как следствие, приему антидепрессантов до и после постановки диагноза. В своих исследованиях они показали, что в течение 1 года после постановки диагноза депрессии риск БАС увеличился в 3,6 раза. Также был выявлен более высокий риск БАС на второй и третий годы после постановки диагноза депрессивного расстройства. Пациенты с БАС чаще используют антидепрессанты, чем в контрольной группе, особенно в течение года до постановки диагноза [15].

Кроме этого, депрессия может стать препятствием для проведения лечения больного. Так, исследователи из Польши опубликовали протокол комплексного лечения 71-летнего пациента с БАС, в который был включен метод электроэнцефалографии с биологической обратной связью (ЭЭГ-БОС). Метод основан на использовании взаимодействия между психическим состоянием пациента и активностью головного мозга, позволяя пациенту активно и сознательно участвовать в управлении своими нейрофизиологическими процессами. Подключение этого метода при утяжелении депрессивных расстройств и отказа пациента с БАС от продолжения сеансов физиотерапии позволило закончить запланированный курс комплексного лечения, так как после первых трех сеансов ЭЭГ-БОС наблюдалось явное улучшение настроения пациента и проявление интереса к продолжению сеансов физиотерапии [3]. Группа исследователей из Кореи также опубликовала результаты исследований (2019), которые позволяют предположить, что БОС может быть эффективным методом в качестве дополнительного лечения не только для коморбидных депрессивных расстройств, но и для функционального восстановления у пациентов с резистентностью к лекарственной терапии депрессии [11].

Заключение. Таким образом, несмотря на небольшую выборку пациентов с БДН, полученные нами данные согласуются с данными зарубежных исследователей. В обследованной выборке все пациенты (n=55) страдали тревожно-депрессивными расстройствами, которые относятся к немоторным проявлениям БДН. При этом родственников беспокоила изолированная тревога без симптомов депрессии. Пациенты с БДН могут иметь тревожные и депрессивные нарушения как в дебюте заболевания, так и на последующих этапах его развития. Высокая частота коморбидности тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с БАС требует разработки комплексного подхода к лечению БДН, включая медикаментозный, психотерапевтический, физиотерапевтический и другие методы. Также, учитывая ранее опубликованные данные о развитии депрессии при БАС, которая может быть как немоторным симптомом при БАС + лобно-височная дегенерация, так и началом развития поражения верхних мотонейронов при классическом БАС, можно предположить, что клиническая картина БАС складывается из немоторных симптомов в начале заболевания и последующего присоединения двигательных нарушений в развернутой стадии заболевания. Биологические маркеры с учетом нарушений поведения и настроения, а также поиск и исследование других вероятных немоторных проявлений БДН. скрининговое обследование населения с помощью адаптированных к БДН опросников помогли бы диагностировать заболевание на ранних стадиях.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов по поводу концепций, обсуждаемых в этой статье.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержни

Литература

1. Яхно Н.Н. Синдром БАС – деменция лобного типа / Н.Н. Яхно, М.С. Головкова,



И.С. Преображенская // Неврологический журнал.2002;4:12-18.

Yakhno N.N. ALS syndrome - dementia of the frontal type / N.N. Yakhno, M.S. Golovkova, I.S. Pereobpazhenskaya // Neurological journal. - 2002: 4: 12-18.

- 2. Brooks BR, MillerRG, SwasM [et al]. El- Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph. Lateral scler. Other Motor Neuron Disord. - 2000; Vol. 1 (5): 293-299.
- Białkowska J., Mroczkowska D., Huflejt M.E. [et al] Complex treatment of amyotrophiclateral sclerosis patient. Acta Clin Croat. - 2019 Dec; 58(4): 757-766.doi: 10.20471/ acc.2019.58.04.24
- 4. Benbrika S., Desgranges B., Eustache F. [et al.] Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. Front Neurosci. 2019; 13: 951. Published online 2019 Sep 10. doi: 10.3389/fnins.2019.00951
- 5. Cheng HWB, Chan OM, Chan CHR [et al]. End-of-life Characteristics and Palliative Care Provision for Patients With Motor Neuron Disease.Am J. Hosp. Palliat Care. - 2018; Jun. 35 (6): 847-851. DOI: 10.1177 / 1049909117735832. Epub 2017 Oct 15.
- 6. Carvalho T.L., Sanguinette de Almeida L.M., Araujo Lorega K.M.[et al] Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral

- sclerosis: a systematic review Trends in Psychiatry and Psychotherapy January March 2016;38(1):1-5. doi: 10.1590/2237-6089-2015-
- 7. Chen D., Guo X., Zheng Z. [et al.] Depression and anxiety in amyotrophic lateral sclerosis: correlations between the distress of patients and caregivers. Muscle Nerve. 2015 Mar;51(3):353-7. doi: 10.1002/mus.24325. Epub 2015 Jan 6
- 8. Godoy L., Prado R., Santos Bicalho I.C. [et al.]. Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: frequency and association with clinical features. Einstein (Sao Paulo). 2017;15(1):58-60. doi: 10.1590/S1679-45082017AO3870
- 9. Hirano A, Kurland LT, Krooth RS. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. Brain. 1961a; Vol. 84: 642-661
- 10. Leighton DJ, Newton J, Stephenson LJ [et al.]. Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland. J.Neurol. 2019; Apr.266(4): 817-825. DOI: 10.1007/s00415-019-09190-7. Epub.2019 Feb. 25, CARE-MND Consortium.
- 11. Lee Y-J, Lee G-W,Seo W-S [et al]. Neurofeedback Treatment on Depressive Symptoms and Functional Recovery in Treatment-Resistant Patients with Major Depressive Disorder: an Open-Label Pilot Study.J

Korean Med Sci. 2019 Nov 4; 34(42): e287. Published online 2019 Oct 24. doi: 10.3346/ jkms.2019.34. e287

- 12. Müller HP, GorgesM, Del Tredici K. The same cortico-efferent tract involvement in progressive bulbar palsy and in 'classical' ALS: A tract of interest-based MRI study. Neuroimage Clin. 2019;24:101979. DOI: 10.1016/j. nicl.2019.101979. Epub 2019 Aug 9.
- 13. Motataianu A., Andone S., Radu C. [et al.]. Predictors of Depression in Caucasian Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in Romania. Brain Sci. 2020 Aug; 10(8): 470.Published online 2020 Jul 22. doi: 10.3390/brainsci10080470
- 14. Norris FN, Shepherd R, Denys E [et al.].Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. J.Neurol.Sci. 1993; 118:48-55.
- 15. Roos E, Mariosa D, Ingre C, Lundholm C, Wirdefeldt K, Roos PM. [et al.]. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. 2016; 86(24):2271–7. Neurology. WNL.00000000000002671
- 16. Saberi S., Stauffer J.E., Schulte D.J.[et al]. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. Neurol Clin. 2015 Nov;33(4):855-76. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.012.
- 17. WijesekeraLC,Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J.Rare Dis. 2009; Feb. 3, 4:3. DOI: 10.1186/1750-1172-4-3.

О.М. Журба, А.В. Меринов, А.Н. Алексеенко, И.В. Кудаева

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.04

УДК 616-001.34-057:577.115.3:543.544

В настоящей работе представлены результаты исследований по содержанию этерифицированных полиненасыщенных жирных в плазме крови у лиц с вибрационной болезнью (ВБ). Установлено, что показатели докозагексаеновой кислоты (С22:6ω3) были статистически значимо выше в группе лиц с ВБ

Ключевые слова: полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3 индекс, хромато-масс-спектрометрия, вибрационная болезнь.

The article presents the results of studies on the content of esterified polyunsaturated fatty acids (PUFA) in blood plasma in individuals with vibration disease (VD). It was found that the indices of docosahexaenoic acid (C22: 6ω3) were statistically much higher in the group of individuals

Keywords: polyunsaturated fatty acids, omega-3 index, chromatography-mass spectrometry, vibration disease.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт исследований»: медико-экологических ЖУРБА Ольга Михайловна – к.б.н.. с.н.с.. зав. лаб., zhurba99@gmail.com, http://orcid. org/0000-0002-9961-6408, МЕРИНОВ Алексей Владимирович - м.н.с., alek-merinov@ mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-7848-6432, АЛЕКСЕЕНКО Антон Николаевич - к.х.н., alexeenko85@mail.ru, http://orcid. org/0000-0003-4980-5304, КУДАЕВА Ирина Валерьевна – д.м.н., доцент, зам. директора по научной работе, kudaeva_irina@mail. ru, http://orcid.org/0000-0002-5608-0818.

Введение. В структуре профессиональной заболеваемости вибрационная болезнь (ВБ) занимает одно из ведущих мест [3, 13]. К факторам, усугубляющим вредное воздействие вибрации на организм, относятся неблагоприятные климатические условия осуществления производственной деятельности и проживания, особенно низкая температура окружающей среды. Известно, что холод усиливает негативное влияние вибрации на организм и повышает риск развития вибрационной болезни за счет усиления сосудистых реакций [1]. При этом следует учитывать, что одну из ключевых ролей в ее патогенезе играет эндоте-

лиальная дисфункция, которая наряду с изменениями в нервной системе приводит к формированию системных микроангиопатий [6]. Считается, что данные нарушения вызваны как прямым воздействием вибрации на эндотелий сосудов, так и дисбалансом окислительно-восстановительных процессов, нейрогуморальными, нейроиммунными механизмами, метаболическими нарушениями [2]. В качестве последних отмечают изменения липидного обмена проатерогенной направленности. В то же время исследование показателей липидограммы не всегда отвечает на вопрос о возможных механизмах развития данных нарушений.

Одним из подходов в решении данной задачи является изучение липидов крови с точки зрения их первичных составляющих, а именно жирных кислот, оценка баланса их различных фракций для диагностики, прогноза и лечения дислипидемий, сердечно-сосудистой патологии и других заболеваний [5, 8, 12]. Одной из фракций жирных кислот крови являются этерифицированные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), соотношение между компонентами которых может играть большую роль в развитии сосудистых нарушений, вызванных в том числе воздействием вибрации.

В связи с этим **целью** работы явилось изучение спектра этерифицированных полиненасыщенных жирных кислот в крови у лиц с вибрационной патологией.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие 97 чел., проходивших обследование на базе клиники ФГБНУ ВСИМЭИ, из которых были сформированы 2 группы: в основную І группу включены 52 работника с установленным диагнозом ВБ (средний возраст 49,0±0,8 года), II группу (группа сравнения) составили 45 условно здоровых мужчин (средний возраст 52,0±0,8 лет), не имеющих в профессиональном маршруте контакта с вибрацией. Критериями исключения из исследования явились наличие острых и хронических неинфекционных заболеваний в стадии обострения на момент обследования, установленных в анамнезе диагнозов ишемическая болезнь сердца, инсульт, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, а также возраст старше 65 лет и применение биологически активных добавок с содержанием ПНЖК. Все обследованные проживали в условиях Восточной Сибири не менее 10 лет. Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266), все исследования проведены с информированного согласия обследуемых лиц, одобренного в установленном порядке Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ ВСИМЭИ. Проведенные исследования не ущемляли права, не подвергали опасности благополучие субъектов исследования и не причиняли вреда их здоровью.

Для взятия образцов плазмы крови использовали вакутейнеры, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту. Для получения плазмы отобранную кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об./мин. Образцы плазмы крови были аликвотированы в эппендорфы, хранение осуществлялось при температуре -20°C.

Определение этерифицированных жирных кислот (ЭЖК) проводилось двухстадийной методикой с использованием экстрактивного алкилирования методом хромато-масс-спектрометрии [4] на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C на капиллярной колонке HP-5MS.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1, с применением непараметрического критерия Манна-Уитни. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро—Уилкса. Сравнение относительных величин осуществляли по критерию χ^2 . Во всех случаях различия считали статистически значимыми при р <0,05. Результаты проведенных исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха, мг/л.

Результаты и обсуждение. Изучено распределение количественных показателей ПНЖК семейств ω -3 и ω -6 в обследованных группах (таблица). В группе лиц с ВБ отмечалось статистически значимое увеличение уровня ω -3 докозагексаеновой кислоты.

Согласно данным литературы, из всех ПНЖК семейства ω-3 значимыми

являются докозагексаеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая (ЭПК), а из ПНЖК ω-6 – арахидоновая (АРК) и линолевая (ЛК) [7]. Для первых был рассчитан ω-3 индекс как процент суммы эйкозапентаеновой (С20:5ω3) и докозагексаеновой (С22:6ω3) кислот от всей суммы жирных кислот (ЖК) в крови. Данный индекс в обследованных группах варьировал в широком диапазоне: от 2,0 до 9,2% у пациентов с ВБ и от 1,3 до 12,7% - у лиц группы сравнения. По полученным данным, ω-3 индекса представители когорт были распределены на 4 подгруппы (менее 2,5%, 2,5-5%, 5-7,5%, более 7,5%). В основной группе преобладали лица с показателем ω-3 индекса в интервалах 2,5-5 и 5-7,5%, в то время как в группе сравнения наблюдалось равномерное распределение лиц между 4-мя подгруппами (χ^2 =11,2, p=0,011) (рис. 1).

Изучаемый ω-3 индекс в настоящее время предложен для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Считается, что у лиц с ω-3 индексом <4% риск ССЗ в 10 раз выше, чем у пациентов с индексом >8% [14]. В нашем наблюдении в основной группе количество пациентов с ω-3 индексом >7,5% составило 11,5%, а в группе сравнения - 22,2%, однако межгрупповые различия были статистически незначимы (χ^2 =2,0, p=0,157). Обращает на себя внимание тот факт, что среди лиц группы сравнения относительное количество лиц с ω-3 индексом меньше 2,5 было статистически значимо выше (22,2%, χ^2 =7,5, p=0,006), чем в основной группе обследуемых (3,8%).

Сравнение сумм основных представителей ПНЖК ω -3 (ЭПК и ДГК)

Содержание этерифицированных полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -3 и ω -6 в плазме крови у лиц с ВБ и группы сравнения, Ме (Q_{25} – Q_{75}), мг/л

Показатель	Группа с ВБ, n = 52	Группа сравнения, $n = 45$	p
ω3 –	Жирные кислоты		
Эйкозапентаеновая кислота (C20:5ω3)	27,8 (19,9–48,4)	37,5 (24,8–54,9)	0,066
α-Линоленовая кислота (С18:3ω3)	13,6 (9,5–23,3)	14,4 (9,9–29,0)	0,820
Эйкозатриеновая кислота (С20:3ω3)	2,8 (0,2–3,3)	3,0 (0,2–3,3)	0,321
Докозагексаеновая кислота (C22:6ω3)	110,1 (85,7–133,8)	89,4 (38,7–105,2)	0,003
Σω3 ЖΚ	151,5 (123,7–193,0)	139,4 (111,0–176,0)	0,154
ω 6 –	Жирные кислоты		
γ-Линоленовая кислота (С18:3ω6)	8,7 (6,2–14,0)	10,2 (7,3–20,6)	0,063
Линолевая кислота (С18:2ω6)	468,1 (414,8–559,2)	449,6 (380,7–643,8)	0,834
Арахидоновая кислота (С20:4ω6)	184,4 (153,8–207,1)	181,6 (160,3–227,1)	0,546
Дигомо-γ-линоленовая кислота (C20:3ω6)	96,3 (71,8–115,8)	85,8 (76,9–121,9)	0,919
Эйкозадиеновая кислота (С20:2ω6)	15,6 (11,7–18,8)	12,5 (10,5–16,3)	0,096
Σ ω6 ЖΚ	761,9 (673,4–923,7)	746,5 (613,6–997,6)	0,868
ω6/ω3	4,7 (4,1–6,4)	5,4 (4,4–9,4)	0,114

и ω-6 (АРК и ЛК) показало, что сумма основных ПНЖК ω-6 была статистически значимо выше, чем сумма основных ПНЖК ω-3 в обеих группах (рис. 2).

Известно, что этерифицированные жирные кислоты отражают перенос экзогенных ЖК от энтероцитов к печени и далее - ко всем клеткам [10]. При этом ω -3 и некоторые ω -6 ЖК являются эссенциальными, выступают в качестве субстрата для получения энергии и для синтеза биологически активных гуморальных регуляторов. Поэтому при дефиците их поступления в организм нарушается регуляция физиологических процессов. В то же время нарушение соотношения между ними в сторону преобладания ω-6 ПНЖК свидетельствует об активации провоспалительных процессов. Это определяется превращением ПНЖК в организме. При окислении циклооксигеназой ПНЖК превращаются в простагландины (ПГ): из ω-6 ПНЖК образуются ПГ класса 1 и 2, а из ω-3 ПНЖК

синтезируются ПГ 3 класса [15]. Превращение ПНЖК по липоксигеназному пути дает классы лейкотриенов (ЛТ): 3 и 4 для ω -6 кислот, 5 – для ω -3 кислот. С увеличением класса усиливается вазодилатирующее и антиагрегационное действие ПГ и снижаются провоспалительные и атерогенные свойства ЛТ [9, 11].

Учитывая, что одним из звеньев патогенеза ВБ является нарушение функции эндотелия, в качестве механизма его развития можно рассматривать формирование сосудистого воспаления в результате преобладания в организме этерифицированных ω-6 над ω-3 ПНЖК. Следует отметить, что у представителей группы сравнения в метаболизме ПНЖК отмечаются нарушения аналогичного характера, что требует, с одной стороны, проведения исследований по выяснению наличия у них метаболического синдрома, а с другой - диктует необходимость изучения распространенности подобных изменений в популяции в целом.

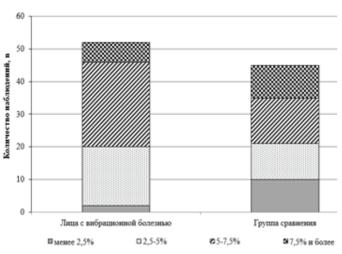


Рис. 1. Распределение обследованных лиц по уровню ω-3 индекса

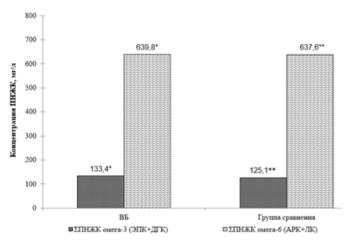


Рис. 2. Соотношение суммы концентраций основных представителей жирных кислот семейств ω-3 и ω-6. *, ** – различия статистически значимы при р <0,05

Заключение. образом, Таким проведенное следование пичественных показателей ЭЖК плазме крови у лиц с ВБ установило большее содержание C22:6ω3. Установлено, что ω-3 индекс в обеих группах варьировался в диапазоне: 2,0-9,2% у лиц с ВБ и 1,3-12,7% у лиц группы сравнения.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по фрагменту лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ ВСИМЭИ «Изучемеханизмов метаболических нарушений их роли в формировании чувствительности воздействию производственных факторов»,

регистрации государственной AAA-A18-1180 2089005-6.

Литература

1. Видякина А.В. Особенности сочетанного действия вибрации и холода / А.В. Видякина, О.Н. Дурягина // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. -2016. – № 1. – C. 7–8.

Vidyakina A.V. Features of the combined effects of vibration and cold / A.V. Vidyakina, O.N. Duryagina // Bulletin of the Northern State Medical University. - 2016. - № 1. - P. 7-8.

2. Диагностика сосудистых нарушений при вибрационной болезни на основе изучения лейкоцитарно-эндотелиальных механизмов / О.Н. Герасименко, Л.А. Шпагина, В.М. Чернышев [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 10. – С. 21–25.

Studying leucocyte-endothelial mechanisms for diagnosis of vascular disorders in vibration disease / O.N. Gerasimenko, L.A. Shpagina, V.M. Chernyshov [et al.] // Occupational medicine and industrial ecology. – 2005. – № 10. – Р. 21–25. 3. Жеглова А.В. Современные подходы

к проведению профилактических осмотров рабочих виброопасных профессий / А.В. Жеглова. И.Н. Федина // Гигиена и санитария. 2016. - T. 95, № 11. - C. 1048-1051. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-11-1048-1051

Zheglova A.V. Modern approaches to carrying out preventive examinations of workers of vibration-dangerous occupations / A.V. Zheglova, I.N. Fedina // Hygiene and Sanitation. - 2016. - Vol. 95, № 11. - P. 1048-1051. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-11-1048-1051

4. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с массселективным детектированием / Т.И. Орлова, А.И. Уколов, Е.И. Савельева [и др.] // Аналитика и контроль. – 2015. – № 2. – С. 183–188. DOI: 10.15826/analitika.2015.19.2.002

GC-MS quantification of free and esterified fatty acids in blood plasma / T.I. Orlova, A.I. Ukolov, E.I. Savel'eva [et al.] // Analytics and Control. – 2015. – № 2. – P. 183–188. DOI: 10.15826/ analitika.2015.19.2.002

5. Петрова И.А. Диагностические критерии вибрационной болезни на основе оценки жирно-кислотного состава сыворотки крови / И.А. Петрова, А.С. Гордецов, И.В. Федотова // Современные технологии в медицине. - 2013. -T. 5, № 3. – C. 83–88.

Petrova I.A. Diagnostic criteria of vibration disease on the basis of the assessment of blood serum fatty acid composition / I.A. Petrova, A.S. Gordetsov, I.V. Fedotova // Modern Technologies in medicine - 2013 - Vol. 5 № 3 - P 83-88

6. Потеряева Е.Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий / Е.Л. Потеряева // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – Т 24, № 4. - C. 52-54.

Poteryaeva E.L. Platelet-vascular homeostasis disorders role in vibrational microangiopathies pathogenesis / E.L. Poteryaeva // Bulletin SD RAMS. - 2004. - Vol 24, № 4. - P. 52-54.

7. Состав жирных кислот плазмы крови и мембран эритроцитов у детей с атопическим дерматитом / С.Ю. Терешенко. Н.Н. Сущик. Е.И. Прахин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т 53, № 2. C.105-106.

Composition of plasma and red blood membrane fatty acids in children with atopic dermatitis / S.Yu. Tereshchenko, N.N. Sushchik, E.I. Prakhin, [et al.] // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2008. – Vol. 53, № 2. – P. 105–106.

8. Тихомирова Ю.Р. Уровень свободных жирных кислот и белка, связывающего жирные кислоты как предиктор коронарных событий / Ю.Р. Тихомирова, К.Н. Конторщикова // Медицинский альманах. – 2016. – № 2. – С. 29–31.

Tikhomirova Yu. R. Level of free fatty acids and protein connecting fatty acids as predictor of coronary events / Yu. R. Tikhomirova, K.N. Kontorshchikova // Medical almanac. – 2016. – № 2. – P 29–31

9. Arterburn L.M. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans / L.M. Arterburn, E.B. Hall, H. Ohen // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol 83, № 6 Suppl. – P.

1467S-1476S. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1467S

10. Lanier J.B. Diet and physical activity for cardiovascular disease prevention / J.B. Lanier, D.C. Bury, S.W. Richardson // Am Fam Physician. – 2016. – Vol. 93, № 11. – P. 919–924.

11. Leaf A. Cardiovascular effects of fish oils. Beyond the platelet / A. Leaf // Circulation. – 1990. – Vol. 82, № 2. – P. 624–628. DOI: 10.1161/01. cir.82.2.624

12. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling / M. Sakabe, A. Shiroshita-Takeshita, A. Maguy [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 19. – P. 2101–2109. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704759

13. Prevalence and pattern of occupational

exposure to hand transmitted vibration in Great Britain: findings from a national survey / K.T. Palmer, M.J. Griffin, H. Bendall [et al.] // Occup Environ Med. – 2000. – Vol. 57, № 4. – P. 229–236. DOI: 10.1136/oem.57.4.218

14. Saldanha L.G. Workshop on DHA as a required nutrient: overview / L.G. Saldanha, N.Jr. Salem, J.T. Brenna // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2009. – Vol. 81, № 2-3. – P. 233–236. DOI: 10.1016/j.plefa.2009.07.001

15. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals / C.N. Serhan, S. Hong, K. Gronert [et al.] // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 196, № 8. – P. 1025–1037. DOI: 10.1084/jem.20020760

Л.Б. Маснавиева, И.В Кудаева, О.А. Дьякович, Н.П. Чистова, О.В. Наумова

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PPARGC1A* И *PPARG* С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У ЛИЦ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.05 УДК 613.644+616-018.74]-575.174.0

Целью работы явилось изучение связи полиморфизмов Pro12Ala гена PPARG и Gly482Ser гена PPARGC1A с метаболическим синдромом (MC) у лиц с вибрационной болезнью (BБ). У пациентов с BБ и лиц группы сравнения была изучена частота аллелей и генотипов указанных выше полиморфизмов и проведена оценка их ассоциаций с наличием MC. Установлено, что при одинаковой частоте аллелей и генотипов полиморфизмов Pro12Ala гена PPARG и Gly482Ser гена PPARGC1A в обследованных группах встречаемость MC среди пациентов с BБ была выше. В группе сравнения носительство генотипа ProPro гена PPARG ассоциируется с устойчивостью к развитию MC. У пациентов с BБ не выявлено значимого влияния полиморфизмов Pro12Ala гена PPARG и Gly482Ser гена PPARGC1A на формирование MC. Ключевые слова: полиморфизмы, PPARG, коактиватор PPARG, вибрационная болезнь, метаболический синдром.

The aim of this work was to study the relationship between Pro12Ala polymorphisms of the *PPARG* gene and Gly482Ser of the *PPARGC1A* gene with metabolic syndrome in individuals with VD. The frequency of alleles and genotypes of these polymorphisms was studied in patients with VD and in the comparison group, and their role in the development of metabolic syndrome (MS) was assessed. It was found that the frequency of MS among individuals with Vibration disease was higher with the same distribution of alleles and genotypes of Pro12Ala polymorphisms of the *PPARG* gene and Gly482Ser of the *PPARGC1A* gene in the examined groups. The carriage of the ProPro genotype of the *PPARG* gene is associated with resistance to MS development in the comparison group. A significant effect of the Pro12Ala polymorphisms of the *PPARG* gene and Gly482Ser of the *PPARGC1A* gene on the formation of MS was not revealed in patients with vibration disease.

Key words: polymorphisms, PPARG, PPARG coactivator, vibration disease, metabolic syndrome.

Введение. С 2007 по 2017 г. около 7% работников предприятий Крайнего Севера Российской Федерации, имеющих контакт с вредными производ-

ФГБНУ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, г. Ангарск: МАСНАВИЕВА Людмила Борисовна – д.б.н., с.н.с., masnavieva_luda@ mail.ru, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1400-6345, КУДАЕВА Ирина Валерьевна – д.м.н., доцент, зам. директора по научн. работе, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5608-0818, ДЬЯКОВИЧ Ольга Александровна – к.б.н., н.с., ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4903-1401, ЧИСТОВА Надежда Павловна – аспирант, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1206-6379, НАУМОВА Ольга Вячеславовна – м.н.с., ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5353-2268.

ственными факторами, подвергались воздействию общей и локальной вибрации [10]. Сочетанное воздействие неблагоприятных производственных факторов (вибрация, выраженное охлаждение и функциональное перенапряжение опорно-двигательной системы) приводит к развитию вибрационной болезни (ВБ). Данное заболевание имеет значительный удельный вес в структуре профессиональной патологии и составляет 20-22% [9, 10]. Следует отметить, что для ВБ в качестве сопутствующей патологии характерны сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нарушения липидного и углеводного обменов [13]. Возможно, что чувствительность людей к действию производственной вибрации, а также повышенный риск развития метаболи-

ческих нарушений и ССЗ могут определяться, в том числе, особенностями их генетического статуса. Так, выявлены сопряженности между некоторыми генотипами ингибитора протеазы альфа-І-антитрипсина и изофермента кислой фосфатазы и вибрационной болезнью [7], между полиморфными вариантами генов синтазы оксида азота, эндотелина, активатора плазминогена типа 1 и артериальной гипертензией [1, 3]. Показано, что полиморфизмы гена гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (РРАКу), ассоциированы с изменениями уровней жирных кислот, холестерина и его фракций в липопротеинах крови, с чувствительностью тканей к инсулину и метаболическим синдромом (МС) [12, 14, 18]. При этом данные о влия-



нии носительства минорного аллеля полиморфизма Pro12Ala гена PPARG на метаболические процессы и обмен липидов неоднозначны. Возможно, что особенности его фенотипических проявлений обусловлены сочетанным влиянием расы, наличием мутаций других генов и действием внешних факторов, в том числе производственных [5, 18]. Функционирование рецептора РРАКу зависит от его коактиватора, который кодируется генами PPARGC1A и PPARGC1B [4, 16, 17]. В литературе представлены данные об ассоциации между полиморфизмом Gly482Ser гена PPARGC1A и артериальной гипертензией у мужчин с диабетом 2-го типа [20]. Целью работы явилось изучение связи полиморфизмов Pro12Ala гена PPARG и Gly482Ser гена PPARGC1A с метаболическим синдромом у лиц с вибрационной бопезнью.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 190 мужчин, не имевших в анамнезе онкологических заболеваний, почечпеченочной недостаточности, ной. инсульта, инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца. Всеми подписано информированное согласие на обследование, одобренное Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». Обследованные были разделены на две группы: в основную включен 121 пациент с ВБ (средний возраст 51,0±0,6 года), в группу сравнения - 69 мужчин, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации (51,4±0,8 года).

В каждой из обследованных групп были выявлены лица с МС. Они имели абдоминальное ожирение (объем талии >94 см) и два любых из критериальных показателей нарушения липидного или углеводного обменов, артериального давления (содержание триглицеридов более 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности ниже 1,0 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности выше 3,0 ммоль/л, артериальное давление более 140/90 мм рт. ст., уровень глюкозы плазмы более 6,1 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе). Индивиды без этого синдромокомплекса и с таковым составили в группе сравнения подгруппы 1 и 2, в основной группе – 3 и 4 соответственно. В подгруппу 1 вошли 45 чел. (средний возраст 50,3±1,0 года), в подгруппу 2 - 24 (53,5±1,0), в 3-ю - 60 (50,4±0,9) и в 4-ю - 61 чел. (52,5±0,9 года).

Этническую принадлежность обследуемых устанавливали путем анкетирования с выяснением национальности их родителей. 89% составили лица европеоидной расы (русские, украинцы), 11% - монголоиды (буряты, якуты, татары). Встречаемость представителей монголоидной расы в подгруппах 1-4 значимо не различалась и составила 8,9; 12,5; 11,6 и 9,8% соответственно.

Для генетических исследований использовали цельную кровь с применением К₂ЭДТА в качестве антикоагулянта. ДНК выделяли из лейкоцитов крови при помощи реагента «ДНКэкспресс» («Литех», Россия) модифицированным методом [2]. Генотипирование полиморфизмов Glv482Ser гена PPARGC1A и Pro12Ala гена PPARG осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичными праймерами в соответствии с протоколом производителя наборов реагентов («Литех», Россия).

Анализ результатов исследования выполняли в программе STATISTICA 6.0 и SNPstats (https://www.snpstats.net/ start.htm). Для сравнения частоты генотипов применяли критерий хи-квадрат (х2). Связь генотипа с МС оценивали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95%-ного доверительного интервала (95% СІ). Критический уровень статистической значимости различий (р) составил 0,05. При описании возрастных характеристик выборок использовали значения среднего арифметического и его ошибки (M±m).

Результаты и обсуждение. Известно, что для гена $PP^{AR}G$, локализованного в 3-й хромосоме (3р25.2), наиболее распространенной является мутация Pro12Ala (rs1801282), а для

гена PPARGC1A, который находится в 4-й хромосоме (4р15.1), значимый полиморфизм - Gly482Ser (rs8192678) [5, 16, 17, 21, 22]. Данные о частоте аллельных вариантов и генотипов этих полиморфизмов у лиц группы сравнения и пациентов с ВБ представлены в табп. 1.

Установлено, что распределение изучаемых генотипов в исследуемых выборках соответствовало ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга. Носителем аллеля Ala полиморфизма rs1801282 являлись 17% лиц из группы сравнения и 15% из основной группы. Полученные нами данные согласуются с исследованиями, проведенными среди европейской популяции и жителей России. в которых частота аллеля Ala гена PPARG составила 20,0 и 13,9% соответственно [4, 21]. Встречаемость аллелей и генотипов полиморфного локуса Pro12Ala гена PPARG среди лиц с профессиональной патологией и без таковой не различалась. Также в группах была сопоставима частота нуклеотидных замен в полиморфизме rs8192678 гена PPARGC1A. Встречаемость носителей минорного аллеля Ser в изучаемых группах соответствовала цифрам, полученным для населения России (32,6%) [21], и составила 32-37%. Отсутствие различий в частоте аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов PPARG и PPARGC1A между группами свидетельствует о том. что когорты имели схожую картину генетической предрасположенности к развитию дислипидемии и нарушению обмена глюкозы. В связи с тем, что РРАКу и его коактиватор вовлечены в патогенез ряда заболеваний, в том числе ожирения, МС и сахарного диабета,

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов PPARG и PPARGC1A

Ген/SNP	Аллель/Генотип	Все обследованные, % (абс.)	Группа сравнения, % (абс.)	Группа основная, % (абс.)	p
	Pro	84 (320)	83 (115)	85 (205)	0.606
DD4DGD 1241	Ala	16 (60)	17 (23)	15 (37)	0,606
PPARG Pro12Ala (rs1801282)	ProPro	71 (134)	70 (48)	71 (86)	0,884
(181801282)	ProAla	27 (52)	27 (19)	27 (33)	1,00
	AlaAla	2 (4)	3 (2)	2 (2)	0,663
	Gly	66 (198)	63 (87)	68 (111)	0,327
PPARGC1A	Ser	34 (104)	37 (51)	32 (53)	0,327
Gly482Ser	GlyGly	45 (68)	42 (29)	48 (39)	0,425
(rs8192678)	GlySer	42 (64)	45 (31)	40 (33)	0,502
	SerSer	13 (19)	13 (9)	12 (10)	0,840

Примечание. р – уровень статистической значимости различий частоты аллелей и генотипов между группами.

на следующем этапе исследования представлял интерес анализ встречаемости МС в группе сравнения и среди пациентов с ВБ.

Среди пациентов, имевших профессиональное заболевание, количество индивидов с МС было выше, чем в группе сравнения (34,8%, p=0,037) и составило 50,4%. По данным литературы, метаболический синдром выявляется у 20-50% населения России, у лиц старше 30 лет он наблюдается в 30-40% случаев, причем его частота варьирует в зависимости от региона, возраста, пола [8, 19]. Более высокие цифры встречаемости МС среди пациентов с ВБ согласуются с данными других исследований, в которых рассматривали отдельные компоненты синдрома - абдоминальное ожирение, дислипидемию и артериальную гипертензию, выявленную у 34; 59 и 94% лиц с вибрационной патологией соответственно [6].

Дальнейший анализ ассоциации полиморфизма генов выполнялся в подгруппах, выделенных с учетом наличия МС. Установлено, что у лиц, не контактирующих в профессиональной деятельности с вибрацией и являющихся носителями генотипа ProPro гена PPARG, риск возникновения MC снижен (OR=0,43; 95% CI 0,21-0,91, p=0,046). Ген PPARG относится к ключевым регуляторам адипогенеза, а наличие минорного аллеля Ala полиморфизма Pro12Ala приводит к снижению связывания рецептора с его мишенью (липопротеиновой липазой и ацетил-КоА синтетазой), и, как следствие, изменению интенсивности метаболизма липидов, инсулинорезистентности [4, 18, 21, 22]. Поэтому носительство аллеля Рго может оказывать протективное действие и являться маркером устойчивости к развитию МС при отсутствии вибрационного воздействия. При наличии вибрационной патологии защитное действие рассматриваемых генетических факторов нивелируется. Связи полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A с риском развития МС у обследованных групп выявлено не было.

При анализе встречаемости МС у лиц с различным генотипом установлено, что среди обследованных, имеющих протективный генотип ProPro полиморфизма rs1801282, указанный синдром в группе пациентов с ВБ встречался чаще, чем в группе сравнения (р=0,025) (табл. 2). Это свидетельствует о том, что при воздействии внешних факторов, в частности вибрации, роль генетической предрасположенности к развитию МС снижается.

Среди лиц с генотипом GlvSer полиморфизма rs8192678 частота МС в группе сравнения была ниже (р=0,061) по сравнению с группой пациентов с профессиональной патологией. Данный факт также может указывать на то, что у лиц с ВБ нуклеотидные замены в генах рецептора РРАРу и его коактиватора, вызывающие изменения их функциональной активности, не оказывают значимого влияния на развитие МС. Можно предположить, что его формирование вызвано нарушением других механизмов регуляции липидного и углеводного обменов, которые характерны, в том числе, для лиц с вибрационной патологией [3, 15]. Так как МС является одной из главных причин атеросклеротического поражения коронарных артерий [11], для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболевания, необходимо проводить диагностические и профилактические мероприятия, направленные на выявление этого синдрома и снижение его частоты у лиц с ВБ.

Заключение. В результате проведенного исследования было установлено, что несмотря на одинаковое распределение аллелей и генотипов

дованных группах, частота метаболического синдрома среди лиц, имеющих вибрационную болезнь, была выше. Показано, что носительство генотипа ProPro гена PPARG у лиц группы сравнения маркирует устойчивость к развитию МС, в то время как у пациентов с профессиональной патологией роль этого полиморфизма в формировании синдрома не установлена. У обследованных лиц, подвергавшихся воздействию вибрации, формирование МС вызвано нарушениями механизмов регуляции липидного и углеводного обменов, не связанными с полиморфизмами Pro12Ala гена PPARG и Gly482Ser гена PPARGC1A.

полиморфизма Pro12Ala гена PPARG

и Gly482Ser гена PPARGC1A в обсле-

Литература

1. Анализ генно-молекулярных маркеров у больных с различными сроками формирования вибрационной болезни / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, В.Н. Максимов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. - 2015. - № 6.

Analysis of gene and molecular markers at patients with various terms of formations of vibratory disease / E.L. Smirnova, E.L. Poteryaeva, V.N. Maksimov [et al.] // Journal of Siberian Medical Sciences. - 2015. - N 6. - P.75 (In Russ.)

2. Белик В.П. Способ выделения ДНК коммерческими наборами, адаптированный для образцов крови глубокой заморозки / В.П. Белик, И.В. Кудаева, Л.Б. Маснавиева // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. - 2014. - T. 1, № 2. - C. 36-38.

Belik V.P. The adaptation of methods for isolating DNA from frozen blood. / V.P. Belik, I.V. Kudaeva, L.B. Masnavieva // Medical alphabet. Modern Laboratory. - 2014. - Vol. 1, N 2. - P.36-38. (In Russ.)

3. Ермакова М.А. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции резистина и адипонектина при артериальной гипертензии в условиях высокого профессионального риска / М.А. Ермакова, Л.А. Шпагина // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – С. 33.

Ermakova M.A. Interrelation of resistin and adiponectin endothelial dysfunctional markers at arterial hypertension in the context of high professional risk / M.A. Ermakova, L.A. Shpagina // Journal of Siberian Medical Sciences. - 2014; N 2 - P.33. (In Russ.)

4. Определение наследственной предрасположенности к развитию физических способностей с помощью набора реагентов "Амплисенс® Пироскрин" / О.П. Дрибноходова, К.О. Миронов, Е.А. Дунаева [et al.] // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 4, № 23 (26). C. 49-54.

Detection of hereditary predisposition to development of physical abilities with 'AmpliSens® Pyroscreen' reagents kit. / O.P. Dribnokhodova, K.O. Mironov, E.A. Dunaeva, G.A. Shipulin // Medical alphabet. - 2016. - Vol.4: N 23(26). -P.49-54. (In Russ.)

5. Особенности изменений гомеостаза у лиц с различными генотипами генов-регуляторов метаболизма в экстремальных условиях / А.О. Пятибрат. С.Б. Мельнов. А.С. Козлова [и др] // Вестник Российской военно-медицин-

Таблица 2

Встречаемость метаболического синдрома среди лиц с различными генотипами полиморфных локусов Pro12Ala гена PPARG и Gly482Ser гена PPARGC1A

Ген/SNP	Генотип	Группа сравнения, % (абс.)	Группа основная, % (абс.)	p
22/26	ProPro	31 (15)	51 (44)	0,025
PPARG Pro12Ala	ProAla	47 (9)	45 (15)	0,889
11012/114	AlaAla	0 (0)	100 (2)	1,000
	GlyGly	41 (11)	41 (16)	1,000
PPARGC1A Gly482Ser	GlySer	29(9)	52 (17)	0,061
019 102501	SerSer	44 (4)	50 (5)	0,794

Примечание. р - уровень статистической значимости различий между группами.

ской академии. - 2015. - № 3 (51). - С. 103-

Character of homeostasis changes in persons with different genotypes of metabolism regulator genes under extreme conditions. / A.O. Pyatibrat, S.B. Melnov, A.S. Kozlova [et al.] // Bulletin of Russian military medical Academy. - 2015. - N 3(51). - P.103-108. (In Russ.)

6. Паначева Л.А. Частота и клинические проявления метаболического синдрома при вибрационной болезни / Л.А. Паначева, Е.А. Платонова, Г.В. Кузнецова // Медицина труда и промышленная экология. - 2011. - № 10. -C. 36-39.

Panacheva L.A. Prevalence and clinical manifestations of metabolic syndrome in vibration disease / L.A. Panacheva, E.A. Platonova, G.V. Kouznetsova // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. - 2011. - N 10. -P.36-39. (In Russ.)

7. Распределение сывороточных и эритроцитарных генетических маркёров у больных с вибрационной патологией / Н.И. Гафаров, В.В. Захаренков, Т.К. Ядыкина [et al.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014. - Т. 16, № 5. - С. 295-

Distribution of serum and erythrocyte genetic markers in the patients with vibration pathology / N.I. Gafarov, V.V. Zakharenkov, T.K. Yadykina, A.S. Kazitskaya // Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2014. - Vol.16, N 5. - P.295-298. (In Russ.)

8. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 2. -

Prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation / Rotar' OP. Libis RA, Isaeva EN. [et al.] // Russian Journal of Cardiology. - 2012. - N 2. - P.55-62. (In Russ.)

9. Сюрин С.А. Особенности общей и профессиональной патологии горняков апатитовых рудников Крайнего Севера / С.А. Сюрин, О.А. Буракова // Медицина труда и промышленная экология. - 2012. - № 3. - С. 15-18.

Siurin S.A. Features of general and occupational pathology in miners of apatite mines in Far North kola research laboratory for occupational health / S.A. Siurin, O.A. Bourakova // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. - 2012. - N 3. - P.15-18. (In Russ.)

10. Сюрин С.А. Вибрационная болезнь у работников предприятий Арктической зоны Российской Федерации / С.А. Сюрин // Безопасность и охрана труда. - 2019. - № 3 (80). - C. 37-41.

Syurin S.A. Vibration disease in workers of enterprises in the Russian Arctic / S.A. Syurin // Occupational safety and health. - 2019. - N 3(80). - P.37-41. (In Russ.)

11. Частота метаболического синдрома и его клинических вариантов у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом в Якутии / А.Н. Романова, А.С. Гольдерова, М.И. Воевода [et al.] // Якутский медицинский журнал. – 2011. – № 2 (34). – С. 16-19.

Frequency of a metabolic syndrome and its clinical variants in patients with the verified coronary atherosclerosis in Yakutia / A.N. Romanova, A.S. Golderova, M..I Voevoda, E.A. Alekseeva // Yakut Medical Journal. - 2011.- N 2 (34). - P.16-19. (In Russ.)

12. Чернобривцев П.А. Особенности распределения генотипов и аллелей rs1801282 гена PPARG у больных метаболическим синдромом в Донецком регионе / П.А. Чернобривцев, С.В. Пищулина, М.С. Кишеня // Университетская Клиника. - 2017. - Т.1, № 3 (27). - С.

Chernobrivczev P.A. The peculiarities of distribution of genotypes and alleys rs1801282 PPARG in patients with metabolic syndrome in the Donetsk region / P.A. Chernobrivczev, S.V. Pishchulina, M.S. Kishenya // University Clinic. -201. - Vol. 1, N 3(27). - P.56-60 (In Russ.)

13. Ямщикова, А.В. Коморбидные состояния у больных вибрационной болезнью / А.В. Ямщикова, А.Н. Флейшман, М.О. Гидаятова // Гигиена и санитария. - 2019. - Т. 98. - № 7. -C. 718-722. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98 N 7-718-722

Yamshchikova A.V. Co-morbid conditions in the vibration disease patients / A.V. Yamshchikova, A.N. Fleishman, M.O. Gidayatova // Hygiene and Sanitation. - 2019. - Vol. 98, N 7. - P.718-722. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98 N 7-718-722

14. Association of the variants in the PPARG gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies / Li Q., R. Chen, L. Bie [et al.] // J. Cell. Mol. Med. - 2015. - Vol. 19, N 1. - P. 198-209 DOI: 10.1111/jcmm.12417.

15. Endothelial hemostatic predictors of cardiovascular risk in patients with vibration disease in combination with the arterial hypertension / L.A. Shpagina, O.N. Gerasimenko, V.A. Drobyshev [et al.] // Journal of Siberian Medical Sciences. 2017. - N 1. - P. 3-6.

16. Finck B.N. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease / B.N. Finck, D.P. Kelly // J Clin Invest. - 2006. - N 116(3). - P.615-22. DOI: 10.1172/ JCI27794

17. Finck B.N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease / B.N. Finck, D.P. Kelly // Circulation. - 2007. Vol. 15; N 115(19). - P.2540-8. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.107.670588

18. Kravchenko N.A. Role of PPARS and their isoforms in metabolic disorders related to insulin resistance and diabetes / N.A. Kravchenko, N.V. Yarmysh // Cytology and Genetics. 2011. – N 45(3). – P.191-199. DOI: 10.3103/ S0095452711030042

19. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study / M. Mamedov, N. Suslonova, I. Lisenkova [et al.] // Diabet. Vasc. Dis. Res. - 2007. - N 4(1).

20. The Gly482Ser polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene is associated with hypertension in type 2 diabetic men / N. Cheurfa, A.F. Reis, D. Dubois-Laforgue [et al.] // Diabetologia. - 2004. - N 47(11). - P.1980-3. DOI: 10.1007/ s00125-004-1567-4

21. The polygenic profile of Russian football players / E.S. Egorova, A.V. Borisova, L.J. Mustafina [et al.] // J Sports Sci. - 2014. - N 32(13). -P.1286-93. doi: 10.1080/02640414.2014.898853.

22. The PPARy Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russiannormoglycaemic and type 2 diabetic subjects / D.A. Chistiakov, V.A. Potapov, D.S. Khodirev [et al.] // Diabetes & Vascular Disease Research. - 2010. - N 7(1). -P.56-62. DOI: 10.1177/1479164109347689

Л.В. Родионова, В.А. Невзорова, Н.Г. Плехова, К.К. Масленникова

ВАРИАНТЫ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ЗАМЕН В ГЕНАХ МАТРИКСНЫХ **МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ** (*ММР-2 И ММР-9*) ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.06 УДК 616.1

ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ МЗ России: РОДИОНОВА Лариса Владимировна ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ, НЕВЗОРОВА Вера Афанасьевна - д.м.н., проф., директор Института, ПЛЕХОВА Наталья Геннадьевна - д.б.н., проф., зав. ЦНИЛ ТГМУ, МАСЛЕННИКОВА Ксения Константиновна - ординатор кафедры ТГМУ.

Изучены точечные замены в генах *ММР-2 с.-1306C>T (rs243865)* и *ММР-9 с.-1562C>T* (rs3918242) у лиц в возрасте до 60 лет, проживающих на территории Приморского края. Установлено, что различия между долями генотипов MMP-2 CC, CT и TT в группах лиц с артериальной гипертонией (АГ) и контрольной статистически незначимы (mid-p=0,16), тогда как в отношении генотипов MMP-9 CC, CT и TT указанные различия определялись (α=0.05). При распределении пациентов с АГ в зависимости от показателей относительного сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц с АГ моложе 40 лет в группе со значением ССР 2 установлено достоверное увеличение минорных аллелей ММР-9 1562 С/Т по сравнению с лицами со значением ССР 1. Наличие аллеля Т в гене *ММР-9 с.-1562C>T (rs3918242)* сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых катастроф у лиц с АГ молодого возраста. Таким образом, определение вышеназванного полиморфизма приобретает для молодых пациентов особое значение. **Ключевые слова:** артериальная гипертония, метаболический синдром, матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов, генетические полиморфизмы.

Point substitutions in genes *MMP-2 c.-1306C> T (rs243865)* and *MMP-9 c.-1562C> T (rs3918242)* were studied in people under the age of 60 living in the Primorsky Territory. It was found that differences between the shares of *MMP-2 CC, CT*, and *TT* genotypes in the groups of persons with AH and the control group were statistically insignificant (mid-p = 0.16), while for *MMP-9 CC, CT*, and *TT* genotypes, these differences were determined (α = 0.05). In the distribution of patients with hypertension, depending on the indicators of relative cardiovascular risk (CVR) in persons with hypertension under 40 in the group with CVR 2, a significant increase in the minor alleles of *MMP-9 1562 C/T* was found, compared with individuals with CVR 1. The presence of the T allele in *MMP-9 gene c.-1562C> T (rs3918242)* is associated with a higher risk of cardiovascular diseases in young people with hypertension. Thus, the definition of the abovementioned polymorphism is of particular importance for young patients. **Keywords:** arterial hypertension, metabolic syndrome, matrix metalloproteinases *MMP-2* and *MMP-9*, genetic polymorphisms

Введение. Одной из обсуждаемых проблем в риске возникновения и прогнозе неблагоприятного течения артериальной гипертонии (АГ) является поиск генетических полиморфизмов и иных значимых биомаркеров, позволяющих с высокой степенью точности оценивать индивидуальный сердечнососудистый риск (ССР) и своевременно проводить персонифицированные корригирующие профилактические мероприятия [3].

Представляет интерес направление предиктивной медицины, связанное с поиском генов, кодирующих ферменты соединительнотканного метаболизма, дисбаланс в состоянии которого в свою очередь детерминирует раннее поражение органов-мишеней независимо от степени повышения АД. Процессы сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ и доклиническое поражение органов-мишеней связаны с инверсией фенотипов гладкомышечной клетки сосуда с сократительного на пролиферативный, изменениями в состоянии цитоскелета и клеточной памяти кардиомиоцитов, перестройкой внеклеточного матрикса как в результате действия факторов, активирующих гемодинамический стресс, так и в результате дискоординации ответа на генетическом уровне [3]. В формировании провоспалительного потенциала микроокружения клетки с последующим расщеплением эластина и накоплением коллагена I, II и III и фибронектина особое место занимает семейство матриксных металлопротеиназ (ММР) [8]. Несбалансированная активность при АГ генов ММР-2 и ММР -9, обусловленная однонуклеотидными заменами в зоне промотера по локусам rs243865 и rs3918242 соответственно, привлекает внимание многих исследователей, а полученные ими результаты не являются однозначными. Интерес к изучению вклада SNV в генах *ММП-2* и *ММР-*9 по локусам *-1306* С/Т и -1562 С/Т свидетельствует о необходимости накопления данных для их выявления в популяции лиц с АГ с целью возможности использования в качестве предикторов риска возникновения АГ, прогноза возникновения поражения органов-мишеней и организации персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, что особенно актуально для лиц трудоспособного и молодого возраста, в том числе в связи с высокой распространенностью «маскированной» АГ у данной категории пациентов.

Цель исследования - определение сопряженности SNV в генах *MMP-2* c.-1306C>T (rs243865) и *MMP-9* c.-1562C>T (rs3918242) с наличием АГ у лиц трудоспособного возраста.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Владивосток.

В исследование был включен 271 доброволец в возрасте от 25 до 60 лет европеоидной расы, славянской этнической принадлежности, потомок не менее трех поколений, проживающих на территории Приморского края. Данные лица принимали участие в исследовании ЭССЕ-РФ. В группу пациентов с АГ вошел 161 чел. (91 мужчина и 70 женщин), группу контроля составили 110 практически здоровых, без АГ, добровольцев (50 мужчин и 60 женщин) соответствующего возраста.

Для проведения генетических исследований использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови. Получение фрагментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Количественные показатели клинических характеристик пациентов выражали в виде среднего значения (М) плюс-минус стандартная ошибка (SE), для сравнительной оценки использовали критерий Стьюдента. Соответствие наблюдаемого распределения частоты генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга оценивали с помощью с помощью критерия х² Пирсона. При сравнении частоты ал-

лелей и генотипов в группах здоровых и больных лиц применялся критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности $2x^2$. Силу ассоциаций генотипических характеристик с риском развития АГ оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Доверительный интервал (CI) рассчитывали по методу Woolf с 95%-ным доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение. Средний возраст в группе пациентов с АГ составил 39,5±2,3 года (размах от 33 до 44 лет), в контрольной группе -39,2±3,5 года (35 - 46 лет). В группе лиц с АГ преобладала АГ 1-й степени, которая была установлена у 135 чел. Из 110 лиц группы контроля половина исследуемых оказались курящими. Из группы пациентов с АГ (161 чел.) курили 92. Индекс курящего человека в обеих группах не различался и составил 5,35±1,6 в группе лиц с АГ и 4,75±1,5 в контрольной группе (р> 0,05). В группе пациентов с АГ отмечено значимое повышение уровня триглицеридов (ТГ), массы тела, окружности талии, ИМТ по сравнению с контрольной группой (р<0,05, табл. 1).

Частота генотипов исследованных вариантов SNV в генах металлопротеиназ *ММР-2 и ММР-9* у здоровых лиц (р=0,7122, р=0,2109) и пациентов с АГ (р=0,0855, р=0,0821) соответствовала равновесию Харди—Вайнберга, что подтверждало независимое распределение аллелей в изучаемых вариантах и отсутствие ошибок при проведении генотипирования. Частота генотипов MMP-2 CC, CT и TT у здоровых обследованных составила 50; 40 и 10%, а у пациентов с АГ - 48,3; 35 и 16,7% соответственно (табл. 2). Рядом авторов ассоциирована связь 1562 Т аллеля *ММР-9* и АГ [4,5,10]. В нашем исследовании в отношении частоты генотипов MMP-9 CC, CT и TT определено, что в группе контроля она составила 63,3; 31,7 и 5,0%, а у пациентов с $A\Gamma - 58$; 28,3 и 13,7% соответственно. Таким образом, различия между долями генотипов *ММР-2 СС, СТ* и *ТТ* в группах лиц с АГ и контрольной были статисти-

Таблица 1

Сравнительный анализ клинической характеристики обследованных здоровых лиц и пациентов с АГ

Показатель	Группа контроля (n=110)	Пациенты с АГ (n=161)
Возраст, лет	39,2±3,5	39,5±2,3
Масса тела, кг	69±3,0	79±3,4*
ИМТ, кг/м ²	22, 1±3,5	24,0±3,2*
Окружность талии, см	73, 7±4,8	87, 3±5,6*
АД (САД и ДАД), мм рт.ст.	118 и 79 (±9,2 и ±7,0)	151 и 91(±7,5 и 8,0)*
ЧСС, уд. в мин	72 ±7,0	$80 \pm 8,0$
Статус курения (п, чел.)	55	92
Индекс курящего человека, пачка/лет	4,75±1,5	5,35±1,6
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,82 \pm 0,7$	$5, 22 \pm 0.8$
ОХ, ммоль/л	4,95±0,6	5,01±0,7
АпоА, г/л	$1,79 \pm 0,4$	1,81 ±0,3
АпоВ, г/л	$0,92\pm0,3$	$0,83 \pm 0,3$
ЛПНП,ммоль/л	3,13±0,8	$3,35 \pm 0,7$
ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,5	1,28±0,4
ТГ, ммоль/л	1,21±0,7	1,75 ±0,9*

Примечание. ИМТ- индекс массы тела, AД – артериальное давление (систолическое и диастолическое), OX - общий холестерин, VCC – частота сердечных сокращений, VCC – частота сердечных сокращений VCC – частота сердечных VC – част аполипопротеин А, АпоВ- аполипопротеин В, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

* р<0,05 между группой пациентов и контролем.

чески незначимы (mid-p=0,16), тогда как в отношении генотипов ММР-9 СС, СТ и TT определялись указанные различия (α=0,05). Так, доля лиц с ТТ генотипом ММП-9, у которых проявлялся исследуемый эффект, в выборке с АГ была выше, чем в контрольной группе (р=0,045), что согласуется с данными.

Учитывая наибольшую частоту встречаемости минорного аллеля T у пациентов с АГ, мы объединили между собой генотипы СТ+ТТ в одну группу и рассмотрели относительно лиц с

генотипом СС. Однонуклеотидные замены в генах, кодирующих матриксные металлопротеиназы, могут изменять уровень их экспрессии, что, по мнению исследователей, повышает восприимчивость к сердечно-сосудистым заболеваниям [1].

Как следует из данных табл. 3, отношение шансов (OR), рассчитанное по встречаемости Т-аллеля ММР-9 у пациентов с АГ, превышало таковое у лиц без АГ в 2 раза (OR=2,9) с достоверностью различий при р=0,05. Иными

словами, присутствие аллеля T в гене MMP-9 c.-1562C>T (rs3918242) koppeлирует с наличием АГ. Наряду с этим при доминантной (CT+TT versus CC) и сверхдоминантной (CC+TT versus CT) моделях наследования носительство аллеля T незначительно повышало риск развития АГ (1,234 95% СІ=0,73-2,07; 1,17 СІ=0,67-2,04 соответственно при уровне значимости р<0,05). Тогда как при рецессивной модели (TT versus СС+СТ) наследования у больных АГ этот риск значимо повышался (2,92 95% СІ=1,1-7,75, р<0,05), подтверждая гипотезу о том, что наличие аллеля Tв полиморфном локусе rs3918242 гена ММР-9 имеет прямую связь с вероятностью развития АГ. Таким образом, результаты настоящего репликативного исследования подтверждают данные, полученные в ходе GWAS, которое идентифицировало полиморфный локус как маркер повышенного риска развития АГ в европейских и азиатских популяциях населения [3, 9].

Принимая во внимание неоднородность группы лиц с АГ в зависимости от степени относительного риска (для лиц моложе 40 лет), определенного по шкале оценки относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и абсолютного (для лиц 40 лет и старше) ССР, определенного по шкале SCORE, нам представилось интересным проанализировать присутствие аллеля Т генов ММР-2 c.-1306C>T (rs243865) и MMP-9 c.-1562C>T (rs3918242) у лиц с АГ с различной степенью ССР.

Анализ ситуации в реальной клинической практике демонстрирует, что большинство кардиоваскулярных

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса rs243865 гена MMP-2 в популяции здоровых лиц и пациентов с АГ

Полиморфный вариант гена <i>MMP-2 c1306C>T</i> (rs243865)	Частота у здоровых лиц (n=120), абс. число (%)	Частота у пациентов с артериальной гипертензией (n=120), абс. число (%)	χ2	OR (95% CI)
CC	60 (50)	58 (48,3)		1
CT	48 (40)	42 (35)	0,13 p=0,05	0,905 (0,52-1,57)
TT	12 (10)	20 (16,7)	1,51 p=0,05	1,72 (0,77-3,84)
Доминантная форма наследования CT+TT versus CC	60 (50) 60 (50)	62 (51,7) 58 (48,3)	0,058 p=0,05	1,07 (0,64-1,77)
Рецессивная форма наследования TT versus CC+CT	12 (10) 108 (90)	20 (16,7) 100 (83,3)	1,9 p=0,05	1,8 (0,84-3,87)
Сверхдоминирование CC+TT versus CT	72 (60) 48 (40)	78 (65) 42 (35)	0,5 p=0,05	1,24 (0,73-2,1)

Примечание. В табл. 2-5: ММП – металлопротеиназа, п – численность группы, χ2 (р) – оценка достоверности различий по распределению частоты генотипов между двумя группами, OR – отношение шансов, 95%, CI – доверительный интервал.

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3918242 гена MMP-9 в популяции здоровых лиц и пациентов с АГ

Полиморфный вариант гена MMP-2 c1306C>T (rs243865)	Частота у здоровых лиц (n=120), абс.число (%)	Частота у пациентов с АГ (n=120), абс.число (%)	χ2 (P-value)	OR (95% ДИ)
CC	76 (63,3)	70 (58)		1
CT	38 (31,7)	34 (28,3)	0,38 p=0,05	0,971 (0,55-1,71)
TT	6 (5)	16 (13,7)	5,55* p=0,05	2,895 (1,073-7,81)
Доминантная форма наследования $CT+TT$ versus CC	44 (36,7) 76 (63,3)	50 (42) 70 (58)	0,59 p=0,05	1,234 (0,73-2,07)
Рецессивная форма наследования <i>TT</i> versus <i>CC+CT</i>	6 (5) 114 (95)	16 (13,7) 104 (86,3)	4,47* p=0,05	2,92 (1,1-7,75)
Сверхдоминирование $CC+TT$ versus CT	82 (68,3) 38 (31,7)	86 (71,7) 34 (28,3)	0,275 p=0,05	1,17 (0,67-2,04)

катастроф чаще происходят у лиц с низким и промежуточным сердечно-сосудистым риском [2]. В нашем исследовании установлено, что подавляющее большинство лиц моложе 40 лет (n=95) имели значение ССР=2 (76 %, n=72) и всего 24% (n=23) - референсное значение ССР=1. Среди лиц 40 лет и старше (n=66) отмечалась противоположная тенденция: у 35% (n=23) был выявлен умеренный абсолютный ССР (≥1% и <5%), у 55% (n=37) высо-

кий (≥5 и <10) и у 10% (n= 6) пациентов – очень высокий риск (≥10%).

Аlessandra M.V. Ritter и соавт., а также Sabbatini A.R. и соавт. предполагают, что rs243865 в гене MMP-2 может быть связан с повышением АД у пациентов с резистентной АГ [6, 7]. В нашем исследовании обнаружено, что распределение частоты генотипов CC, CT и TT MMP-2 c.-1306C>T (rs243865) у лиц моложе 40 лет в зависимости от степени относительного риска, также

как и в общей группе пациентов, статистически не различалось (табл. 4). При сравнении частоты генотипов MMP-9 c.-1562C>T (rs3918242) установлено, что пациенты, имеющие минорный аллель T (CT и TT), встречались чаще в подгруппе с показателями CCP=2. Вероятно, указанные замены могут фенотипически проявляться дисбалансом в состоянии соединительнотканного метаболизма и сопряженного с ним поражения органов-мишеней при $A\Gamma$.

Таблица 4

Частота генотипов полиморфных локусов rs243865 гена MMP-2 и rs3918242 гена MMP-9 у пациентов с АГ моложе 40 лет в зависимости от степени относительного сердечно-сосудистого риска

Генотип	Частота у лиц при ССР=2 (n=72), абс.число (%)	Частота у лиц при ССР=1 (n=23), абс.число (%)	OR (95% CI)	P-value
<i>MMP-2 c1306C>T (rs243865) TT+CT</i>	38(52,7)	10 (43,4)	0.24 (0.16.0.71)	0.52
<i>MMP-2 c1306C>T (rs243865) CC</i>	34 (47,2)	13 (56,5)	0,34 (0,16-0,71)	0, 52
<i>MMP-9 c1562C>T (rs3918242) TT+CT</i>	48 (66,6)	8 (34,7)	2 26 (0 42 1 84)	0.04
<i>MMP-9 c1562C>T (rs3918242) CC</i>	24 (33,3)	15 (65,2)	2,26 (0,42-1,84)	0,04

Примечание. В табл.4-5 P-value — уровень значимости $p \le 0.05$.

Таблица 5

Частота генотипов полиморфных локусов rs243865 гена MMP-2 и rs3918242 гена MMP-9 у пациентов с АГ старше 40 лет в зависимости от степени абсолютного сердечно-сосудистого риска (шкала SCORE)

Генотип	Частота у лиц с умеренным ССР (n=23), абс.число (%)	Частота у лиц с высоким и очень высоким ССР (n=43), абс.число (%)	OR (95% CI)	P-value
MMP-2 c1306C>T (rs243865) TT+CT	13 (56,5)	22 (51,1)	0,81 (0,46-1,42)	0,35
MMP-2 c1306C>T (rs243865) CC	10 (43,4)	21 (48,8)		0,33
<i>MMP-9 c1562C>T (rs3918242)</i> <i>TT+CT</i>	10 (43,4)	19 (44,1)	1 42 (0 50 1 92)	0,55
<i>MMP-9 c1562C>T (rs3918242)</i> <i>CC</i>	13 (56,5)	24 (55,8)	1,42 (0,59-1,82)	0,55



В группе пациентов с АГ старше 40 лет не установлено различие в распределении генотипов полиморфного локуса *rs243865* гена *MMP-2* в зависимости от степени абсолютного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (табл. 5). Причем, в отличие от лиц моложе 40 лет, отсутствовало различие в распределении частоты генотипов ММР-9 c.-1562C>T (rs3918242) в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска.

Выводы.

- Статистически значимого различия SNV в гене MMP-2 c.-1306C>T (rs243865) в зависимости от наличия АГ не обнаружено.
- У лиц с АГ наличие минорного Т-аллеля в полиморфном локусе rs3918242 гена MMP-9 встречается в 2,04 раза чаще по сравнению со здоровыми лицами. Эти данные позволяют рассматривать *MMP-9 с.-1562C>T* (rs3918242) в качестве гена-кандидата для выявления генетически детерминированного соединительнотканного дисметаболизма с развитием АГ.
- У пациентов с АГ моложе 40 лет при показателе относительного сердечного риска = 2 доля аллеля T в полиморфном локусе rs3918242 гена ММР-9 в 2,2 раза превышала таковую у лиц с относительным сердечно-сосудистым риском = 1. У лиц старше 40 лет подобного различия не установлено. Соответственно, наличие аллеля T в гене MMP-9 c.-1562C>T (rs3918242) сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых ката-

строф у лиц с АГ молодого возраста.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 19-29-01077 и является частью государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинико-фенотипические варианты и молекулярно-генетические особенности старения сосудов у людей разных этнических групп».

Литература

1. Москаленко М.И. Вовлеченность полиморфизмов -799 C/T MMP-8 (Rs11225395) и -82 A/G MMP-12 (Rs2276109) генов матриксных металлопротеиназ в формирование эссенциальной гипертензии у населения Центрального Черноземья России / Москаленко М.И., Капранова В.В., Чурносов М.И. - 2017; 5 (254):63-67.

Moskalenko M.I. The involvement of polymorphisms of -799 C/T MMP-8 (Rs11225395) and -82 A/G MMP-12 (Rs2276109) of matrix metalloproteinase genes in the formation of essential hypertension in the population of the Central Black Earth Region of Russia / M.I.Moskalenko, V.V.Kapranova, M.I. Chursunov. - 2017; 5 (254):63-67

2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологич. журнал. - 2018; 23(6): 118.

Prevention of cardiovascular disease 2017. Russian national guidelines // Russian Journal of Cardiology. - 2018; 23(6): 118.

3. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и показатели артериальной жесткости у лиц с артериальной гипертонией / Саковская А.В., Невзорова В.А., Исаева М.П. [и др.]. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика – 2017. - 16 (2): 22–27.

Sakovskaya A.V. Polymorphism of genes of

matrix metalloproteinases 2 and 9 and indicators of arterial stiffness in individuals with arterial hypertension / A.V.Sakovskaya, V.A. Nevzorova, M.P. Isaeva. Cardiovascular Therapy and Prevention. - 2017; 16 (2): 22-27.

- 4. Medley T. Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression / T. Medley, T. Cole, A. Dart [et al.]. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2004; 24(8):1479-84.
- 5. Palei A. Tanus-Santos J. Matrix metalloproteinase-9 polymorphisms affect plasma MMP-9 levels and antihypertensive therapy responsiveness in hypertensive disorders of pregnancy / A. Palei, V. Sandrim, L. Amaral [et // Pharmacogenomics journal. 2012 Dec; 12(6):489-98.
- 6. Ritter A. The rs243866/243865 polymorphisms in MMP-2 gene and the relationship with BP control in obese resistant hypertensive subjects / A. Ritter, A.de Faria, N. Barbaro, A. Sabbatini, N. Corrêa, V. Brunelli, A. Fattori, R. Amorim, R. Modolo, H. Moreno // Gene. 2018; 646:129-135. doi: 10.1016/j.gene.2017.12.023. Epub 2017 Dec 27.
- 7. Sabbatini A. Matrix metalloproteinase-2 -735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil / A. Sabbatini, N. Barbaro, A.de Faria, A. Ritter, R. Modolo, N. Correa, V. Brunelli, C. Pinho, V. Fontana, H. Moreno // Gene. 2017 Jul 15; 620: 23-29. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.004. Epub
- 8. Sierevogel M. Matrix metalloproteinases: a therapeutic target in cardiovascular disease / M. Sierevogel, G. Pasterkamp, D. de Kleijn D [et al.]. // Curr. Pharm. Des.- 2003; 9 (13): 1033-1040.
- 9. Yang W. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and MetaAnalysis Article / W. Yang, J. Lu, L.Yang [et al.]. // Iran J. Public Health. 2015; 44(11): 1445-
- 10. Zhou S. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension / S. Zhou, J. Feely, J. Spiers [et al.] // J Hum Hypertens. - 2007 Nov; 21(11):861-7.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.07 УДК 616-06.

КОРОСТЕЛЕВ Александр Сергеевич врач анестезиолог-реаниматолог ГАУ РС(Я) РБ№1-Национального центра медицины, bezbazaroff@inbox.ru; ПОТАПОВ Александр Филиппович - д.м.н., зав. кафедрой АРИТ с курсом СМП ФПОВ Мединститута ФГАОУ ВПО СВФУ им. М.К. Аммосова; ИВАНОВА Альбина Аммосовна - д.м.н., проф. МИ СВФУ; ЗАХАРОВ Петр Иванович – д.м.н., руковод. отдела сердеч.-сосуд. хирургии, зав. отделением клинич. центра РБ№1-НЦМ, гл. внештат. спец. по сердеч.-сосуд. хирургии МЗ РС(Я); БУЛАТОВ Алквиад Валентинович - к.м.н., зав. отделением АРИТ РБ№1-НЦМ.

А.С. Коростелев, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, П.И. Захаров, А.В. Булатов

РИСК ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮ-ЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ШУНТИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Изучалась частота встречаемости особенностей течения острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим метаболическим синдромом (МС) у пациентов, перенесших шунтирующие операции на работающем сердце. Было достоверно доказано, что больные с ИБС и сопутствующим МС имеют высокий риск развития периоперационного ОПП, что может способствовать удлинению сроков пребывания пациента на искусственной вентиляции легких и увеличению риска летального исхода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, шунтирующая реваскуляризация миокарда на работающем сердце, метаболический синдром, факторы риска, острое повреждение почек.

This article is devoted to the study of incidence rate of the course of acute kidney injury (AKI) in patients with ischemic heart disease (IHD) and concomitant metabolic syndrome (MS) in patients who underwent coronary artery bypass grafting off-pump on a beating heart. As a result of monitoring of the patients, it was reliably proved that patients with coronary artery disease and concomitant MS have a high risk of developing perioperative AKI, which can cause the patient's longer stay on artificial lung ventilation and the higher risk of mortality.

Keywords: coronary heart disease, coronary artery bypass grafting off-pump, metabolic syndrome, risk factors, acute kidney injury.

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место в мире среди всех причин смерти [9,4]. В настоящее время распространенным методом решения проблемы ИБС является реваскуляризация миокарда с помощью шунтирующих операций. Однако несмотря на высокую эффективность, эти операции нередко сопровождаются различными нежелательными расстройствами функций органов и систем организма, а также развитием тяжелых осложнений, включая острое повреждение почек (ОПП) [11]. По современным данным, ОПП наблюдается после аортокоронарных шунтирований в 17,5 % случаев [1,10], что приводит к изменению тактики ведения больных, удлинению сроков лечения и значительно ухудшает прогноз, повышая госпитальную летальность от 7,6 % до 26,3 [12].

В настоящее время установлено, что одним из неблагоприятных факторов, способствующим нарушению функции почек у больных с сердечнососудистой патологией, является метаболический синдром (МС) [7]. Для больных с МС характерны избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия [6]. Именно данная категория больных, в связи с высоким риском развития различных осложнений в периоперационном периоде, представляет сегодня серьезную медико-социальную и экономическую проблему [2, 3, 5].

При анализе сведений, представленных разными исследователями об ОПП после шунтирующих операций, обращает внимание большой разброс частоты данного осложнения и результатов его лечения. Это обусловлено тем, что используются разные критерии оценки почечных повреждений, представлены неоднородные возрастные группы больных, не всегда строго учитывается наличие хронических заболеваний почек, выполнены разные методы операции — шунтирование с применением искусственного кровообращения или на работающем сердце.

С этих позиций изучение частоты и предикторов развития ОПП, особенностей его течения у больных с ИБС и со-

путствующим МС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда на работающем сердце, является актуальным.

Цель исследования - изучение частоты факторов риска и особенностей течения ОПП у пациентов с ИБС и сопутствующим МС, перенесших реваскуляризацию миокарда методом шунтирования на работающем сердце.

Материал и методы исследования. Проведено обследование и лечение 133 пациентов (104 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст 58,2±6,4 года). Всем больным в период 2017-2020 гг. в условиях ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1- Национальный центр медицины» выполнены плановые коронарные шунтирования на работающем сердце В послеоперационном периоде обследование и лечение больных проводилось в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ).

Диагностика ОПП и оценка степени его тяжести проводились согласно клиническим рекомендациям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [8]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась до операции и на 1-е, 2-е, 3-и, 10-е сут после операции по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration) [8]:

для мужчин: СКФ = 141×min (Кр/0,9), 1)-0,411×max (Scr/0,9), 1)-1,209×0,993 Возраст:

для женщин: СКФ = 144×min (Кр/0,7), 1)-0,329 × max (Scr/0,7), 1)-1,209×0,993 Возраст,

где: Кр- креатинин сыворотки, мкмоль/л.

Сплошная выборка всех пациентов было разделена на две группы: 1-я – 82 пациента с ИБС в сочетании с МС (основная группа), 2-я –51 пациент с ИБС без МС (контрольная группа).

Критериями включения в исследование явились: диагностированная ИБС со стенокардией напряжения III—IV функционального класса, нормальная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) - 55% и выше, возраст пациентов от 45 до 69 лет.

Критерии исключения: осложнения во время и после операции (массивные кровотечения, повторная рестернотомия, периоперационный инфаркт миокарда, инсульт), сахарный диабет 1-го и 2-го типов, пациенты с сопутствующими заболеваниями почек, низкая ФВЛЖ (<54%).

Критерии МС: окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, уровень систолического АД >140 и диастолического АД 90 мм рт.ст., повышение уровня триглицеридов (\geq 1,7 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) \geq 7,8 и < 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л [3].

Все больные относились к III-IV категориям анестезиологического риска по классификации American Society of Anesthetists (ASA). Для стратификации тяжести пациентов была использована шкала EuroSCORE II.

У всех пациентов проводились антропометрические измерения, которые включали в себя измерения роста (см) и массы тела (кг) пациентов, ОТ, а также расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$IMT = \frac{Macca Tела}{\left(\frac{Poct}{100}\right)^2}$$

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на обработку персональных данных и согласие на оперативное вмениательство.

Перед операцией пациентам были выполнены стандартные исследования: ЭКГ, холтеровское мониторирование, эхокардиография, дуплексное исследование сосудов. За 2-3 недели перед операцией были сделаны: селективная коронарная ангиография (СКАГ), ангиография магистральных и периферических артерий. Лабораторные исследования: общеклинические (общий анализ крови и мочи, коагуло-



грамма, определение кислотно-основного состояния (КОС) и электролитов крови, гликемический профиль), биохимические анализы (уровень сывороточного креатинина, мочевины, определения уровня гликированного гемоглобина), все исследования проводились на следующих этапах: І - перед операцией; II - 1-е сут после операции: III - 2-е сут после операции; IV - 3-и сут после операции; V – 10-е сут после операции.

Анестезиологическое обеспечение всех пациентов проводилось согласно стандартам кардиоанестезиологии в соответствии с протоколом ведения больных при шунтирующих реваскуляризациях на работающем сердце.

Тип исследования - ретро- и проспективный, продольный обсервационный.

Обработка статистических данных выполнена с использованием программы SPSS, версия 23 и включала: определение на этапах исследования среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении (M±SD); медианы и интерквартильного размаха (Me, IQRQ3-Q1); регрессионный анализ для оценки предикторов снижения СКФ; двусторонний t-критерий Стъюдента для сравнения средних значений двух независимых групп; критерий х² для сравнения дихотомических переменных. Статистическая значимость устанавливалась при р<0,05.

Результаты и обсуждение. Среди 133 больных, включенных в исследование, признаки ОПП отмечены у 61 (45,9%) больного. Изменения со стороны выделительной функции почек регистрировались уже в 1-е сут после операции и достигали максимума на 2-е сут. При этом сравнение групп исследования показало их существенное различие. Так, если в контрольной группе признаки ОПП, в рамках критериев KDIGO, наблюдали только у 5 (9,8%) больных, то в группе больных с МС эти признаки имелись у 56 (68,3%) больных. Действительно, анализ влияния сопутствующего МС на развитие ОПП у больных выявил их очевидную взаимосвязь: отношение шансов (ОШ) = 12,9; доверительный интервал (ДИ) $= 4,6-36,0; x^2 = 31,153 (p<0,05).$

Подробный сравнительный лиз показателей лабораторно-инструментальных исследований больных в группах исследования представлен в табл. 1 и на рисунке.

В предоперационном периоде отмечены исходные достоверные отличия (р<0,05) в группах исследования показателей индекса неблагоприятного исхода коронарного шунтирования (индекс EuroSCORE), гликозилированного гемоглобина (HbA1c), ФВЛЖ, креатинина и осмолярности крови. Например, уровень креатинина крови перед операцией у больных с МС составил 100,4±17,8 мкмоль/л, в контрольной группе - 90,5±12,2 мкмоль/л (p<0,012). Исключение составили ИМТ (р=0,297) уровень альбуминурии (р=0,387) (табл.1).

Наиболее выраженные изменения показателей наблюдали в обеих группах на 2-е сут после операции, когда отмечался максимальный уровень повышения креатинина крови. При этом у больных с МС отмечался более выраженный рост креатинина, который составил 130,4±29,2 мкмоль/л.

Послеоперационная динамика СКФ как расчетного объективного критерия ОПП подтверждает представленную выше динамику уровня креатинина крови на этапах лечения (рисунок).

У больных с МС. в отличие от больных контрольной группы, в предоперационном периоде наблюдалось исходное снижение СКФ - 71,2±13,2 мл/ мин/1,73м² (p<0,01). После операции зарегистрировано дальнейшее снижение, достигающее на 2-е сутки 55,2±14 мл/мин/1,73м2, что ниже исходных значений в 1,3 раза (р<0,01). В последующие дни отмечена тенденция к ее повышению, однако и на 10-й день после операции уровень СКФ оставался ниже исходных значений - 69,5±12,8 мл/мин/1,73м². Можно заметить, что аналогичная динамика уровня СКФ в послеоперационном периоде характерна и для больных контрольной группы, что свидетельствует о необходимости обязательного мониторинга функции почек и целенаправленной профилактики ее нарушений у всех больных с ИБС, которым выполнены шунтирующие операции.

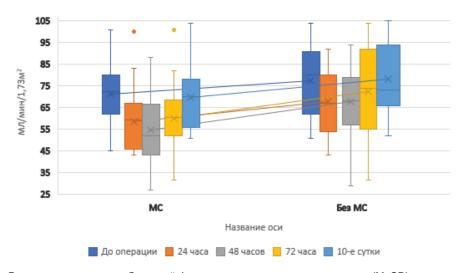
Отмечая очевидную взаимосвязь МС с нарушением функции почек, а

Таблица 1

Показатели и динамика лабораторно-инструментальных и клинических данных в группах исследования (M±SD)

Показатель	Все пациенты (n=133)	Пациенты с MC (n = 82)	Пациенты без МС (n=51)	p
Избыток массы тела ИМТ>25 кг/м ²	29,7±4,8	32,4±3,26	25,3±3,7	0,297
HbA1c, %	4,99±1,0	$5,44\pm1,08$	$4,27\pm0,6$	<0,01
Индекс EuroSCORE, %	8,95±2,83	9,55±2,99	$7,92\pm2,23$	<0,01
Длительность операции, мин	156,5±18,9	157,43±20,2	155,1±16,7	0,496
Количество шунтов, Me(IQR)*	1(1;1)	1(1;1)	1(1;1)	
Количество шунтов, n (%) 1 2 3	115 (86,5) 17 (12,8) 1 (0,8)	70 (85,4) 12 (14,6)	45 (88,2) 5 (9,8) 1 (2)	0,895
ФВЛЖ, % до операции	59,9±6,1	59,6±5,2	60,3±7,5	<0,01
после операции (2-е сут)	60,8±6,1	60,4±6,25	61,5±6,6	0,036
Микроальбуминурия, мг/сут до операции	18,6±13,7	22,4±13,1	12,64±12,6	0,387
Мочевина, ммоль/л до операции 1-е сут после операции 2-е сут после операции 3-и сут после операции 10-е сут после операции	7,5±1,4 8,9±2,2 9,6±2,7 9,6±2,8 8,2±1,9	7,6±1,3 9,3±2,3 10,3±2,8 10,0±3,1 8,3±2,0	7,2±1,56 8,1±1,71 8,4±1,9 8,92±2,0 8,0±2,0	0,243 0,002 0,001 0,011 0,341
Креатинин, мкмоль/л до операции 1-е сут после операции 2-е сут после операции 3-и сут после операции 10-е сут после операции	96,6±16,5 96,3±15,7 119,6±29,7 111,1±26,3 96,3±15,7	100,4±17,8 119,6±20,3 130,4±29,2 120,0±26,1 102,1±14,7	90,5±12,18 100,9±13,2 102,2±21,4 96,7±19,8 87,1±12,6	0,012 <0,01 0,013 0,081 0,971
Осмолярность, мОсм/л до операции 1-е сут после операции 2-е сут после операции 3-и сут после операции 10-е сут после операции	279,8±10,1 286,4±10,4 288,7±11,0 285,5±10,5 279,4±12,3	283,2±6,4 291,4±7,6 292,7±10,3 289,8±6,6 283,6±6,3	274,5±12,4 278,8±9,9 283,4±10,1 279,8±12,4 272,7±16,1	<0,01 0,279 0,159 <0,01 <0,01

^{*} Me, IQR – медиана, интерквартильный размах Q3-Q1.



Динамика скорости клубочковой фильтрации в группах исследования (M±SD)

также наличие многих факторов риска развития ОПП при МС, представляет интерес выявление наиболее важных, ключевых факторов срединих. С целью определения основных предикторов снижения СКФ у больных с МС нами проведен регрессионный анализ ряда факторов ОПП (табл.2).

Среди представленных факторов риска ОПП выявлена статистическая достоверность факторов: возраст больного (р<0,01), уровень в крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (р<0,01), общего холестерина (р<0,039) и креатинина (р<0,01). Все

остальные факторы не имели статистической достоверности (табл. 1).

Безусловно, к факторам риска развития ОПП следует отнести также особенности течения операции (длительность, количество накладываемых шунтов, технические трудности) и анестезиологического пособия (например, нестабильная гемодинамика). Однако напомним, что случаи с осложненным течением оперативного вмешательства и анестезии в нашем исследовании были исключены.

Результаты лечения больных в группах исследования имели существенные различия (табл. 3).

Таблица 2

Регрессионный анализ основных предикторов снижения СКФ в группе больных с MC (M±SD)

Фактор риска ОПП	СКФ 89-60 мл/мин/1,73м ² (n= 26)	СКФ <60 мл/мин/1,73м ² (n= 56)	p
Возраст, год	$55,0\pm7,0$	59,4±6,5	< 0,01
ИМТ, $\kappa \Gamma / M^2$	$31,3\pm3,2$	33,5±2,9	0,094
Осмолярность плазмы крови, мОсмол/л	$284,0\pm7,6$	282,0±5,6	0,819
ЛПВП, ммоль/л	$1,68\pm0,23$	$1,49\pm0,2$	< 0,01
ЛПНП, ммоль/л	$2,53\pm0,36$	$2,5\pm0,5$	0,486
Общий холестерин, ммоль/л	$6,75\pm1,2$	6,94±1,26	0,039
Триглицериды, ммоль/л	$1,78\pm0,2$	$1,71\pm0,3$	0,599
Креатинин, мкмоль/л	97,8±15	101,9±20,6	< 0,01
ФВЛЖ,%	61±5,9	60,2±5,9	0,551

Таблица 3

Результаты лечения больных в группах исследования (M±SD)

Показатель	Все пациенты (n=133)	Пациенты c MC (n = 82)	Пациенты без МС (n=51)	p
Длительность ИВЛ в ОАРИТ, ч	14,7±9,4	17,1±9,1	10,8±8,6	<0,01
Срок лечения, койко-день в ОАРИТ в стационаре	3,6±1,6 23,2±3,1	4,1±1,7 24,3±3,2	2,9±0,9 21,39±2,3	<0,01 0,015
Летальность, абс. (%)	5(4)	4(5,4)	1(1,9)	<0,01

Длительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных с МС в послеоперационном периоде составила 17,1±9,1 ч против 10,8±8,6 ч в контрольной группе (p<0,01).

Сроки пребывания больных с МС в ОАРИТ и в стационаре составили соответственно 4,1±1,7 и 24,3±3,2 койкодня, что также достоверно превышает длительность пребывания больных контрольной группы (p<0,01).

Летальность больных с MC составила 5,4%, пациентов без MC - 1,9%.

Заключение. В проведенном нами исследовании у больных с ИБС, перенесших шунтирующие операции на работающем сердце, ранние признаки ОПП выявлены в 45,9% случаев и были наиболее выражены на 2-е послеоперационные сутки. Признаки ОПП у больных без МС отмечены в 9,8% случаев, а при сопутствующем МС наблюдались значительно чаще у 68,3% больных. При этом в отличие от больных контрольной группы для больных с МС характерны как исходное снижение СКФ (71,2±13,2 мл/мин/1,73м2), так и низкие ее значения на 10-й день после операции $(69,5\pm12,8 \text{ мл/мин/1,73м}^2).$

Выявлена статистическая достоверность следующих факторов риска развития ОПП: возраст больного (p<0,01), уровень в крови ЛПВП (p<0,01), общего холестерина (p<0,039) и креатинина (p<0,01).

Таким образом, тактика ведения больных с ИБС и сопутствующим МС, которым выполнены хирургические методы лечения, в частности шунтирующие операции на работающем сердце, требует особого подхода, обязательной оценки исходного состояния функции почек и проведения мероприятий по целенаправленной профилактике нарушений их функций в пред- и послеоперационном периодах.

Литература

1. Алексеева М.А. Динамика функции почек после АКШ на работающем сердце у пациентов с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации / М.А. Алексеева, О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева, Е.В. Плотникова // Российский кардиологич. журнал. - 2014. – Т. 5, № 109. - С.1 - 8.

Alekseeva M.A. Dynamics of renal function after CABG off pump in patients with initially reduced glomerular filtration / M.A. Alekseeva, O.A. Mirolubova, A.S. Yakovleva, E.V. Plotnikova // Russian journal of cardiology. – 2014. – Vol. 5, № 109. – P 1-8.

2. Искендеров Б.Г. Острое повреждение почек и его прогностическое значение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся аортокоронарному шунтированию / Б.Г. Ис-



кендеров, О.Н. Сисина // Нефрология. - 2015. -T. 19, №4. - C. 67 - 73.

Iskenderov B.G. Acute kidney injury and its predictive value in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting / B.G. Iskenderov, O.N. Sisina // Nefrology. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 67-73.

3. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: Клинические рекомендации МЗ РФ. - 2013. - С. 42.

Clinical guidelines for the management of patients with metabolic syndrome. RF Ministry of Health care. - M. - 2013.-P - 42.

- 4. Afshinnia F. Lipids and Cardiovascular Risk with CKD / F. Afshinnia, S. Pennathur// Clin. J. Am. Soc. Nephrol.- 2020.-V.15, №1.- P. 5-7. DOI: 10.2215/CJN.13531119
- 5. Flores-Guerrero J.L. Lipoprotein insulin resistance index, a high-throughput measure of insulin resistance, is associated with incident type II diabetes mellitus in the prevention of renal and

- vascular End-Stage Disease study / J.L. Flores-Guerrero, M.A.Connelly, I.Shalaurova, E.G. Gruppen et al. // J. Clin. Lipidol.- 2019.- V.13, №1. – P. 129-137. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.11.009
- 6. Hall E. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease / E. Hall, M. Jussara, A. Alexandre da Silva et al. // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2014. – Vol.7. – P. 75–88. DOI: 10.2147/IJNRD. S39739
- 7. Huh J.H. An association of metabolic syndrome and chronic kidney disease from a 10-year prospective cohort study / J.H. Huh, D. Yadav, J.S. Kim, J.W.Sonet al.// Metabolism.-2017.-V.67.-54-61. DOI: 10.1016/i. metabol.2016.11.003
- 8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. (Suppl.). – 2013. – Vol. 3. – P. 1-150.

- Kuriachan V.P. Cardiac Death V.P.Kuriachan, G.L. Sumner, B. Sudden. // Curr. Probl. Cardiol. - 2015.- V.40, №4.- P.133-200. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.002
- 10. Lamy A. Off-pump or on-pump coronaryartery bypass grafting at 30 days /A. Lamy, P.J. Devereaux, D. Prabhakaran et al. // N. Engl. J. Med.- 2012.- Vol. 366. P. 1489-1497. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.046
- 11. Reents W. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients / W. Reents, M. Hilker, J. M. Börgermann, Albert et al. // Ann. Thorac. Surg. 2014.- Vol.98. - P.9-14. DOI: 10.1016/j. athoracsur.2014.01.088
- 12. Wang Y. Off-pump versus on-pump coronary surgery in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis / Y. Wang, S. Zhu, P.Gao, J.Zhou et al. // Clin. Exp. Nephrol.- 2018.-V. 22, №1.- P.99-109. DOI: 10.1007/s10157-017-1432-7

И.Б. Лхасаранова, Ю.И. Пинелис, И.Д. Ушницкий

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.08

УДК616-035.1

Проведено изучение состояния системы гемостаза в крови и ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести молодого и среднего возраста до и после проведенного стандартного лечения и с использованием нейротропного препарата «Кортексин». Проведенный анализ показал недостаточную эффективность стандартного лечения при ХГП средней степени тяжести, а включение в терапию «Кортексин» приводит к улучшению или нормализации показателей системы гемостаза. Ключевые слова: пародонтит, ротовая жидкость, гемостаз, фибринолиз, «Кортексин».

The aim of the research was to study the system of hemostasis in blood and oral fluid in patients with chronic generalized parodontitis (CGP) of moderate gravity of young and middle age before and after standard treatment using the neurotropic drug 'Cortexin'. The study included 60 patients aged 25-60 years, divided into 4 groups of 15 persons with moderate CGP and 15 healthy individuals aged 18-24 years forming the control group. The analysis shows the insufficient effectiveness of standard treatment in chronic generalized periodontitis of moderate gravity, and the inclusion of 'Cortexin' in therapy results in improved or normalized hemostasis.

Keywords: periodontitis, hemostasis, 'Cortexin'.

Введение. Воспалительные заболевания пародонта являются достаточно распространенными патологиями, в частности хронический генерализованный пародонтит - одна из самых сложных патологий челюстно-лицевой области, которая доставляет человеку физические, психологические страда-

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»: ЛХАСАРАНО-ВА Ирина Баторовна - ассистент кафедры, irinalhasaranova@list.ru, https://orcid. org/0000-0001-7759-8766, ПИНЕЛИС Юрий Иосифович – д.м.н., доцент, pinelisml@

УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru.

ния, приводящие к ранней потере зубов, снижению функциональных возможностей зубочелюстной системы, образованию очагов хронической инфекции, приводящих к развитию соматической патологии и сенсибилизации организма [2, 4, 10, 11, 15-17]. В различных научных трудах представлено, что качество жизни при хроническом генерализованном пародонтите характеризуется как низкий уровень [16, 18-20].

Изменения в системе гемостаза при хроническом генерализованном пародонтите - достаточно широко обсуждаемая тема и подтверждается рядом исследований [3, 8, 9, 12-14]. В связи с распространенностью хронического генерализованного пародонтита и недостаточной эффективностью лечения требуется многостороннее изучение механизмов развития заболевания с целью изучения и понимания этиопатогенеза, а также предотвращения усугубления течения заболевания и его осложнений.

Цель исследования: выявить динамические особенности состояния системы гемостаза в крови и ротовой жидкости при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита с использованием нейротропного препарата «Кортексин».

Материалы и методы исследования. В течение 2016-2018 гг. было обследовано 60 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) в возрасте от 25 до 60 лет, находившихся на лечении в стоматологическом отделении №1 клиники ФГБОУ

ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех из них была установлена средняя степень тяжести хронического генерализованного пародонтита. Для проведения исследований были сформированы 4 группы клинического сравнения: 1-я группа – 15 больных в возрасте 25-44 лет с хроническим генерализованным пародонтитом, получающих стандартное лечение; 2-я группа -15 больных с ХГП в возрасте 45-60 лет, получающих стандартное лечение; 3-я группа – 15 больных с ХГП в возрасте 25-44 лет, получающих «Кортексин» (в дозе 10 мг 10 дней, внутримышечно) в стандартной терапии; 4-я группа - 15 больных с ХГП в возрасте 45-60 лет. получающих «Кортексин» (в дозе 10 мг 10 дней, внутримышечно) в стандартной терапии. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, не имеющих на момент исследования острых и хронических заболеваний пародонта в возрасте от 18 до 24 лет.

Стандартное лечение больных с ХГП включало: обучение гигиене полости рта, проведение профессиональной гигиены и санации полости рта, антисептическую обработку тканей пародонта 0,06%-ным раствором хлоргексидина, наложение нетвердеющей повязки с «Холисал» и аппликации «Метрогил дента» по 20 мин 2 раза в день в течение 10 дней, Вектор-терапия, озонотерапия, избирательное пришлифовывание, проведение шинирования с применением «GlasS-pan». В 3-й и 4-й клинической группах в комплексном лечении применен «Кортексин» в дозе 10 мг внутримышечно, курс лечения составлял 10 дней.

Тканевой фактор плазминогена (t-PA) и PAI-1 определялись в плазме крови и ротовой жидкости набором реагентов «Cloud-Clone Corp.» (США) сэндвич-методом ИФА. Для исследования гемостаза донорскую кровь из локтевой вены забирали широкой иглой в центрифужные силиконированные пробирки с добавлением 3,8%ного раствора цитрата натрия в соотношении 1:9. Для получения богатой и обедненной тромбоцитами плазмы стабилизированную цитратом натрия кровь центрифугировали при 1000 об./ мин в течение 7 мин и 3000 об./мин в течение 15 мин соответственно. Коагуляционный гемостаз оценивали по следующим тестам: активированное частичное тромбопластиновое время (Larrien M.G., Weillard C., 1957), протромбиновое время (Quick A.J., 1943),

тромбиновое время (Syrmai E., 1957), РФМК. Эуглобулиновый фибринолиз исследовали по М. Коwarzhyk (1953). Концентрацию фибриногена определяли коагулометрическим способом. Содержание фибринмономерных комплексов (РФМК) определяли с помощью фенатролинового теста. Все методы, использованные в данной работе, опубликованы в руководствах по изучению системы гемостаза [1, 5-7].

Статистическую обработку проводили в программе «StatSoft Statistica 10.0 Advanced» (StatSoft Ins., США) (Лицензия № АХАR507G794202FA-В). По результатам проведения визуального и количественного анализа по критерию Шапиро-Уилка на соответствие на нормальность распределения, некоторые показатели не подчинялись закону о нормальном распределении. При несоответствии нормальному распределению, согласно рекомендациям А.М. Грижбовского и соавт. (2016), про-

водилась медиана-квартильная оценка. При анализе зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, при сравнении независимых выборок – критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Полученные данные системы гемостаза свидетельствуют о том, что у больных ХГП средней степени тяжести молодого и среднего возраста наблюдается усиление коагуляционных свойств крови. Концентрация соединений, обладающих прокоагулянтной активностью и тормозящих фибринолиз в ротовой жидкости, у больных по сравнению со здоровыми повышена.

После стандартной терапии в крови больных молодого возраста признаки гиперкоагуляции уменьшились, но сохранялось укороченным АПТВ (табл. 1). Последнее указывает на то, что внутренний путь свертывания крови остается инициированным. При этом МНО достигло нормы, а концен-

Таблица 1

Влияние терапии на состояние системы гемостаза у больных ХГП [Ме (25-75 % 0) 00]

Показатель	Контроль	Стандартно (n =		Стандартное лечение + «Кортексин» (n = 15)			
Показатель	(n = 15)	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
	Больные ХГП молодого возраста (25-44 лет)						
АПТВ, с	43,10 (40,5; 44,9)	38,9* (37,8; 39,7)	39,6**- (38,8; 39,8)	37,9* (37,5; 39,5)	40,95 ^ (40,6; 41,4)		
МНО	1,05 (1,0; 1,1)	1,2* (1,2; 1,2)	1,1 (0,95; 1,21)	1,19* (1,1; 1,3)	1,05 ⁴ (1,0; 1,14)		
Тромбиновое время, с	17,2 (17,2; 17,3)	15,8* (15,6; 16,2)	16,1* A (15,7; 16,6)	15,0* (14,5; 15,4)	17,1 ^ (16,9; 17,4)		
Фибриноген, г/л	2,75 (2,3; 3,0)	4,3* (3,9; 4,6)	4,1* A (3,8; 4,4)	4,2* (3,9; 4,4)	3,5***		
РФМК, мг/100 мл	3,00 (2,90; 3,0)	5,1* (5,0; 5,8)	5,3* A (5,0; 5,4)	5,2* (5,0; 5,5)	3,5***		
Фибринолиз, мин	141,00 (138,0; 147,0)	178,5* (177,0; 182,5)	164,00*▲ (159,0; 167,0)	179,2* (176,0; 182,0)	146,0***		
	Больные	ХГП среднего	возраста (45-	60 лет)			
АПТВ, с	43,10 (40,50; 44,90)	34,8* (29,5; 36,5)	37,60* ^ (36,4; 38,5)	34,7* (32,5; 36,5)	40,4		
МНО	1,05 (1,00; 1,10)	1,2* (1,13; 1,2)	1,2* (1,11; 1,21)	1,2* (1,13; 1,2)	1,07 [*] (1,0; 1,1)		
Тромбиновое время, с	17,20 (17,20; 17,30)	14,8* • (14,3; 14,9)	15,40*▲•	14,6* • (14,3; 14,6)	16,9 ⁴ (16,5; 17,0)		
Фибриноген, Γ/π	2,75 (2,30; 3,00)	5,4* (5,1; 5,6)	5,3*• (5,2; 5,6)	5,5* (4,8; 5,7)	3,2 ⁴ •• (3,1; 3,5)		
РФМК, мг/100 мл	3,00 (2,90; 3,00)	6,1* (6,0; 6,6)	6,0* A (5,8; 6,2)	6,0* (5,8; 6,2)	4,10* ^ (3,8; 4,20)		
Фибринолиз, мин	141,00 (138,0; 147,0)	189,1* (183,0; 194,5)	177,00* ^ (175,0; 180,0)	188,9* (181,8; 189,8)	154,0 *** (152,25; 158,0)		

Примечание. n — число обследованных; * — различия значений по сравнению с контролем (критерий Манна—Уитни); $^{\blacktriangle}$ — различия значений по сравнению с исходным уровнем (критерий Вилкоксона); $^{\blacksquare}$ — различия значений между группами; $^{\bullet}$ — различия значений между вариантами лечения (критерий Манна-Уитни)



трация фибриногена и время лизиса фибринового сгустка приблизились к значениям контроля. Следует особо обратить внимание на то, что в этой группе больных осталась увеличенной концентрация РФМК, что свидетельствует об усилении постоянного внутрисосудистого свёртывания крови и микроциркуляторных нарушениях. После терапии с применением «Кортексин» все исследуемые показатели системы гемостаза у больных молодого возраста достигли контрольных значений, что способствовало восстановлению микроциркуляции в тканях

У больных среднего возраста после проведенного стандартного лечения сохранялось укороченным АПТВ, увеличенным - МНО и сокращенным - тромбиновое время. При этом у больных по сравнению со здоровыми оставались повышенными концентрация фибриногена и РФМК, а также угнетённым - фибринолиз, что свидетельствует о серьёзном нарушении микроциркуляции и сохранении тромбоопасной ситуации. Тем временем динамика показателей системы гемостаза при комплексном лечении с применением «Кортексин» была более выражена. Так, АПТВ, тромбиновое время и содержание фибриногена приближались к норме. МНО достигло показателей контроля, а фибринолиз по сравнению с общепринятой терапией ускорился более чем на 18%.

У больных ХГП молодого возраста стандартная терапия приводила к уменьшению в ротовой жидкости концентрации прокоагулянтов, удлинению АПТВ, протромбинового и тромбинового времени, а также к ускорению растворения фибринового сгустка в сравнении до курса лечения. При лечении с применением «Кортексин» прокоагулянтная активность слюны возрастала, что характеризуется приближением к значениям нормы АПТВ и протромбинового времени, а также нормализацией тромбинового времени и фибринолиза (табл. 2). В ротовой жидкости больных среднего возраста после стандартной терапии прокоагулянтная активность возрастала слабо и антифибринолитическое действие сохранялось на прежнем уровне, но терапия с применением «Кортексин» привела к восстановлению в кровотоке АПТВ, МНО и тромбинового времени до референтных значений, и при этом сохранялось слабовыраженное угнетение фибринолитической активности. Действие ротовой жидкости на исследуемые показатели системы гемостаза при использовании «Кортексин» прак-

Таблица 2

Влияние ротовой жидкости на свертывание крови и фибринолиз в процессе терапии у больных ХГП [Me $(25-75^{-0}/_{00})$]

Показатель	Контроль	Стандартное лечение $(n = 15)$		Стандартное лечение + «Кортексин» (<i>n</i> = 15)	
Показатель	(n=15)	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	Больные ХГ	П молодого	возраста (25-4	4 лет)	
Протромбиновое время, %	75,8 (74,6; 78,6)	62,1* (59,0; 63,0)	68,4* (62,10; 69,5)	62,7* (59,5; 63,6)	72,3* ^ (68,60; 74,40)
АПТВ, %	80,1 (79,8; 81,8)	59,2* (58,3; 61,0)	71,0* ^ (67,9; 70,8)	59,7* (58,3; 61,0)	77,8* ^ (76,6; 79,4)
Тромбиновое время, %	80,3 (78,8; 82,8)	63,4* (62,2; 65,3)	68,3* (65,6; 70,65)	63,3* (62,4; 65,6)	75,3 ⁴ (73,3; 79,4)
Фибринолиз, %	73,5 (73,0; 75,5)	86,1* (84,0; 89,0)	82,8* (82,0; 83,5)	87,0* (84,00;90,0)	78,1 ** (77,00; 80,00)
	Больные ХГ	П среднего в	возраста (45-60	0 лет)	
Протромбиновое время, %	75,80 (74,63; 78,60)	62,0* (58,0; 64,3)	67,1* ^ (64,4; 67,90)	61,7* (59,8; 61,9)	71,1 ⁴ (69,2; 71,5)
АПТВ, %	80,10 (79,80; 81,80)	65,0* (57,2; 69,5)	69,2 * ▲ (67,3; 70,75)	65,1* (57,4; 68,5)	79,5 ^• (76,8; 81,0)
Тромбиновое время, %	80,28 (78,80; 82,81)	63,3* (62,2; 63,8)	68,5* ^ (65,7; 70,65)	63,3* (62,5; 63,5)	77,6 ⁴ (73,3; 78,4)
Фибринолиз, %	73,50 (73,00; 75,75)	85,7* (85,0; 89,0)	83,0* ^ (82,0; 84,0)	85,8* (85,3; 88,4)	76,5 • (74,5; 81,0)

Примечание. n – число обследованных; * – различия значений по сравнению с контролем (критерий Манна–Уитни); ▲ – различия значений по сравнению с исходным уровнем (критерий Вилкоксона); - различия значений между группами.

тически не отличалось от такового у здоровых людей.

В процессе исследования было выявлено высокое содержание ингибитора активатора плазминогена (РАІ-1) в крови у больных молодого возраста, которое после проведенного лечения снижалось в 2 раза при стандартном лечении и в 3 раза при применении «Кортексин» (табл. 3). Уровень тканевого фактора плазминогена (tPA) был увеличен в 4-5 раз до лечения, а после терапии снижался в 2,5 (стандартное лечение) и 1,5 раза (стандартное лечение с включением «Кортексин»). У больных возрастной группы 45-60 лет также было выявлено высокое содержание ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в крови, которое после проведенного лечения снижалось в 1,5 (стандартное лечение) и 2 (стандартное лечение и «Кортексин») раза. Тканевой фактор плазминогена (tPA) у больных, получающих стандартную терапию, снижался в 3,5 раза от исходного, а у пациентов, использующих «Кортексин», оставался на прежнем уровне.

В ротовой жидкости у больных с ХГП в возрасте 25-44 лет отмечается высокое содержание ингибитора активатора плазминогена (РАІ-1), которое после проведенного лечения снижалось при обоих методах лечения. Тканевой фактор плазминогена (tPA) при стандартном лечении оставался на прежнем уровне, а применение «Кортексин» нормализовало данные показатели (табл. 4). После проведенного лечения у больных 45-60 лет в ротовой жидкости отмечается снижение содержания ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) при стандартном лечении и при использовании «Кортексин». Тканевой фактор плазминогена (tPA) при стандартном лечении оставался на прежнем уровне, а под влиянием «Кортексин» уменьшался в 2 раза. Проведенная стандартная терапия уменьшает содержание ингибитора активатора и тканевого фактора плазминогена, но эффект в комплексе с «Кортексин» выражен значительнее.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях в системе гемостаза при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести у больных молодого и среднего возраста, что во многом подтверждают и данные литературы.

Проведенное стандартное лечение улучшает показатели гемостаза в крови - МНО и фибриноген достигают нормы, но при этом укорочено АПТВ и повышена концентрация РФМК. Тка-

Таблица 3

Динамика содержания tPA и PAI – 1 в плазме крови у больных XГП средней степени тяжести [(Me $(25-75^{0})_{aa}$)]

Показатель Контроль (n=15)		Стандартн	ое лечение	Стандартное лечение + «Кортексин» (n=15)	
		до лечения (n=15)	после лечения (<i>n</i> =15)	до лечения (n=15)	после лечения (<i>n</i> =15)
		Больные ХГГ	I в возрасте 25-44 лет		
tPA, нг/мл	0,728 (0,537; 0,825)	5,07* (4,482; 5,197)	1,849*• (1,59; 1,925)	5,395* (4,482; 5,585)	3,592** (2,667; 4,115)
PAI – 1, пг/мл	585,35 (556,05; 591,3)	28325,00* (27195; 28850)	13780*• (12850; 13920)	26810* (26540; 26960)	8570*• • (8212; 8820)
	,	Больные ХГГ	I в возрасте 45-60 лет		
tPA, нг/мл	0,728 (0,537; 0,825)	5,246* (5,07; 5,615)	1,438*• (1,219; 1,608)	5,525 * (4,125; 6,825)	4,608* (3,425; 5,315)
PAI – 1, пг/мл	585,35 (556,05; 591,3)	30196* (28998,5; 31005)	18250*• (17923; 18550)	29590* (28954; 30440)	14020*** (13445; 14880)

Примечание. В табл. 3-4 n – число обследованных; * - значимость различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); • - различия значений по сравнению с исходным уровнем; \blacksquare – различия значений между вариантами лечения; p < 0.05.

Таблица 4

Динамика содержания tPA и PAI – 1 в ротовой жидкости у больных XГП средней степени тяжести [(Ме $(25-75^{\circ})_{00}$)]

Показатель Контроль (n=15)	T.C.	Стандартное лечение		Стандартное лечение + «Кортексин»			
	до лечения (<i>n</i> =15)	после лечения (<i>n</i> =15)	до лечения (n=15)	после лечения (<i>n</i> =15)			
	Больные ХГП в возрасте 25-44 лет						
tPA, нг/мл	0,06	0,19*	0,24*	0,17*	0,073 ••		
	(0,052; 0,078)	(0,15; 0,21)	(0,17; 0,28)	(0,13; 0,19)	(0,065; 0,078)		
PAI – 1, пг/мл	156,072	1800,5*	1677*	1802*	1621*		
	(135,5; 169,6)	(1676; 1936)	(1535; 1717)	(1697; 1929)	(1575; 1763)		
	Больные ХГП в возрасте 45-60 лет						
tPA, нг/мл	0,06	0,457*	0,48*	0,445*	0,186***		
	(0,052; 0,078)	(0,374; 0,493)	(0,44; 0,55)	(0,363; 0,472)	(0,174; 0,199)		
PAI – 1, пг/мл	156,072	2165*	1555*•	2180*	1738*		
	(135,5; 169,6)	(2097,0; 2206)	(1435; 1641)	(2112; 2321)	(1617; 1944)		

невой фактор и ингибитор активатора плазминогена снижаются, но не достигают контрольных цифр. Похожая ситуация наблюдается и в показателях гемостаза в ротовой жидкости. Комплексное лечение с применением «Кортексин» у больных молодого и среднего возраста приводит к значительному снижению или ликвидации гиперкоагуляционных сдвигов и восстановлению прокоагулянтной и антифибринолитической активности ротовой жидкости. Применение «Кортексин» у больных молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести приводит к нормализации исследуемых показателей системы гемостаза в кровотоке и ротовой жидкости.

Литература

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролирующая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед-АО, 2001. – 296 с.

Barkagan Z.S. Diagnosis and control therapy of hemostasis disorders /Z.S. Barkagan, A.P. Momot. - Moscow: Newdiamed-AO, 2001. - 296 p.

2. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 336 с.

Grudyanov A.I. Periodontal diseases /A.I. Grudyanov. - Moscow: Medical News Agency, 2009. - 336 p.

3. Киричук В.Ф. Тромборезистентность эндотелия сосудистой стенки у больных хроническим генерализованным пародонтитом и ее дина¬мика при КВЧ-терапии / В.Ф. Киричук, В.Ю. Широков // Стоматология. — 2004. — №3. — С.26-29.

Kirichuk V.F. Thrombosis resistivity of endo-

thelium of the vascular wall in patients with chronic generalized periodontitis and its dynamics for therapy /V.F. Kirichuk, V.Yu. Shirokov // Dentistry. - 2004. - No. 3. - P.26-29.

4. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, А.А. Иванова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – Т.61, №1. – С.83-86. DOI: 10.25789/ YMJ.2018.61.25

Clinical and epidemiological characterization of pathological processes of periodontal tissues of inflammatory-destructive nature/A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, A.A. Ivanova [et al.] // Yakutsk medical journal. - 2018. - No. 1. - V.61 - P.83-86. DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.25

5. Момот А.П. Патология гемостаза / А.П. Момот. – М., 2006. – 104 с.

Momot A.P. Pathology of hemostasis/A.P. Momot. - Moscow, 2006. - 104 p.

6. Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома / А.П. Момот, А.Н. Мамаев // Клиническая онкогематология. - 2008. - Т.1, №1. - С.63-71.

Momot A.P. Modern aspects of pathogenesis, diagnostics and those phrasias of DIC syndrome/A.P. Momot, A.N. Mamaev // Clinical oncohematology. - 2008. - V.1. - No. 1. - P.63-71.

7. Момот А.П. Роль гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей / А.П. Момот, Я.Н. Шойхет // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - Т.37, №1. - С.23-39

Momot A.P. The role of hemostatic and inflammatory reactions in the formation of foci of purulent destruction of organs and tissues/A.P. Momot, Y.N. Shoikhet // Thrombosis, hemostasis and rheology. - 2009. - No. 1. - V.37. - P.23-39.

8. Кузник Б.И. Цитомедины / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. – СПб.: Наука, 1998. - 310 c.

Kuznik B.I. Cytomedines /B.I. Kuznik, V.G. Morozov, V.Kh. Havinson. - St. Petersburg: Science, 1998. - 310 p.

9. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз / В.П. Мищенко, И.В. Мищенко, О.И. Цебржинский. -Полтава: АСМИ, 2005. - 160 с.

Mishchenko V.P. Lipid peroxidation, antioxidants and hemostasis/V.P. Mishchenko, I.V. Mishchenko, O.I. Tsebrzhinsky. - Poltava: ASMI, 2005. - 160 p.

10. Пат. 2708624 Российская Федерация. Способ лечения пародонтита / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, Я.А. Ахременко [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 16.04.2019; опубл.10.12.19 Бюл. №34.

Patent 2708624 of the Russian Federation. Method of treating periodontitis/I.D. Ushnitsky, A.V. Ivanov, Ya. A. Akhremenko [et al.]; applicant and patent holder of 'M.K. Ammosov North-Eastern Federal University'; declared in 16.04.2019; 10.12.19 Bul. No. 34.

11. Пат. 2708615 Российская Федерация.

Способ лечения хронического пародонтита / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, Я.А. Ахременко [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 02.10.19; опубл.10.12.2019, Бюл. №34.

Patent 2708615 of the Russian Federation. Method of treating chronic periodontitis/I.D. Ushnitsky, A.V. Ivanov, Ya. A. Akhremenko [et al.]; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 02.10.19; 10/12/2019, Bul. No. 34.

12. Пинелис И.С. Состояние системы гемостаза, иммунитета и неспецифической резистентности у стоматологических больных и методы их коррекции / И.С. Пинелис // Забайкальский медицинский вестник. - 2004. - №4. - C. 80-82.

Pinelis I.S. State of the hemostasis system, immunity and nonspecific resistance in dental patients and methods of their correction/I.S. Pinelis // Transbaikal Medical Journal. - 2004. - No. 4. - P.

13. Пинелис И.С. Особенности биорегулирующей терапии стоматологических заболеваний / И.С. Пинелис, Б.И. Кузник, Ю.И. Пинелис // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – №1 – C 173-186

Pinelis I.S. Features of bioregulatory therapy of dental diseases/I.S. Pinelis, B.I. Kuznik, Yu.I. Pinelis // Transbaikal Medical Bulletin. - 2019. -No. 1. - P.173-186.

14. Пинелис Ю.И. Патогенетические механизмы хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста: диссертация ... д-ра медицинских наук / Ю.И. Пинелис. – Чита, 2013. – 237 с.

Pinelis Yu.I. Pathogenetic mechanisms of chronic generalized periodontitis in patients of old age: dissertation... doctor of Medical Sciences/ Yu.I. Pinelis. - Chita, 2013. - 237 p.

15. Симановская О. Е. Влияние стоматологического здоровья на качество жизни // Стоматология. - 2008. - Т.87. - 5. - С.75-77.

Simanovskaya O. E. The influence of dental health on the quality of life // Dentistry. - 2008. -V.87. - 5. - P.75-77.

16. Тарасова Ю.Г. Значимость социальных факторов в определении качества жизни у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Ю.Г. Тарасова // Институт стоматологии. - 2011. - №2. - 51. - С.22-23.

Tarasova Yu.G. The significance of social factors in determining the quality of life in patients with chronic generalized periodontitis/Yu.G. Tarasova // Institute of Dentistry. - 2011. - No. 2. - 51. - P.22-23.

17. Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительнодеструктивного характера у населения Дальневосточного региона / М.Б. Сувырина, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №3. – С.71-74. DOI: 10.25789/YMJ.2018.63.24

The frequency and structure of pathological processes of periodontal tissues of inflammatory-destructive nature in the population of the Far Eastern region/M.B. Suvyrina, I.D. Ushnitsky, A.V. Yurkevich [et al.] // Yakutsk medical journal. - 2018. - No. 3. - P.71-74. DOI: 10.25789/ YMJ.2018.63.24

18. IRF6 Regulates the Expression of IL-36 by human oral epithelial cells in response to Porphyromonas gingivalis / Huynh J., G.M. Scholz, J. Aw [et. al.] // The journal of immunology. - 2016. -Vol.196. – №5. – P.2230.

19. Olsen I. Modulation of inflammasome activity by Porphyromonas gingivalis in periodontitis and associated systemic diseases / I. Olsen, O. Yilmaz // Journal of oral microbiology. -2016. - №8. - P.383-385. DOI: org/10.3402/jom. v8.30385.

20. Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response / Blasco-Baque V., Garidou L., Pomie C. [et. al.] // Gut. February. - 2016, DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309897.

А.В. Максимов, П.М. Иванов, Ф.Г. Иванова, П.А. Неустроев

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТАРГЕТНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ – ДОПОЛНЕНИЕ К РЕЗЕКЦИИ РАКА ПОЧКИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.09

УДК 616.61-006.694

Цель исследования: оценка насыщенности химиопрепаратом хирургического края резекции почки в целях определения эффективности таргетной баллонной химиоэмболизации при резекции паренхиматозного органа для профилактики рецидивов опухоли.

Полученные данные наглядно продемонстрировали пролонгированную фиксацию маркера в тканях хирургического края резецированного органа. Трансартериальная баллонная эмболизация таргетным препаратом при резекции паренхиматозного органа может быть эффективна для профилактики рецидивов опухоли ввиду длительности высоких концентраций в хирургическом крае.

Ключевые слова: рак почки, рецидивы опухоли почки, таргетная баллонная химиоэмболизация.

МАКСИМОВ Александр Васильевич к.м.н., зав. отделением ГАУ РС(Я) РБ №1 -Национальный центр медицины, maximov_ alex1971@mail.ru;

ИВАНОВ Петр Михайлович - д.м.н., проф., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова;

ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна к.м.н., зав. отделением ГБУ РС(Я) Якутский республиканский онкологич. диспансер;

НЕУСТРОЕВ Петр Афанасьевич - к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

The purpose: to assess the saturation of the surgical margin of the kidney resection with a chemotherapy drug in order to determine the effectiveness of targeted balloon chemoembolization during the resection of parenchymal organ for preventing tumor recurrence.

The data obtained clearly demonstrated the prolonged fixation of the marker in the tissues of the surgical edge of the resected organ. Transarterial balloon embolization with a targeted drug for resection of the parenchymal organ may be effective for preventing tumor recurrence due to the duration of high concentrations in the surgical margin.

Keywords: kidney cancer, renal tumor recurrence, targeted balloon chemoembolization

Введение. Аберрантная правая подключичная артерия является наиболее частой аномалией развития дуги аорты и её ветвей [3]. По данным аутопсийных исследований, распространенность этой аномалии колеблется от 0,16 до 4,4% в общей популяции [12,14].

Введение. Рак почки занимает 2–3 % от всех злокачественных новообразований человека, 90 % опухолей почки локализовано в почечной паренхиме. Ежегодный мировой прирост заболеваемости опухолями почек составляет 2 % [14]. В России этот показатель несколько выше - около 3–4 % [3]. Учитывая высокие темпы роста данной патологии, поиски наиболее эффективных методов лечения являются актуальной проблемой современной медицины.

Рудольф Вирхов отметил обильное кровоснабжение опухолевой ткани в 1865 г., но только через 100 лет, в 1971 г., J. Folkman предположил зависимость роста опухоли от развития капиллярного кровоснабжения, под действием определенных веществ, вырабатываемых самой опухолью [7]. С того времени начались обширный поиск ингибиторов ангиогенеза и их применение в лечении онкологических заболеваний. Продолжительное время бытовало мнение, что опухолевая масса объемом менее 2 мм3 не имеет собственного кровоснабжения и витальные функции в ней поддерживаются собственным запасом энергетических субстратов и диффузией кислорода из окружающей ткани. При росте опухоли за пределы этого объема онкоциты, расположенные в центре образования, подвергаются острой гипоксии и стимулируют процессы онкоангиогенеза [9]. Результаты исследований С. Li показали, что онкоангиогенез запускается в образовании, состоящем из 100-300 клеток, когда образуются микрососуды для питания опухолевой массы [13]. Вещества, активирующие ангиогенез, впервые описаны N. Ferrara в 1989 г. и составляют группу сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) [7].

При взаимодействии VEGF с соответствующим рецептором на поверхности эндотелиоцита происходит активация рецептора, что приводит к запуску каскада внутриклеточных медиаторов, достигающего ядра клетки, конечным результатом чего является инициация генов, отвечающих за ангиогенез [16]. Раскрытие механизмов онконеоангиогенеза привело к созданию целой группы лекарственных препаратов, блокирующих ангиогенез при злокачественных опухолях различной локализации [1].

Первый таргетный препарат — бевацизумаб, представляющий собой моноклональное антитело, был представлен в 2003 г. и показал в клинических исследованиях повышение онкологической выживаемости паци-

ентов [10, 15]. При лечении распространенного почечно-клеточного рака использование бевацизумаба привело к уменьшению размеров опухоли и повысило срок безрецидивного периода [6]. Ингибиторы сосудистых эндотелиальных факторов роста блокируют участок, связывающийся с соответствующим рецептором, и тем самым предотвращают его активацию и дальнейшую передачу ангиогенного импульса, что, в свою очередь, тормозит пролиферацию эндотелиоцитов, препятствуя образованию патологической сосудистой сети. Кроме этого действие бевацузимаба вызывает апоптоз эндотелиоцитов опухолевых сосудов [5]. Примечательно, что эффект антиангиогенной терапии моноклональными антителами развивается в первые сутки после начала лечения [11], что связано с экстрацеллюлярным механизмом действия препаратов этого ряда.

Существующие в настоящее время методы органосохраняющих операций при злокачественных новообразованиях. при всех своих положительных характеристиках, лишены специфической противорецидивной составляющей. Профилактика рецидивов заключается в резекции пораженного участка органа с запасом здоровой ткани, определяемой макроскопически, и удалении прилежащих к образованию тканей. В результате этого неизбежно возникающая острая ишемия опухолевой ткани сопровождается массированным выделением сосудистых эндотелиальных факторов роста, которые, попадая в системный кровоток, воздействуют на рецепторы эпителиоцитов и тем самым запускают рецидивный неоонкоангиогенез. При этом рецидив может дать не только краевой продолженный рост из оставшейся опухоли, но и возникновение опухоли de novo из микроскопических онкоцитов, расположенных вне зоны резекции при первично-множественном характере заболевания.

Материалы и методы исследования. Принимая во внимание механизм онкоангиогенеза и принцип антиангиогенной таргетной терапии, нами предложен метод баллонной химиоэмболизации и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов [4].

Суть метода заключается в следующем: под рентген-контролем выполняется селективная ангиография, при которой определяется сегментарная артерия органа, снабжающая кровью сегмент с образованием. В избранную артерию под рентген-контролем заво-

дится баллон-катетер с центральным каналом для введения лекарственных препаратов, с размером баллона, достаточным для перекрытия кровотока. Раздуванием баллона прекращается артериальный кровоток в сегменте паренхимы органа. Затем через центральный канал баллона-катетера в ишемизированный сегмент вводится препарат бевацизумаб, после чего выполняется резекция опухоли в пределах интактной ткани. Рана паренхимы органа ушивается гемостатическими швами, сразу после этого баллон сдувается и удаляется из просвета сосуда.

Таким образом, своевременное насыщение таргетным препаратом прилежащей к опухоли паренхимы создает барьер-ловушку для выделяемого образованием VEGF, препятствуя его влиянию на потенциальные рецидивогенные очаги.

Немаловажную роль в этой защите играет временной фактор — как долго может персистировать таргетный препарат в крае резекции, так как онкоциты обладают повышенным потенциалом живучести. В связи с этим цель нашего исследования — оценить насыщенность химиопрепаратом хирургического края и длительность насыщения при резекции паренхиматозного органа для профилактики рецидивов опухоли.

Для оценки продолжительности фиксации препарата в хирургическом крае резекции паренхиматозного органа мы выполнили эксперимент на лабораторных животных, моделируя трансартериальное введение препарата при резекции на примере использования маркера — пищевого красителя Ponso S, введенного в паренхиму почки лабораторных кроликов.

При работе с лабораторными животными мы пользовались рекомендациями руководства «Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments» [12], с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях, Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным [2].

Мы использовали 14 лабораторных кроликов массой тела 2400-2600 г, порода «Новозеландский белый». Выполнялась лапаротомия двум кроликам под масочным эфирным наркозом с дальнейшим выделением обеих почек (рис. 1). После выделения верхняя треть обеих почек прошивалась

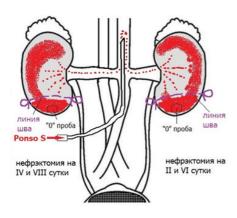


Рис. 1. Экспериментальные операции на подопытных животных

П-образными швами в поперечном направлении, узлы при этом не затягивались. Затем в просвет аорты ниже отхождения почечных артерий устанавливали канюлю 21 G длиной 25 мм. ее конец вводился проксимально. выше почечных артерий. Через канюлю в просвет аорты производилась струйная инфузия раствора пищевого красителя Ponso S в физиологическом растворе из расчета 100 мг/л объемом 5 мл. В момент введения раствора маркера завязывались узлы на паренхиме почек таким образом, чтобы вызвать ишемию участка органа. Полученная модель резекции почки с предварительным насыщением паренхимы зоны резекции маркером и с наложением гемостатических швов наглядно демонстрировала процесс фиксации таргетного препарата, введенного через артерию в прилежащую к опухоли паренхиму. После наложения швов на почку из ишемизированного участка почек брали фрагмент ткани размерами 2х3 мм, для первоначальной оценки концентрации маркера в паренхиме, и аналогичный фрагмент паренхимы из кровоснабжаемой части органа. Таким образом получали нулевые показатели содержания красителя. Операция завершалась ушиванием раны брюшной полости. Через 2 сут у одного кролика выполнялась нефрэктомия с одной стороны (почка 1), через 4 сут у этого же животного - с другой стороны (почка 2). У второго кролика почки изымались через 6 и 8 сут (почка 3, почка 4). Всем подопытным животным в завершении последней операции в аорту вводился раствор калия хлорида для кардиоплегии, посредством чего животные выводились из опыта.

Таким образом, были получены значения концентрации маркера Ponso S в паренхиме ишемизированного и кровоснабжаемого участков почек в

момент введения красителя и с динамикой элиминации в течение 2, 4, 6 и 8 сут после операции.

Результаты и обсуждение. Количественная оценка концентрации введенного красителя в паренхиму почки и определение темпов элиминации маркера из края резекции позволили оценить длительность высоких концентраций химиопрепарата в паренхиме органа. Для этого у обоих экспериментальных животных определили начальный удельный вес маркера в паренхиме в момент его введения, затем оценивали содержание вещества в ткани через 2 и 4 дня у одного кролика, через 6 и 8 сут у второго из этой пары. Для сравнения в эти же дни оценивали концентрацию красителя в здоровой, не ишемизированной части почек. Анализировали данные с применением статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2). Достоверность различий количественных показателей определяли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин. Различия признавались достоверными при р<0,05. Полученные в результате экспериментов данные представлены в таблице.

прошитой части органа через 2-е сут меньше в 1,64 раза, а в кровоснабжаемом участке почки - в 3,57 раза от исходных цифр. Элиминация препарата из почек продолжается в течение всего периода наблюдений, но ее скорость в зоне ишемии органа ниже, чем в ткани нетронутого участка почки.

Представленные данные доказывают факт длительного персистирования вещества, введенного в паренхиму почки через артериальное русло и фиксированного гемостатическими швами. Причем более 50% от первоначального уровня сохраняется в течение 8 сут. Вещество, введенное в орган и не фиксированное швами, теряет от своей первоначальной концентрации более 90%.

Заключение. Выполненное исследование доказывает, что длительность высоких концентраций таргетных химиопрепаратов в хирургическом крае резекции может быть достаточной для эффективной профилактики рецидивов опухоли.

Методы нефронсберегающей хирургии в последнее время прочно заняли свою нишу в арсенале хирургического лечения злокачественных

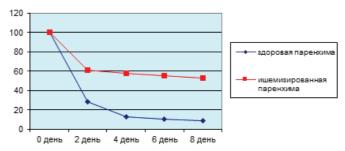
Концентрация красителя Понсо S в паренхиме почки, мг/л (%)

	Почка 1	Почка 2	Почка 3	Почка 4
Исходная, в день введения	27,25 (100)	26,4 (100)	22,96 (100)	28,4 (100)
День исследования	2-й	4-й	6-й	8-й
Ишемизированная паренхима (край резекции)	16,55 (60,73)	15,18 (57,5)	12,65 (55,09)	14,82 (52,85)
Здоровая паренхима	7,7 (28,25)	3,36 (12,72)	2,45 (10,67)	2,46 (8,77)

Примечание. p = 0.024.

Приняв исходное, в день введения, содержание маркера в паренхиме за 100%, для устранения влияний индивидуальных особенностей (возраст, состояние животного, размер органа, скорость и количество введенного препарата), можно представить концентрацию вещества в процентном соотношении к исходному (таблица). Наглядная динамика элиминации представлена на рис. 2. График показывает, что клиренс препарата, введенного

в паренхиму и фиксированного швами в крае резекции, меньше, чем особождение маркера паренхимы в кровоснабжаемой части органа. Количественное выражение этого процесса: конценопухолей почки. Функциональная сохранность, малоинвазивность и радикальность этих методов, безусловно, заслуживают самой высокой оценки, но при этом упускается один немаловажный аспект лечения злокачественных новообразований паренхиматозных органов - опасность рецидивирования опухоли. Дополнение хирургического органосохраняющего лечения локальной таргетной химиотерпией, основанной на одном из механизмов



трация вещества в Рис. 2. Динамика элиминации Понсо S из паренхимы почки, %

рецидивирования опухолей и принципах антиангиогенной терапии, позволит блокировать указанный вектор возобновления болезни.

Литература

1. Баныра О.Б. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности, перспективы / О. Б. Баныра, А. В. Шуляк // Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. — №1. — с. 59–68.

Banyra O.B. Angiogenesis Inhibition in Renal Cell Carcinoma (RCC) Treatment: Mechanisms, Especialities and Perspectives /Banyra O.B., Shulyak A.V. //Experimental and Clinical Urology. – 2011. – №1. – P. 59–68. (In Russ.)

2. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях (ETS № 123). Приложение А «Руководство по содержанию и уходу за животными».- Страсбург, 18.03.1986.

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No.123). Appendix A «Guidelines for the maintenance and care of animals». Strasbourg, 18.03.1986.

3. Каприн А.Д. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В.Сивков // Экспериментальная и клиническая урология. - 2015. - № 2. - с. 4–12.

Kaprin A.D. Analysis of uronephrological morbidity and mortality in Russian Fede ration for 2003–2013/ Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. // Experimental and Clinical Urology. - 2015. – № 2. – P. 4–12. (In Russ.)].

- 4. Максимов А.В. Способ баллонной химиоэмболизации и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов. Патент РФ на изобретение №2711549 / А.В. Максимов, П.А. Неустроев // Государственный реестр изобретений Российской Федерации. 17.01.2020.
- 5. Bergers G. Tumorigenesis and the angiogenic switch / G. Bergers, L.E. Benjamin // Nature Rev. Cancer. -2003. N2 (6). P. 401-410.
- 6. Costa J.L. Renal cell carcinima: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. / J.L. Costa, H.A. Drabkin // The oncologist. 2007. № 12. P. 1404–15.
- 7. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene / N.Ferrara, K.Carver-Moore, H. Chen [et al.] // Nature. 1996. № 380(6573). P. 439–42.
- 8. Folkman J. The vascularization of tumors / J. Folkman // Sci Am. 1976. № 234(5). P. 58–64.
- 9. Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. / J. Folkman // Sci Am. 1996. N0 275. P. 150–4.
- 10. Gunther J.B. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease / J.B. Gunther,

M.M. Altaweel // Survey of Ophthalmology. – 2009. - №54(3). – P. 72-400. doi: 10.1016/j. survophthal.2009.02.004

- 11. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endot helial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. / T. Inai, M. Mancuso, H. Hashizume [et al.] // Am. J. Pathol. 2004. №165(1). P. 35-52.
- 12. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research / C. Kilkenny, William J. Browne [et al.] // PloS Biol. 2010. №8 (6). P. 94-99.
- 13. Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis: evaluation via skin window chambers in rodent models. / C.Y. Li, S. Shan, Q. Huang [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. 2000. № 92(2). P. 143–7.
- 14. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. / B. Ljungberg, K. Bensalah, S. Canfield [et al.] // Eur. Urol. 2015. N267(5). P. 913–24. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
- 15. Mukherji S.K. Bevacizumab (Avastin). / S.K. Mukherji // American journal of neuroradiology. 2009. №31(2). P. 235-6. doi: 10.3174/ajnr.a1987
- 16. Rosen L.S. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. / L.S. Rosen // Cancer Control. 2002. №9. P. 36–44.

А.В. Рыбочкина, Т.Г. Дмитриева, Т.М. Климова, Е.А. Фонарева

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.10 УДК 616-056.52-053.2

Исследованы метаболические изменения у детей с патологией печени с клинических и лабораторно-инструментальных позиций. Целью исследования послужило изучение биохимических и метаболических показателей у детей и подростков с ожирением и патологией печени на территории РС(Я). По этнической принадлежности установлено, что поражение печени преобладало у детей монголоидной расы. Определены маркеры, позволяющие идентифицировать поражение печени у детей на ранней стадии.

Ключевые слова: дети, ожирение, патология печени, метаболические изменения, ROC-анализ.

Metabolic changes in children with liver pathology were studied from clinical and laboratory-instrumental positions. The aim of the study was to investigate biochemical and metabolic parameters in children and adolescents with obesity and liver pathology in the Republic of Sakha (Yakutia). According to ethnicity, it was found that liver damage prevailed in children of the Mongoloid race. Markers have been identified that allow identifying liver damage in children at an early stage.

Keywords: children, obesity, liver pathology, metabolic changes, ROC analysis.

РЫБОЧКИНА Анна Витальевна – врач гастроэнтеролог РБ№1-НЦМ – ПЦ, a.rybochkina@yandex.ru;

ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна - д.м.н., проф. СВФУ им. М.К. Аммосова;

КЛИМОВА Татьяна Михайловна — к.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП;

ФОНАРЕВА Евдокия Андреевна – студентка МИ ПО СВФУ им. М.К. Аммосова.

Введение. В настоящее время коморбидное течение заболеваний является актуальной проблемой медицины не только в России, но и во всем мире [2, 3]. Известно, что ожирение сопровождается поражением практически всех органов и систем, в том числе пищеварительной системы [5, 7]. Во всем мире отмечается катастрофически быстрое увеличение числа лиц, страдающих ожирением, не только среди взрослого населения, но и среди детей

[1, 6]. Жировая ткань влияет на органы пищеварения как механически, так и за счет метаболического действия [9]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается наиболее частым заболеванием печени неинфекционной этиологии у взрослых и детей, что обусловлено, в первую очередь, увеличением распространенности ожирения, которое является основным этиологическим фактором данной патологии [10]. У детей и подростков



НАЖБП характеризуется хроническим течением, и ее распространение носит глобальный характер [4, 8].

Цель исследования - изучение биохимических и метаболических показателей у детей и подростков с ожирением и патологией печени на территории РС(Я).

Материалы и методы. Было обследовано 250 детей с ожирением, имеющих патологию органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Исследование проводилось с 2015 по 2018 г. на базе кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный государственный университет им. М.К. Аммосова» Министерства образования и науки Российской Федерации и Клиники педиатрии ГБУ РС (Я) "Республиканская больница №1-Национальный центр медицины". Критерием отбора в основную группу было наличие патологии печени у детей с ожирением - 98 детей. Контрольная группа была представлена детьми с ожирением, но без поражения печени - 152 ребенка. В группах пациенты были поделены еще на монголоидное и немонголоидное население. К монголоидам были отнесены представители коренных этносов Якутии (якуты, эвены, эвенки) - 69 (70,4%) пациентов из основной группы и 97 (63,8%) из группы контроля, к немонголоидам - представители других этнических групп - 29 (29,6%) и 55 (36,2%) чел. соответственно.

Лабораторные исследования включали: биохимический анализ крови (включая липидограмму), глюкозо-толерантный тест (ГТТ), определение базального уровня инсулина крови и С-пептида. Определены маркеры, позволяющие идентифицировать поражение печени у детей: НОМА - индекс инсулинорезистентности (ИР), индекс FIRI резистентности к инсулину, индекс FABC - функциональная активность ß-клеток. В качестве критерия инсулинорезистентности (ИР) приняты значения выше 2,77.

Для сравнения способности биохимических и метаболических показателей идентифицировать наличие поражения печени проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic).

Статистический анализ данных был выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. Проверка соответствия распределения количественных переменных нормальному закону проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка и визуальной оценраспределения. Распределение количественных переменных было представлено в виде медианы (Ме) и межквартильного (25 % и 75 %) распределения в формате Me (Q1-Q3). При сравнении независимых групп использовали критерии Манна-Уитни, критерий Пирсона у2.

Результаты и обсуждение. В основной группе у 98 детей был установлен диагноз поражения печени (табл.1). Из них у 64 (25,6%) – жировой гепатоз (ЖГ), у 34 (13,6%) - неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

ет, что у детей в группе с поражением печени все биохимические показатели были достоверно выше, чем у детей без поражения печени, за исключением «хорошего» холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), показатель которого был достоверно ниже в основной группе по сравнению с контрольной (р<0,001). В группе детей с поражением печени определялось повышение внутриклеточных ферментов: показатели аланинамино-

Таблица 1

Распределение обследуемых детей по возрастным группам и этнической принадлежности

	Спо	С поражением печени, n=98 Без поражения печени, n=152					
Возраст,	монго.	лоиды	немонг	немонголоиды			
лет	ЖГ	НАСГ	ЖГ	НАСГ	монголоиды	немонголоиды	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
6-10	15 (15,3)	8 (8,2)	6 (6,1)	3 (3,0)	38 (25)	22 (14,5)	
11-14	21 (21,4)	12 (12,2)	10 (10,2)	5 (5,1)	51 (33,5)	19 (12,5)	0.201
15-17	8 (8,2)	5 (5,1)	4 (4,1)	1 (1,0)	8 (5,3)	14 (9,2)	0,201
Всего	44 (44,9)	25 (25)	20 (20)	9 (9)	97 (63,8)	55 (36,2)	

При анализе этнической принадлежности было установлено, что в обеих группах детей с ожирением преобладали представители монголоидного населения, как в основной группе - 69 чел. (69,9%), так и в группе контроля - 97 чел. (63,8), немонголоиды составили соответственно 29 (29.6) и 55 (36,2%) чел. В возрастной структуре в обеих группах преобладали подростки 11-14 лет - 48 (48,9%) и 70 (46%) чел. соответственно (табл.1). Средний возраст в группе с поражением печени составил 11,8 (±2,9) года, в группе без данной патологии -11,2 (±2,7) года.

Проведен сравнительный анализ средних биохимических показателей в группах у детей с поражением печени и без, Ме (Q1-Q3). Табл. 2 показыва-

трансферазы (АЛТ) колебались от 40 до 136 ед/л и были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, показатели аспартатаминотрансферазы (АСТ) колебались от 40 до 69,3 ед∖л по сравнению с контрольной группой, что при отсутствии в крови маркеров вирусного гепатита было расценено как проявление НАЖБП (табл. 2). У детей основной группы отмечен атерогенный тип дислипидемии, за счет повышения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с группой контроля и снижения ЛПВП (p<0,001).

Все показатели углеводного обмена также были статистически значимо выше в группе детей с поражением печени (табл.3). Показатели уровня глюкозы в крови натощак у детей с

Таблица 2

Биохимический анализа крови в группах обследуемых детей

Показатель	С пора	жением : n=98	печени,	Без пор	N		
	Q25	Q 50	Q 75	Q 25	Q 50	Q 75	
АЛТ, ед/л	30,3	48,3	88,6	25,3	31,6	40,7	≥40
АСТ, ед/л	31,7	38,7	47,3	28,7	34,7	39,7	≥40
Холестерин общий, ммоль/л	5,7	6,2	6,8	3,9	4,4	5,7	≥ 5,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,8	0,9	1,0	1,0	1,2	1,4	≥ 1,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0	3,3	3,6	2,1	2,6	3,1	≥ 3

Примечание. В табл. 2-3 р - достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп по критерию Манна-Уитни, для всех показателей p<0,001.

НАЖБП имели незначительное повышение - от 5,0 до 5,6 ммоль\л, по сравнению с контрольной группой, тогда как нарушение толерантности к глюкозе, по данным перорального глюкозотолерантного теста (ГТТ), у этих детей отмечено статистически значимо чаще (с повышением уровня глюкозы от 7,8 ммоль/л до 11 ммоль/л выставлен диагноз: нарушение толерантности к глюкозе). У детей с поражением печени по сравнению с контрольной группой отмечено повышение инсулина натощак, в колебании от 29 до 35,2 ед/мл, а также уровня С-пептида - от 4,1 до 7,5 нг/ мл. Индексы инсулинорезистентности HOMA, FIRI, FABC у детей с НАЖБП также были достоверно выше по сравнению с контрольной группой (р<0,001) (табл. 3).

Среди пациентов из группы без поражения печени с ожидаемыми нормальными биохимическими показателями было 20 чел. (13,1%), у которых изменения показателей углеводного и липидного обмена. Все монголоидной расы (якуты), у всех, по данным анамнеза, раннее начало развития ожирения, в возрасте от года до трех лет. У всех также отмечено нарушение толерантности к глюкозе, по данным ГТТ повышение уровня глюкозы от 7,8 ммоль/л до 10,7 (N ≥ 7,8 ммоль/л), среднее значение через 2 ч после нагрузки 7,8 ±3,0 ммоль/л, а также снижение ЛПВП до 0,9 ммоль/л (N ЛПВП ≥ 1,3 ммоль/л). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени у 14 (70%) детей данной подгруппы диагностирована гепатомегалия без повышения эхогенности и изменения структуры паренхимы печени.

Для сравнения способности биохимических и метаболических показателей идентифицировать наличие поражения печени был проведен ROC-анализ. В качестве классифицируемой переменной принята бинарная переменная - наличие или отсутствие поражения печени. Построены ROCкривые для индекса массы тела (ИМТ), значений АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, инсулина, С-пептида, индекса НОМА (рисунок). Качество классификации соответствует средней и хорошей. Наибольшая площадь под кривой отмечалась у инсулина, С-пептида, индекса НОМА, ИМТ (p<0,001) (табл.4).

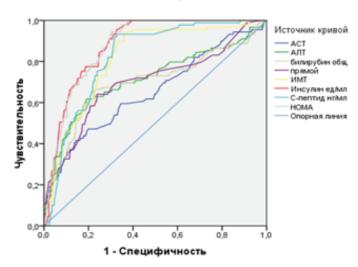
Выводы. В Республике Саха (Якутия) у детей с ожирением отмечены особенности метаболического обмена. В обеих группах детей с ожирением преобладают подростки монголоидной расы. У детей с НАЖБП отмечены бо-

Таблица 3

Углеводный обмен в группах обследуемых детей, Me (Q₁-Q₃)

Показатель	С пораз	жением n=98	печени,	Без пор	N		
	Q 25	Q 50	Q 75	Q 25	Q 50	Q 75	
Глюкоза натощак, ммоль\л	5,0	5,3	5,6	4,3	4,8	5,3	≥ 5,5
Глюкоза через 2 ч после ОГТТ	5,9	7,9	10,9	5,1	6,0	6,9	≥ 7,8
Инсулин, ед/мл	29,1	32	34,8	8,2	13,3	18,3	0-29
С-пептид, нг/мл	3,4	5,6	7,4	1,2	1,4	2,4	0,9-4
Индекс НОМА	4,8	7,5	8,5	1,5	1,7	4,4	≥ 2,77
Индекс FIRI	4,3	6,7	7,7	1,4	1,6	3,9	≥ 2,7
Индекс FABC	79,0	110,0	129,9	38,6	43,3	71,0	≥ 3,5

ROC Кривая



ROC-кривые при идентификации поражений печени

Таблица 4

Площадь под ROC-кривой (с 95% ДИ) при идентификации поражений печени

		Стд.		95% доверительный интервал			
Тестовая переменная	Площадь	ошибка ^а	p	РИЖИН	верхняя		
		ошнока		граница	граница		
АЛТ, ед/л	0,65	0,04	<0,001	0,58	0,72		
АСТ, ед/л	0,71	0,04	<0,001	0,64	0,78		
Билирубин общий	0,70	0,04	<0,001	0,63	0,77		
Билирубин прямой	0,70	0,03	<0,001	0,63	0,77		
Индекс массы тела, кг/м ²	0,82	0,02	<0,001	0,77	0,86		
Инсулин, ед/мл	0,88	0,02	<0,001	0,85	0,91		
С-пептид, нг/мл	0,82	0,02	<0,001	0,78	0,86		
HOMA	0,88	0,02	<0,001	0,85	0,91		

лее выраженные изменения средних биохимических показателей, в виде повышения уровня АЛТ, АСТ, ЛПНП, снижения ЛПВП, повышения уровня инсулина, С-пептида, индексов инсулинорезистентности НОМА, FIRI и FABC, снижения толерантности к глюкозе, по сравнению с группой детей без патологии печени, что указывает на более выраженные нарушения углеводного и липидного обмена у этих больных.

По данным ROC-анализа определены важные высокочувствительные и высокоспецифичные показатели, позволяющие идентифицировать патологию печени (НАЖБП): инсулин, С-пептид, индекс HOMA у детей с ожирением.

Нами были выявлены неблагоприятные прогностические маркеры (национальность, раннее начало ожирения в анамнезе, нарушение толерантности к глюкозе, снижение ЛПВП, гепатомега-

лия), которые будут служить ранними диагностическими признаками начальной стадии поражения печени у детей с ожирением.

Литература

1. Алешина Е.И. Стеатоз печени и стеатоз поджелудочной железы как две мишени метаболического синдрома у детей / Е.И. Алешина, В.П. Новикова, В.А. Гурьева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2014. -№108 (8). -C.16-20.

Aleshina E.I. Hepatic steatosis and steatosis of the pancreas as two targets 8of the metabolic syndrome in children / E.I. Aleshina, V.P. Novikova, V.A. Gur'eva // Experimental and clinical gastroenterology. -2014. -№108 (8). -P.

2. Асекритова А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и метаболический синдром у якутов: дис. канд. мед. наук: 14.01.04/ Асекритова Александра Степановна.-М., 2015.-144c. -005565762. ???

Asekritova A.S. Gastroesophageal reflux disease and metabolic syndrome of Yakuts: Dis. cand. med. science: 14.01.04 / Asekritova Alexandra Stepanovna; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov". Yakutsk, 2015.

3. Баттакова Ж.Е. Современные подходы к решению проблем летского ожирения / Ж Е Баттакова, С.Б. Мукашева, Ш.З. Абдрахманова // Организация здравоохранения. Медицина.- 2016. - №9. - С. 2-7.

Battakova J.E. Modern approaches to solving the problems of childhood obesity / J.E. Battakova, S.B. Mukasheva, S.Z. Abdrakhmanova // Health Organization. Medicine.- 2016. №9. - P.

4. Бокова Т.А. Метаболический синдром как педиатрическая проблема/ Т.А. Бокова // Consilium Medicum. Педиатрия. - 2015.-№ 2.

Bokova T.A. Metabolic syndrome as a pediatric problem/ T.A. Bokova // Consilium Medicum. Pediatrics. - 2015. - N. 2. P. 13-16. (In Russ.).]

5. Бокова Т.А. Морфофункциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с ожирением / Т.А. Бокова. А.С. Кошурникова, Н.А. Корсакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2015. - № 113(1). - C. 13-16.

Bokova T.A. Morphofunctional state of the upper digestive tract in children with obesity / T.A. Bokova, A.S. Koshurnikova, N.A. Korsakova // Experimental and clinical gastroenterology .- 2015.-№. 113 (1) .- P. 13-16.

6. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень. 2018.

WHO, Obesity and overweight // Informational Bulletin.-2018.

7. Голованова Е.В. Обзор международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / Е.В. Голованова, Л.Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2016. - № 135(11). - С.76.

Golovanova E.V. Review of international and

national clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / E.V. Golovanova, L.B. Lazebnik // Experimental and clinical gastroenterology. -2016.- №135 (11). - P. 76.

8. Корниенко Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте / Е.А. Корниенко, Н.Н. Власов, А.В. Чистякова // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. - 2013 - № 4 (4). C. 33-43.

Kornienko E. A. Nonalcoholic fatty liver disease in childhood / E.A. Kornienko, N.N. Vlasov, A.V. Chistyakova // Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of childhood. - 2013-N. 4 (4). P. 33-43.

9. Новикова В.П. Отчет об исследовании клинической эффективности биологической активной добавки «Пробаланс детский» в оздоровлении детей и подростков с ожирением / Новикова В.П. - 2014. -20с.

Novikova V.P. Report on the study of the clinical efficacy of biologically active additive "Probalans children" in the health of children and adolescents with obesity / V. P. Novikova - 2014. -20p.

10. Строкова Т.В. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей / Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, Е.В. Павловская // Вопросы детской диетологии. – 2016.- №14(4). С.

Strokova T.V. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in children. / T.V. Strokova, A.G. Surkov, E.V. Pavlovskaya // Questions of children's dietetics. - 2016.- N. 14 (4). P. 23-30.

В.В. Савельев, М.М. Винокуров, В.В. Французская

ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ **ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ШКАЛЫ «ИНДЕКС БРЮШНОЙ** ПОЛОСТИ» ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПОКАЗАНИЙ К ЭТАПНОМУ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.11 УДК 616.381-002-089

Проведен анализ результатов пятнадцатилетнего опыта применения в рутинной хирургической практике многопрофильного хирургического стационара интегральной шкалы оценки степени и характера поражения органов брюшной полости при перитоните -«Индекс брюшной полости». Широкое применение в клинической практике стационара критериев шкалы позволило в значительной степени улучшить результаты лечения больных перитонитом. Отмечено снижение количества послеоперационных осложнений и летальности.

Результаты представленного нами клинического опыта применения интегральной шкалы оценки степени и характера поражения органов брюшной полости при перитоните позволяют рекомендовать ее широкое использование в практике ургентных клиник.

Ключевые слова: распространенный перитонит, индекс брюшной полости, хирургическая лечебная тактика.

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич - д.м.н., доцент, проф., vvsavelievv@mail.ru; ВИНОКУРОВ хаил Михайлович - д.м.н., проф., зав. кафедрой, mmv mi@rambler.ru; ФРАН-ЦУЗСКАЯ Вероника Васильевна - студентка 4 курса, nika99franch@mail.ru.

The analysis of fifteen years of experience in the use of an integral scale for assessing the degree and nature of damage to the abdominal organs in peritonitis 'Abdominal index' in routine surgical practice of the multidisciplinary surgical hospital was conducted. The extensive use of these scale criteria in clinical practice in the hospitals has led to significant improvements in the results of treatment of patients with peritonitis. There has been a decrease in the number of post-operative complications and fatalities.

The results of our clinical experience of using the integral scale for assessing the degree and nature of damage to the abdominal organs in peritonitis allow us to recommend its widespread use in the practice of urgent clinics.

Keywords: common peritonitis, abdominal index, surgical treatment tactics.

Введение. Несмотря на постоянные усовершенствования в хирургической лечебной тактике, диагностике и технике оперативного вмешательства при распространенном перитоните, непосредственные результаты лечения продолжают не удовлетворять хирургов. Наглядным тому свидетельством служат данные современных исследователей, которые отмечают, что летальность при этом грозном осложнении ряда заболеваний или травматических повреждений органов брюшной полости остается весьма высокой. стабильно удерживаясь на уровне 4,5-58%, а при развитии системных осложнений может достигать более 70% [1,3,5,8,10].

Изучение вопросов современного многопланового подхода к хирургическому лечению распространенного перитонита за последние десятилетия показывает, что наиболее приемлемыми остаются классические принципы хирургических вмешательств [3,6,7,9]. К таким методам относятся этапные операции с использованием полуоткрытых / полузакрытых технологий (релапаротомия «по плану», релапаротомия «по требованию»), которые позволяют добиться всесторонней и адекватной санации всех отделов брюшной полости, установить непосредственный контроль над инфекционным очагом при невозможности его полноценного одномоментного устранения, создать благоприятные условия для отграничения воспалительного процесса и обеспечить его купирование.

По мнению большинства авторов, релапаротомия после первой операции (с учетом известных показаний) [2,4,5,8] должна выполняться через 24-48 ч, после коррекции возникших метаболических нарушений и до начала фиксации признаков развития системной воспалительной реакции. Следует отметить, что ни одна из операций не была бы достаточно эффективной без четких критериев ее выполнения (в том числе и релапаротомия). В последние десятилетия разработано большое количество различных систем оценки тяжести общего состояния больных с перитонитом (MPI, PIA, MOSF и другие) [2,5,11]. В нашей стране большую популярность получила система оценки тяжести распространенного перитонита «Индекс брюшной полости» (ИБП), разработанная сотрудниками кафедры факультетской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова под руководством академика РАН В.С. Савельева [2]. По мнению авторов-разработчиков,

оригинальная шкала позволяет более объективно оценивать тяжесть перитонита, в частности, оценивать эффективность этапных реопераций и, следовательно, оптимизировать выбор лечебной тактики.

В нашей клинике мы имеем более чем пятнадцатилетний опыт применения оригинальной шкалы «Индекс брюшной полости», что послужило причиной анализа клинического материала **с целью** оценки эффективности ее применения в рутинной хирургической практике в условиях многопрофильного хирургического стационара.

Материал и методы. Представленная работа основана на ретроспективном анализе результатов комплексного лечения 278 больных с перитонитом, находившихся на лечении в экстренных хирургических отделениях Республиканской больницы №2 - Центр экстренной медицинской помощи (РБ№2-ЦЭМП) Республики Саха (Якутия) в период с 2005 по 2020 г. Диагноз перитонит верифицирован на основании комплексного обследования, включавшего данные физикальных, лабораторных, инструментальных и аппаратных методов исследования. Средний возраст пациентов составил 35,2±6,5 лет, при этом мужчин было 156 (56,1%), женщин – 122 (43,9%). Из 278 больных с перитонитом 70 (25,2%) больных оперированы в режиме релапаротомия - «по требованию», и 120 (43.2%) больных с распространенным перитонитом подверглись этапному хирургическому лечению - «по программе» (2015-2020 гг.), с учетом широкого внедрения шкалы ИБП в клиническую практику ургентных хирургических отделений клиники. По данным проведенного ретроспективного анализа, основными причинами развития перитонита, которые потребовали реопераций в режимах «по требованию» и «по программе» были: деструктивный холецистит -28 (14,7%), перфоративная гастродуоденальная язва – 7 (3,7), острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза - 15 (7,9), острая кишечная непроходимость опухолевого генеза – 21 (11,1), деструктивный аппендицит – 19 (10,0), деструктивный панкреатит - 58 (30,5), мезентериальный тромбоз – 18 (9,4), травмы живота (включая колото-резаные, огнестрельные ранения и разрывы полых органов) – 11 (5,8), распад злокачественной опухоли печени – 2 (1,1), перфорация псевдокисты поджелудочной железы -5 (2,6), перфорация паразитарной кисты печени - 2 (1,1), ущемленная диафрагмальная грыжа с перфорацией в области селезеночного угла толстой кишки – 4 (2,1%).

Основу интегральной оценки степени и характера поражения органов брюшной полости — «Индекса брюшной полости» — составляют семь групп факторов, такие как: распространенность перитонита, характер экссудата в брюшной полости, фибринозных наложений и адгезивного процесса, состояние кишечника и источника перитонита, а также при выполнении повторных операций состояние лапаротомной раны [2] (табл.1).

По примеру авторов-разработчиков шкалы [2] в качестве значимых были определены следующие признаки (показатели): частота необходимости выполнения повторных операций, связанных с прогрессированием перитонита или развитием его осложнений, а также летальность. При этом необходимость выполнения релапаротомии «по требованию» возникла у 70 (25,2%) больных и определялась такими причинами или их сочетанием, как: сохраняющийся или прогрессирующий распространенный перитонит -19 (27,1%) больных, появление новых источников перитонита – 11 (15,7%) больных, в том числе несостоятельность швов полых органов -6 (8,6%) больных, абсцессы (единичные или множественные) брюшной полости – 5 (7,1%) больных, эвентрация – 19 (27,1%) больных, неразрешающийся парез кишечника - 2 (2,9%) больных, спаечная кишечная непроходимость – 7 (10,1%) больных, внутрибрюшное кровотечение – 1 (1,4%) больной.

Статистическая обработка данного материала проведена с использованием программного пакета MS EXCEL для операционной системы Microsoft Office 2010. Расчет показателей вариационного ряда с вычислением средней арифметической и среднеквадратичного отклонения (М±о) осуществлялся с использованием мастер функций (fx). Значимость различий (р) оценивалась по t-критерию Стьюдента, статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждения. Результаты проведенного анализа показателей ИБП у 70 (25,2%) больных с различными формами перитонита, оперированных в режиме релапаротомия «по требованию», представлены в табл. 2.

Так же, как и разработчики шкалы, мы оценивали влияние каждой из групп факторов и их вклад в общую оценку степени тяжести перитонита и показаний к выбору режима реопера-



Таблица 1

Интегральная шкала «Индекс брюшной полости»

Признак	Баллы						
Распространенность перитонита:							
местный (абсцесс)	1						
диффузный	2						
разлитой	3						
Характер экссудата и патологических примесей:							
серозный	1						
гнойный	3						
геморрагический	4						
каловый	4						
Характер фибринозных наложений и адгезивного процесса:							
в виде панциря фиксирован к брюшине	1						
в виде рыхлых масс	4						
формирование конгломерата кишечника и большого сальника	1						
адгезивный процесс не выражен или отсутствует	4						
Состояние кишечника:							
инфильтрация стенки более 3 мм	3						
отсутствие спонтанной* и стимулированной перистальтики	3						
кишечный свищ	4						
Неустраненный источник или появление новых источников перитонита	4						
Нагноение или некроз краев операционной раны**	3						
Эвентрация**	3						

Примечание. В табл. 1-2 *ответ на механическое раздражение; **послеоперационный перитонит.

Таблица 2

Частота выполнения релапаротомии «по требованию» и летальность в зависимости от значений критериев ИБП у больных с перитонитом

Признак	Всего больных	Частота выполнения релапаротомии, абс. (%)	Летальность, абс. (%)
Распространенность перитонита:			
местный (абсцесс)	33	2 (6,0)	1 (3,0)
диффузный	107	10 (9,3)	6 (5,6)
разлитой	138	58 (42,0)	28 (20,2)
Характер экссудата и патологических примесей:			
серозный	68	5 (7,4)	5 (7,4)
гнойный	145	49 (33,8)	21 (14,5)
геморрагический	21	4 (19,0)	4 (19,0)
каловый	44	12 (27,3)	5 (11,4)
Характер фибринозных наложений и адгезивного процесса:			
в виде панциря фиксирован к брюшине	31	3 (9,7)	3 (9,7)
в виде рыхлых масс	89	17 (19,1)	12 (13,5)
формирование конгломерата кишечника и большого сальника	39	5 (12,8)	2 (5,1)
адгезивный процесс не выражен или отсутствует	119	45 (37,8)	18 (15,1)
Состояние кишечника:			
инфильтрация стенки более 3 мм	148	38 (25,7)	21 (14,2)
отсутствие спонтанной* и стимулированной перистальтики	109	26 (23,9)	18 (16,5)
кишечный свиш	21	6 (28,6)	6 (28,6)
Неустраненный источник или появление новых источников перитонита	17	11 (64,7)	5 (29,4)
Нагноение или некроз краев операционной раны**	29	4 (13,8)	4 (13,8)
Эвентрация**	21	19 (90,5)	4 (19,0)

ций - «по требованию» или «по программе». При анализе полученных данных в ходе наблюдений мы постарались акцентировать внимание на наиболее значимых группах факторов, а также дать им некоторую свою оценку с учетом многолетнего опыта применения в клинике ИБП.

Первые группы факторов, характеризующие распространенность перитонита, характер экссудата и патологических примесей, в оценке тяжести этого заболевания общеприняты и не вызывают сомнений [5]. В нашем исследовании количество больных с высокими баллами ИБП за счет этих факторов было достаточно внушительным - не менее 38,5%, что свидетельствует о сохраняющемся высоком проценте больных с осложненным течением острых хирургических заболеваний и/ или позднем обращении пациентов за медицинской помощью, в том числе (учитывая размеры Республики Саха (Якутия)) за счет удаленности и труднодоступности некоторых населенных пунктов, поздней эвакуации по медицинским показаниям.

Следующая группа факторов ИБП, включающая такие важные критерии, как выраженность адгезивного процесса в брюшной полости и характер фибринозных наложений, с нашей точки зрения, является ведущей. Для оценки этой группы факторов шкалы используют следующие параметры: «в виде рыхлых масс» - мутный выпот, фибрин расположен в виде свободных фрагментов (зеленовато-серых сгустков и пленок), его не много, адгезии органов брюшной полости практически нет. «В виде панциря фиксирован к брюшине» - фиброзные наложения прозрачны или светло-серые, занимают более 1/3 поверхности париетальной и висцеральной брюшины, плотно фиксированы к ней и обеспечивают формирование конгломерата органов. Несомненно, стоит согласиться с авторами и разработчиками интегральной шкалы, что эти факторы являются неотъемлемыми составляющими отграниченного и распространенного воспаления брюшины. Именно эти группы факторов определяют физиологический потенциал отграничения процесса воспаления, т.е. возможность разрешения (выздоровления), или в другом случае перерасхода пластических средств компенсаторных механизмов, истощения и прогрессирования заболевания. Как важно отметил В.С. Савельев, переход распространенной формы перитонита в отграниченный – абсцесс, представляющий несопо-

Таблица 3

Число последующих реопераций и летальность в зависимости от значения выделенных критериев ИБП при этапном хирургическом лечении перитонита

Характер фибринозных наложений и адгезивного процесса	Всего больных	Число реопераций	Летальность, абс. (%)
в виде панциря фиксированы к брюшине	35	3,9±1,6	9 (25,7)*
в виде рыхлых масс	23	4,1±1,8	9 (39,1)*
формирование конгломерата кишечника и большого сальника	41	3,1±1,4	11 (26,8)*
адгезивный процесс не выражен или отсутствует	21	5,6±2,5	5 (23,8)*

^{*} Межгрупповые различия статистически значимы (р<0,05).

ставимо меньшую угрозу, вероятно, не следует считать осложнением хирургического лечения, а напротив, его успехом, пусть и неидеальным [2]. По нашим наблюдениям, после появления адгезивного процесса за счет организаций пленок фибрина и других пластических процессов, можно всегда отметить уменьшение количества перитонеального экссудата, который эвакуируется из брюшной полости посредством дренажных конструкций, изменение его цвета и характера. Все это, по-видимому, происходит согласно стадиям воспалительного процесса, особенностям восстановления реабсорбционной функции париетальной брюшины и характеризуется перераспределением содержания в перитонеальном экссудате низко- и среднемолекулярных метаболитов, а также белковых фракций.

Прогностическое значение этих факторов начинает отчетливо проявляться на второй, третьей и последующих операциях. В подтверждение правоты авторов отмечали, что именно уменьшение площади поражения брюшины, в первую очередь за счет адгезии и формирования отграничивающего конгломерата кишечника и большого сальника, определяло потенциал выздоровления. Стоит отметить, что зачастую стремление хирурга добиться полной «чистоты» брюшной полости в ходе реопераций является ошибочным. По сути, сокращение количества релапаротомий должно достигаться за счет устранения источника перитонита, оптимального дренирования брюшной полости для максимального удаления экссудата (мы считаем одним из важнейших условий) и адекватной интенсивной терапии. В ходе наших наблюдений отмечалось, что даже при наличии сохраняющегося источника перитонита и антибиотикорезистентности микрофлоры при оптимальном дренировании отделов

брюшной полости и, учитывая факторы начинающейся адгезии (особенно часто это бывает при деструктивном панкреатите), удается перевести распространенный воспалительный процесс в отграниченный - формирование внутрибрюшных или забрюшинных абсцессов. В данном случае это первый шаг к успешному разрешению воспалительного процесса. Отражением влияния этих факторов наглядно служат приведенные в табл. 3 данные частоты реопераций и летальности при этапном хирургическом лечении в зависимости от значения выделенных критериев ИБП. При выполнении первой операции у больных со сроком заболевания 12-24 ч визуальных признаков локализации воспалительного процесса практически не отмечалось, и эти параметры шкалы «Индекс брюшной полости» всегда были высо-

Еще один критерий, который указывается авторами шкалы, - это «неустраненный источник или появление новых источников перитонита», подразумевающий наличие любого источника эндогенного инфицирования брюшной полости: несостоятельность швов полых органов, перфорации острых язв, перфорации кишечника вследствие пролежней от дренажей и назоинтестинальных зондов, а также деструктивного холецистита, перфорации абсцессов, осложнений и прогрессирования панкреонекроза. Для оценки выраженности поражения желудочно-кишечного тракта авторы использовали морфологические и функциональные признаки кишечной недостаточности, такие как наличие отека (толщина стенки), состояние двигательной активности и нарушение целостности органа в виде формирования свища.

Критерий «неустраненный источник перитонита» был зарегистрирован нами у 6,1% пациентов и был связан с

техническими сложностями его полноценного устранения и крайней тяжестью состояния больного – значения ИБП составили более 13 баллов. В частности, наблюдались такие осложнения, как: множественные перфорации тощей кишки, перфорация распадающейся опухоли мочевого пузыря, формирование инфицированных форм панкреонекроза с распространением процесса на забрюшинную клетчатку (флегмона забрюшинной клетчатки), перфорация ректосигмоидного отдела толстой кишки. В нашем случае вероятность выполнения релапаротомии при фиксации критерия «неустраненный источник или появление новых источников перитонита» составила не менее 64,7%. Продолжая тему осложнений, имеет необходимость упомянуть и такие критерии, как «нагноение и некроз краев послеоперационной раны». У больных распространенным перитонитом состояние операционной раны (нагноение послеоперационной раны) нередко выступает в качестве самостоятельного фактора при выборе тактики этапных реопераций и как источник сохраняющегося перитонита [2]. В данном случае при выявлении такого осложнения мы советуем на время выполнения релапаротомий не ушивать рану наглухо, а подвергать ушиванию только мышечно-апоневротический слой передней брюшной стенки с последующим тампонированием мазевыми салфетками или подключать аппаратную VAC-терапию, до полного ее очищения и начала формирования хороших грануляций. По нашим наблюдениям, именно нагноение послеоперационной раны с распространением инфекционного процесса в брюшную полость послужило причиной повторных релапаротомий не менее чем у 10,4% больных входящих в группу исследования.

Заключение. Таким образом, несмотря на существование большого количества интегральных шкал оценки тяжести перитонита, используемых в современное время, разработанная сотрудниками кафедры факультетской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова шкала под названием «Индекс брюшной полости» остается весьма востребованной и включена в клинические рекомендации Российского общества хирургов. По нашему мнению, интегральная шкала «Индекс брюшной полости» позволяет достоверно детализировать степень поражения органов брюшной полости при перитоните и дает возможность уточнить показания к выбору тактики ведения в режимах



«по требованию» и «по программе». Кроме того, в представленной шкале заложен значительный потенциал для детализации некоторых позиций в ее структуре, а также поиска новых критериев с целью совершенствования и оптимизации выбора лечебной тактики у этой тяжелой категории больных.

Литература

1. Кавитационно-инстилляционная обработка брюшной полости как вариант модернизации вакуумного лечения распространенного гнойного перитонита / А.О. Чипура, Д.В. Черданцев, О.В. Первова [и др.] // Экспериментальная хирургия. - 2020. - №1 (72). - С.

Cavitation-instillation treatment of the abdominal cavity as an option for the modernization of vacuum treatment of common purulent peritonitis / A.O. Chipura, D.V. Cherdantsev, O.V. Pervova [et al.] // Experimental surgery. - 2020. - №1 (72). – P. 85-91.

2. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов [и др.] // Анналы хирургии. 2013. - №2. - C. 48-54.

Criteria for choosing an effective tactics of surgical treatment of generalized peritonitis / V.S. Saveliev, B.R. Gelfand, M.I. Filimonov [et al.] //

Annals of Surgery. - 2013. - №2. - P. 48-54.

3. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения / И.С. Малков, В.А. Филиппов, В.Н. Коробков, М.Р. Тагиров // Практическая медицина. - 2017. - №6 (107). - C. 46-49.

Widespread peritonitis: evolution of surgical treatment methods / I.S. Malkov, V.A. Filippov, V.N. Korobkov, M.R. Tagirov // Practical Medicine. - 2017. - №6 (107). - P. 46-49.

4. Релапаротомия у больных с перитонитом / М.Н. Агзамова, Ж.С. Абдуллаев, А.М. Усаров, А.А. Вахобов // Молодой ученый. - 2017. -№18 (152). - C. 111-112.

Relaparotomy in patients with peritonitis / M.N. Agzamova, Z.S. Abdullaev, A.M. Usarov, A.A. Vakhobov // Young scientist. – 2017. – №18 (152). - P. 111-112.

5. Савельев В.С. Перитонит (практическое руководство) / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов. - М.: Изд-во «Литтерра», 2006. - 208 c.

Saveliev V.S. Peritonitis (practical guide) / V.S. Saveliev, B.R. Gelfand, M.I. Filimonov. - Moscow: Litterra Publishing House, 2006. - 208 p.

6. Салахов Е.К. Прогностические критерии эффективности лапароскопической программированной санации брюшной полости при перитоните / Е.К. Салахов, А.П. Власов, В.А. Болотских // Хирургия. - 2017. - №10. - С. 57-60. https://doi.org/10.17116/hirurgia20171057-60.

Salakhov E.K. Prognostic criteria for the effectiveness of laparoscopic programmed sanitation of the abdominal cavity in peritonitis / E.K. Salakhov, A.P. Vlasov, V.A. Bolotskikh // Surgery. - 2017. - №10. - P. 57-60. https://doi.org/10.17116/ hirurgia20171057-60.

7. Damage control surgery: критерии показаний к релапаротомии (клинико-экспериментальное исследование) / В.М. Тимербулатов, Р.Н. Гареев, Р.Р. Фаязов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. Nº2. - C. 124-128.

Damage control surgery: criteria for indications for relaparotomy (clinical and experimental study) / V.M. Timerbulatov, R.N. Gareev, R.R. Fayazov [et al.] // Bulletin of experimental and clinical surgery. - 2016. - № 2. - P. 124-128.

- 8. An open and closed case: timing of closure following laparostomy / S. Granger, J. Fallon, J. Hopkins // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2020. – Vol. 102 (7). – P. 519-524. doi: 10.1308/ rcsann.2020.0105.
- 9. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: an observational trial in maximum care center / V. Müller, S. K. Piper, J. Pratschke [et.al.] // Acta Chir. Belg. - 2020. - Vol. 120 (3). - P. 179-185. doi: 10.1080/00015458.2019.1576448.
- 10. Postoperative peritonitis after digestive tract surgery: surgical management and risk factors for morbidity and mortality, a cohort of 191 patients / T. Bensignor, J.H. Lefevre, B. Creavin [et.al.] // World J. Surg. – 2018. – Vol. 42 (11). – P. 3589-3598. doi: 10.1007/s00268-018-4687-6.
- 11. The usefulness of the Mannheim peritonitis index score in assessing the condition of patients treated for peritonitis / P. Budzynski, J. Dworak, M. Natkaniec // Pol. Przegl. Chir. - 2015. - Vol. 87 (6). - P. 301-306. doi: 10.1515/pjs-2015-0058.

Е.Г. Скрябин, А.Н. Буксеев, П.Б. Зотов, М.А. Аксельров

ПОВТОРНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.12 УДК [616.711.11-001.5]-053

Изучены основные эпидемиологические показатели проблемы повторных неосложненных переломов позвонков у соматически здоровых детей. В подавляющем большинстве клинических наблюдений при повторной травме диагностированы переломы тех грудных и поясничных позвонков, которые первоначально не повреждались. Средний возраст детей, получивших переломы позвонков первично, составил 7 лет 7 месяцев, повторно эти же дети травмировали позвоночник в среднем возрасте 11 лет 3 месяца. Более чем в половине клинических наблюдений основным механизмом травмы является падение на ягодицы с высоты собственного роста. Чаще других при первичной травме были повреждены тела ThV и ThVI позвонков, при повторной - тело ThIV позвонка.

Ключевые слова: дети, повторные переломы позвонков.

СКРЯБИН Евгений Геннадьевич - д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, skryabineg@mail.ru; БУК-СЕЕВ Александр Николаевич – зав. отд. ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №2», Bukseev@mail.ru; 30ТОВ Павел Борисович – д.м.н., проф., специалист Центра суицидальной превенции ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая психиатрическая больница», зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Тюменской государственный медицинский университет» Минздрава России, note72.@yandex.ru;

АКСЕЛЬРОВ Михаил Александрович – д.м.н., зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отд. ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», akselrov@mail.ru.

The main epidemiological indicators of the problem of recurrent uncomplicated vertebral fractures in somatically healthy children have been studied. In the overwhelming majority of clinical observations with repeated trauma, fractures of those thoracic and lumbar vertebrae not initially damaged were diagnosed. The average age of children with primary vertebral fractures was 7 years 7 months, the same children repeatedly injured the spine at average age of 11 years 3 months. In more than half of the clinical observations, the main mechanism of injury is a fall onto the buttocks from height of one's own height. More often than others, the bodies of ThV and ThVI vertebrae were damaged in the primary injury, while the body of ThIV vertebra was observed in the repeated injury,. Key words: children, repeated vertebral fractures.

Keyworlds: children, repeated vertebral fractures.

Различные аспекты переломов позвонков у детей достаточно полно представлены в современной медицинской литературе. В то же самое время, несмотря на большой объем проводимых научных исследований по данной тематике, публикаций, посвященных случаям повторных переломов позвонков у соматически здоровых детей, нам обнаружить не

удалось. В двух научных статьях, посвященных проблемам остеопороза и несовершенного остеогенеза, приводится информация о возможности получения детьми с данными заболеваниями повторных вертеброгенных фрактур [10,13].

Отсутствие современной научной информации по проблеме повторных переломов позвонков у соматически

здоровых детей явилось побуждающим мотивом проведения настоящего исследования.

Цель: изучить основные эпидемиологические показатели такой проблемы, как повторные неосложненные переломы позвонков, у соматически здоровых детей.

Материалы и методы исследования. На этапах планирования и выполнения настоящего исследования с целью определения его типа и дизайна руководствовались рекомендациями, представленными в журнале «Травматология и ортопедия России» [8]. Согласно этим рекомендациям тип проведенного исследования определен как «прикладное», направленное на получение знаний для решения конкретной практической задачи, а именно - изучение основных эпидемиологических показателей повторных переломов позвонков у детей. Дизайн - аналитическое выборочное поперечное исследование.

Располагаем 9-летним опытом динамического наблюдения и лечения 1000 детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет включительно, получивших компрессионные неосложненные переломы тел позвонков шейной, грудной и поясничной локализаций. Из этого числа 16 (1,6%) детей вертеброгенные фрактуры получали дважды. Эти 16 пациентов и составили группу наблюдения, послужившую клиническим материалом для проведения настоящего исследования.

Для постановки диагноза переломов тел позвонков у детей как при первичной, так и при повторной травмах использовали традиционные для экстренной травматологии методы обследования: сбор жалоб и анамнеза, клиническое исследование, лучевую диагностику (обзорная рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)).

Дети, получившие компрессионные переломы тел позвонков повторно, консультированы эндокринологом. У пациентов определяли антропометрические показатели с вычислением индекса массы тела. Всем больным проведено исследование крови (ионограмма, ионизированный кальций, общий белок, щелочная фосфатаза, билирубин) и мочи (суточная экскреция кальция и фосфора).

Для определения тяжести полученных повреждений тел позвонков использовали классификацию AO/ASIF [12]. В соответствии с критериями этой классификации переломы всех по-

звонков у исследуемых детей как при первичной, так и при повторной травмах были отнесены к типу А. Более тщательная детализация характера переломов позволила констатировать подтип А1 у 15 (93,75%) детей и в 1 (6,25%) клиническом наблюдении, при повторной травме, перелом тела ThXII позвонка был отнесен к подтипу А3.

Для статистической обработки данных применялся пакет программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Удельный вес каждого из вариантов исследуемых показателей представлен в виде P+m, где P - относительная величина варианты показателя в %, m - ошибка репрезентативности относительной величины.

Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России (протокол № 59 от 27.06.2014 г.).

Результаты и обсуждение. Среди 16 детей, дважды получивших переломы тел позвонков, мальчиков было 9 (56,25%) чел., девочек — 7 (43,75%). Средний возраст пациентов в момент получения ими первичной травмы составил 7 лет 7 месяцев, повторной травмы — 11 лет 3 месяца. Средний срок, прошедший между датами травмирования позвоночника первично и повторно, равнялся 3 годам 8 месяцам. При этом минимальный срок между эпизодами получения вертеброгенных фрактур составил 8 месяцев, максимальный срок был равен 8 годам.

Более чем в половине случаев основной причиной получения детьми переломов позвонков как при первичной, так и при повторной травмах было падение на ягодицы с высоты собственного роста - в 75,0 и 56,25% случаев соответственно (t<2). Опубликованные в литературе данные подтверждают тот факт, что более половины случаев переломов позвонков в детской популяции возникают от падений на спину с небольшой высоты [11]. Высокая частота встречаемости переломов позвонков у детей при незначительной по силе травме обусловлена действием арочно-клавишного механизма, описанного сотрудниками Центрального института травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова [1].

Интерес представляет информация о том, какое количество позвонков было сломано у детей исследуемой когорты. Анализ клинического материала показал, что более чем в половине случаев — 56,25% - пациенты получали переломы одного позвонка как при первичной, так и при повторной трав-

мах. Переломы двух позвонков были диагностированы в 37,5 и 25,0% (t<2) клинических наблюдений соответственно. Три позвонка были сломаны у 6,25% пострадавших в момент первичной и у 12,5% (t<2) больных в момент повторной травмы. Четыре позвонка было травмировано только у 1 (6,25%) пациента, в момент получения им перелома повторно. В общей сложности при первичной травме у детей было сломано 24 позвонка, при повторной — 27 позвонков

При первичной травме чаще всего были компремированы тела ThV (16,68%), ThVI (16,68%), ThX (12,5%) и ThXII (12,5%) позвонков. При повторной травме чаще других были диагностированы переломы тел ThIV (14,87%), ThIII (11,11%), ThXII (11,11%) и LII (11,11%) позвонков. Ни в одном из анализируемых случаев не были сломаны позвонки верхнего грудного, а также среднего и нижнего поясничных отделов позвоночника.

Преимущественная локализация компремированных позвонков в грудном отделе позвоночника у детей обусловлена анатомо-физиологическими особенностями растущего детского позвоночника [6].

В ходе проведенного исследования в 2 (2,97%) клинических случаях была установлена компрессия одного и того же позвонка дважды – тел ThIII и ThXII позвонков соответственно. В одном из этих наблюдений девочка в 8-летнем возрасте получила фрактуру тела ThXII позвонка, катаясь на горке. Через 8 лет она повторно травмировала этот же позвонок при падении с высоты 2 этажа. В результате этой кататравмы пациентке потребовалось проведение оперативного лечения с целью стабилизации перелома и предупреждения формирования симптомов механической и (или) неврологической нестабильности на уровне позвоночно-двигательных сегментов ThXI-ThXII и ThXII-LI [8]. В оставшихся 14 клинических наблюдениях повторно травмированные позвонки в 8 (54,17%) случаях локализовались каудально по отношению к уже консолидированным позвонкам, а в 6 (42.86%) краниально.

Клиническая картина переломов позвонков у детей была типичной как при первичной, так и повторной травмах, основные ее клинические симптомы хорошо и полно описаны в литературных источниках [6]. Каких-либо особенностей клинического течения острого периода травмы у исследуемых детей зарегистрировано не было.

С целью объективного подтверждения компрессионных переломов тел позвонков у пациентов использовали лучевые методы диагностики. Объективная лучевая диагностика травмированного отдела позвоночника начиналась с проведения обзорной рентгенографии или КТ. Выбор в пользу конкретного метода исследования определялся индивидуально и зависел от особенностей реагирования ребенка на полученное повреждение, механизма травмы, степени выраженности клинической симптоматики.

При подтверждении компрессионных переломов тел позвонков посредством рентгенографии или КТ детей госпитализировали в травматологоортопедическое отделение детского стационара, где им проводился курс лечения. Состоял этот курс в соблюдении строгого постельного режима на валике-реклинаторе в проекции компремированных позвонков, физиотерапевтических процедурах, занятиях лечебной физкультурой с инструктором. В случаях диагностики переломов нижних грудных и поясничных позвонков у 6 пациентов при первичной травме и у 7 больных при повторном повреждении проводилось вытяжение за таз по наклонной плоскости. Эту процедуру считаем эффективной не только в лечебном плане, но и в аспекте соблюдения ортопедического режима в отделении.

На 2-3 сут пребывания в стационаре, по мере уменьшения степени выраженности вертеброгенного болевого синдрома, всем пациентам проводилась МРТ позвоночника, являющаяся в настоящее время наиболее информативным методом исследования в диагностике компрессионных переломов тел позвонков у детей [7]. Именно МРТ позволяла окончательно сформулировать клинический диагноз и определить способ иммобилизации позвоночника, перед выпиской пациентов из стационара на амбулаторное лечение.

С целью иммобилизации позвоночника чаще других использовали гипсовые корсеты, изготовляемые индивидуально для каждого травмированного ребенка [9]. В общей сложности, иммобилизация гипсовым корсетом при первичной травме проведена 12 (75,0%) детям, при повторной – 7 (43,75%) пациентам (р<0,05). Применение гипсовых корсетов в клинической практике обеспечивает надежную иммобилизацию травмированного позвоночника, создает благоприятные условия для процессов ремоделирования компремированных позвонков и,

что немаловажно, в полной мере соответствует программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи пострадавшим при повреждениях опорно-двигательной системы.

Кроме гипсовых корсетов в лечебных целях применялись такие ортопедические изделия, как усиленный корректор осанки «Orlett», рамочный гиперэкстензионный корректор фирмы «Otto Bock», корсет «Orlett» ортопедический грудо-поясничный. Как следует из литературных данных, перечисленные изделия нашли широкое применение в клинической практике [4].

Анализ антропометрических показателей детей позволил зарегистрировать, что все 16 пациентов с повторными вертеброгенными фрактурами «находились» в пределах своих возрастных норм [3]. Средний показатель индекса массы тела у исследуемой группы пациентов составил 21,4+1,3.

В таблице представлены средние биохимические показатели крови и мочи у этих же детей.

Как показали проведенные исследования, все изучаемые показатели у пациентов находились в пределах возрастной нормы [3]. Учитывая нормальные показатели крови и мочи у исследуемых пациентов, более детальное исследование минеральной плотности костной ткани у них не проводилось.

Средний койко-день пребывания в стационаре больных при первичной травме составил 9,6 дня, при повторной - 11,7 дня.

Как показывает наш опыт оказания экстренной вертебрологической помощи детям, получившим неосложненные переломы позвонков повторно, не

Биохимические показатели крови и мочи у детей, получивших повторные переломы позвонков

Исследуемый параметр	Средний результат
Магний	0,95±0,3 ммоль/л
Калий	4,2 <u>+</u> 0,9 ммоль/л
Хлор	98 <u>+</u> 3,1 ммоль/л
Ионизированный кальций	1,19±0,5 ммоль/л
Общий белок	64 <u>+</u> 3,7 г/л
Щелочная фосфатаза	170 <u>+</u> 5,3ед/л
Общий билирубин	9,6 <u>+</u> 1,6 ммоль/л
Суточная экскреция кальция с мочой	3,2 <u>+</u> 1,1 ммоль/л
Суточная экскреция фосфора с мочой	36 <u>+</u> 3,4 ммоль/л

существует каких-либо специфических мер профилактики данных повреждений. Хотя, как следует из литературных источников, в последнее время на базе крупных лечебных учреждений создаются целые «службы профилактики повторных переломов», но помощь в этих подразделениях оказывают лишь пациентам, страдающим остеопорозом [2].

Заключение. Актуальность проведенного исследования обусловлена, в первую очередь, отсутствием современной научной медицинской информации о повторных переломах позвонков у детей. В ходе исследования получено несколько важных эпидемиологических показателей, представляющих, на наш взгляд, интерес для заинтересованных врачей-специалистов. Так, в ходе исследования установлено, что частота повторных переломов тел позвонков у детей составляет 1,6% случаев. В подавляющем большинстве клинических наблюдений - 87,5% случаев - при повторной травме были диагностированы переломы тех грудных и поясничных позвонков, которые первоначально не повреждались. Лишь в 2 (12,5%) клинических наблюдениях установлены переломы позвонков, травмированных ранее. Средний возраст детей, получивших переломы позвонков первично, составил 7 лет 7 месяцев, повторно эти же дети травмировали позвоночник в среднем возрасте 11 лет 3 месяца. Средний срок. прошедший между датами травмирования позвонков первично и повторно, составил 3 года 8 месяцев. Более чем в половине клинических наблюдений основным механизмом травмы является падение на ягодицы с высоты собственного роста - 75,0% случаев при первичной травме и 56,25% клинических наблюдений при повторном повреждении. Чаще других при первичной травме были повреждены тела ThV и ThVI позвонков - по 16,68% случаев соответственно. При повторной травме чаще других компремировано тело ThIV позвонка - 14,87% клинических наблюдений. Лечебная тактика как при первичной, так и при повторной травмах позвоночника заключается в проведении курса консервативной терапии, направленной на купирование вертеброгенного болевого синдрома, создания условий для более благоприятного течения процессов ремоделирования компремированных позвонков. Лишь в 1 (6,25%) клиническом наблюдении, при повторной травме позвоночника, потребовалось проведение оперативного лечения поврежденных позвоночно-двигательных сегментов. С целью иммобилизации травмированного позвоночника чаще других из ортопедических изделий использовали гипсовый корсет, изготавливаемый индивидуально, с учетом телосложения каждого из пациентов. Применение гипсовых корсетов в клинической практике нашло применение у 75,0% пациентов, травмированных первично, и у 43,75% больных, получивших переломы позвонков повторно.

Проведенные врачом-эндокринологом обследования детей, травмировавших позвоночник повторно, не выявило отклонений от возрастной нормы ни в одном из клинических наблюдений.

Литература

1. Беленький В.Е. О механизме компрессионного перелома позвонков при падении на спину / В.Е. Беленький, Л.А. Савельев, И.И. Санакоева // Ортопедия, травматология и протезирование. 1984;8:29-31.

Belenkiy V.E. About mechanism of compression vertebral fracture after falling onto the back / V.E. Belenkiy, L.A. Savelyev, I.I. Sanakoeva // Orthopedics, traumatology and prosthetics.-1984;8:29-31

2. Белов К.Ю. Служба профилактики повторных переломов: зачем нужна и как работает / К.Ю. Белов, О.Б. Ершова // Эффективная фармакотерапия. 2020;16(19):30-36.

Belov R.Yu. Re-fracture prevention service: why is it needed and how it works / R.Yu. Belov, O.B. Ershova // Effective pharmacotherapy. —

2020. - №19(16) P. 30-36. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-19-30-36.

3. Вялов С.С. Нормы в педиатрии / С.С. Вялов. - М.: Медпресс-информ, 2015. 187с.

Vyalov S.S. Norms in Pediatrics. M.:MED-press-inform, 2015. 187 p.

4. Гафаров Х.З. Лечение больных с переломами грудопоясничного отдела позвоночника съемными корсетами марки Orlett / Х.З. Гафаров, Р.Ф. Тумакаев // Практическая медицина. 2015;89(4):52-58.

Gafarov H.Z. Treatment of patients with fractures of thoracolumbar spine with Orlett removable corsets / H.Z. Gafarov, R.F. Tumakaev // Practical medicine. – 2015. - № (4) 89. – P.52-58.

 Клиническое наблюдение за девочкойподростком, получившей дважды компрессионный перелом тела ThXII позвонка (случай из практики) / Е.Г. Скрябин, Д.М. Бреев, К.С. Сергеев, А.Г. Смирных // Гений ортопедии. 2017;23(2):206-208.

Clinical observation of the teenage girl with double compression fracture of ThXII vertebral body (a case from practice) / E.G. Skryabin, D.M. Breev, K.S. Sergeev, A.G. Smirnykh // Genius on Orthopedics. – 2017. - №2 (23). – P.206-208. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-206-208.

6. Меркулов В.Н. Современный подход к диагностике компрессионных переломов тел позвонков у детей и подростков / В.Н. Меркулов, В.С. Бычкова, Д.С. Мининков // Детская хирургия. 2012;4:49-51.

Merkulov V.N. The modern approach to diagnosis of compression fractures of vertebral bodies in children and adolescents / V.N. Merkulov, V.S. Bychkova, D.S. Mininkov // Pediatric surgery. – 2012. - №4. – P.49-51.

7. Мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонасная томография тораколюмбальной травмы позвоночника у детей / Т.А. Ахадов, И.А. Мельников, О.С. Исхаков [и др.] // Детская хирургия. 2020;24(5):323-330.

Multispiral computed and magnetic resonance

imaging of thoracolumbar spine injury in children / T.A. Akhadov, I.A. Melnikov, O.V. Iskhakov [et al.] // Pediatric Surgery. – 2020. – 5 (24). – P. 323-330.

8. Середа А.П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования / А.П. Середа, М.А. Андрианова // Травматология и ортопедия России. 2019;25(3):165-184.

Sereda A.P. Recommendations for the design of the study / A.P. Sereda, M.A. Andrianova // Traumatology and orthopedics of Russia. – 2019. - №3 (25). P. 165-184. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184.

9. Скрябин Е.Г. Корсет для лечения переломов позвонков у детей / Е.Г. Скрябин, А.Г. Смирных // Якутский медицинский журнал. 2013;42(2):85-88. Skryabin E.G., Smirnykh AG. Corset for the treatment of vertebral fractures in children / E.G. Skryabin, A.G. Smirnykh // Yakut medical journal. – 2013. - №2 (42). – Р. 85-88.

10. Fiscaletti M. Diagnosis of Recurrent Fracture in a Pediatric Cohort. Calcif Tissue Int / M. Fiscaletti, C.P. Coorey, A. Biggin, J. Briody, D.L. Little, A. Schindler, C.F. Munns. – 2018. № 5 (103). – P. 529-539. DOI: 10.1007/s00223-018-0449-6.

11. Hsu J.M. Thoracolumbar fracture in blunt trauma patients: guidelines for diagnosis and imaging / J.M. Hsu, T. Joseph, A.M. Ellis // Injury. – 2003. - №6 (34). – P. 426-433. DOI: 10.1016/s0020-1383(02)00368-6.

12. Magerl F. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries / F. Magerl, M. Aebi, J.Harms, S. Nazarian // Eur J Spine. – 1994. - №4 (3). P. 184-201.

13. Mayranpaa M.K., Viljakainen HT, Toiviainen-Salo S, Kallio PE, Makitie O. Impaired bone health and asymptomatic vertebral compression in fracture – prone children: a case-control study / M.K. Mayranpaa, H.T. Viljakainen, S. Toiviainen-Salo, P.E. Kallio, O. Makitie // J. Bone Miner Res. – 2012. - №6 (27). – P.1413-1424. DOI: 10.1002/jbmr.1579.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

О.Н. Бердина, И.М. Мадаева, С.Е. Большакова, О.В. Бугун, Л.В. Рычкова

ПОЛИГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА НОЧНОГО СНА У СТАРШИХ ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ИЛИ ОЖИРЕНИЕМ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.13 УДК 614.2

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск: БЕРДИНА Ольга Николаевна — к.м.н., в.н.с., goodnight_84@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0930-6543, МАДАЕВА Ирина Михайловна — д.м.н., гл.н.с., nightchild@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3423-7260, БОЛЬШАКОВА Светлана Евгеньевна — к.м.н., н.с., sebol@bk.ru, ORCID: 0000-0002-3104-4212, БУГУН Ольга Витальевна — д.м.н., зам. директора по клинической работе, clinica@ik.ru, ORCID: 0000-0002-2162-3683, РЫЧКОВА Любовь Владимировна — д.м.н., проф., член-кор. РАН, директор, iphr@sbamsr.irk.ru; ORCID: 0000-0001-5292-0907.

В статье представлено исследование ночного сна, проведенное посредством полисомнографии, у старшеклассников (15-17 лет), имеющих избыточную массу тела и ожирение (ИМТиО), с целью выявления особенностей его структуры, циклической и сегментарной организации. У подростков с избыточным весом отмечены статистически значимое укорочение латентных периодов к стадиям сна, увеличение времени бодрствования в течение ночи, уменьшение эффективности сна, низкая представленность и устойчивость дельта-сна и высокие показатели фазы быстрого сна (преимущественно в первых циклах), по сравнению с контролем. Данные специфические паттерны сна у старших подростков с ИМТиО можно рассматривать как начальные изменения гомеостаза сна в условиях эндокринной патологии и адаптивный механизм, нивелирующий нарушение системы психологической защиты в повседневной жизни подростка.

Ключевые слова: старший подростковый возраст, сон, полисомнография, избыточная масса тела, ожирение.



The article presents the research of night sleep in overweight/obese high school students (15-17 years old) by means of the polysomnography aimed to identify features of its structure, cyclical and segmental organization. Young people with excess weight show statistically significant shortening of latent periods to sleep stages, more awake hours during the night, reduced sleep efficiency, low representation and sustainability of delta sleep and high rates of rapid sleep (mainly in the first cycles), compared with the controls. These specific sleep patterns in late adolescence with overweight/obesity can be considered to be initial changes in sleep homeostasis in endocrine pathology, as well as an adaptive mechanism to counteract disturbance of the psychological protection system in daily life of adolescents.

Keywords: late adolescence, sleep, polysomnography, overweight, obesity.

Введение. По мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение является одной из самых больших угроз для человечества на сегодняшний день и важным слагаемым причин преждевременной смертности [14]. Во всем мире им страдает свыше 650 млн взрослых и 213 млн детей в возрасте от 5 до 19 лет [17]. По результатам многоцентрового исследования, в Российской Федерации избыток веса имеют около 20% детей и подростков, а ожирение - еще 5% [8]. Известно, что основной причиной избыточной массы тела и ожирения (ИМТиО) считается энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма [5]. Однако следует отметить рост количества научных изысканий, направленных на выявление новых ассоциаций и раскрытие патофизиологических механизмов, лежащих в основе чрезмерного увеличения веса [12,16].

В последние годы повысилась осведомленность о роли сна и системы циркадных ритмов в развитии и прогрессировании ожирения [1,12,13]. Однако исследования, направленные на анализ взаимоотношений между качеством сна и ИМТиО в подростковой популяции, сводятся в основном к анализу его субъективных характеристик [19] и/или стандартных объективных показателей [22]. При этом изменения временной организации сна (цикличность) и его внутренней структуры (сегментарность) у старших подростков не находят отражения в работах исследователей. Необходимо отметить, что именно старший подростковый возраст (15-17 лет) является переходным периодом между детством и зрелостью, которому свойственно завершение становления регуляторных систем организма. В этот период часто возникают различные функциональные расстройства, увеличивается риск возникновения патологии эндокринной и нервной систем (в том числе нарушений сна), которые часто протекают коморбидно и имеют тенденцию к хронизации [10].

Цель исследования - изучить особенности структуры, циклической и сегментарной организации ночного сна по данным полисомнографии (ПСГ) у старших подростков, имеющих ИМТиО.

Материалы и методы исследования. Проведено одномоментное исследование подростков в возрасте 15-17 лет с октября 2018 по апрель 2019 г. в условиях отделения педиатрии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ), г. Иркутск. Выборку подростков с ИМТиО формировали из 64 пациентов соответствующего возраста, направленных на обследование с диагнозом «синдром вегетативной дистонии пубертатного периода». После процедуры антропометрии был произведен отбор 43 подростков, 38 из которых подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Критерием исключения явилось наличие у пациента синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОА/ГС), установленного при проведении ПСГ, с диагностическим критерием индекс апноэ/ гипопноэ (ИАГ) ≥ 2 эпизодов в час сна [21]. В соответствии с этим критерием 14 пациентов с избыточным весом были исключены из исследования. Таким образом, основную группу составили 24 подростка с ИМТиО. Среди подростков с нормальной массой тела (21 чел.) добровольное информированное согласие подписали только 15 чел. (контрольная группа). Все пациенты на момент включения в исследование и на всем его протяжении не имели признаков острых заболеваний, не принимали препараты, обладающие гипногенным, седативным или психотропным эффектом.

Антропометрические параметры (масса тела и линейный рост) подростков оценивали однократно при включении их в исследование. был рассчитан индекс массы тела (ИМТ, кг/ м²). Измерение массы тела выполняли на электронных медицинских весах (величина погрешности ± 50 г), измерение роста проводили с помощью медицинского ростомера в положении стоя (величина погрешности ± 0,1 см). Оценка весо-ростовых показателей подростков проводилась с использованием таблиц стандартных показателей физического развития детей [18] и

калькулятора AnthroPlus. ИМТиО определяли при превышении фактического ИМТ медианного значения более чем на 1 и 2 стандартных отклонения (SD) соответственно: нормальную массу тела (НМТ) - при отклонении ИМТ от -1 до +1 SD.

ПСГ была проведена с помощью беспроводного монитора AURA PSG GRASS-TECHNOLOGIES (США). Проводили запись электроэнцефалограммы в 4 стандартных отведениях с наложением референтных электродов на сосцевидные отростки (О1/А2, О2/ A1, C3/A2, C4/A1); движений глазных яблок – электроокулограммы; электромиограммы с подбородочных мышц. Для выявления нарушений дыхания во время сна использовали регистрацию ороназального воздушного потока дыхания, грудного и брюшного дыхательных усилий, степени насыщения крови кислородом. Процедура ПСГ, определение и оценка стадий сна осуществлялись по стандартной методике [26]. Анализировали такие показатели, как: общее время сна (ОВС), мин; время бодрствования в течение ночи (ВБ), мин; количество пробуждений (КП); эффективность сна (ЭС) как доля общего времени сна по отношению к общему времени записи, выраженная в %; доля (%) фазы медленного сна (ФМС), дельта-сна и фазы быстрого сна (ФБС) в общей структуре сна; длительность латентных периодов (ЛП) каждой стадии сна и ФБС, мин; длительность и архитектоника циклов сна (продолжительность стадий и ВБ в первых 3-х циклах, мин.); устойчивость сегментов сна (участка полиграммы сна, от момента появления какой-либо стадии сна до момента ее смены другой стадией) и характер межстадийных переходов [7].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы, Ме (25-й; 75-й процентилей) и процента встречаемости. Для оценки различий между группами по непрерывным переменным (возраст, SDS (standard deviation score) ИМТ, показатели ПСГ) использовали непараметрический критерий МаннаУитни (U). В случаях категориальных переменных (пол) оценивали значение критерия Пирсона χ2. Различия считались статистически значимыми при р < 0.05.

Протокол исследования был одобрен на заседании Комитета по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Протокол № 2 от 23.02.2018 г.).

Результаты и обсуждение. Сравнение групп участников исследования по исходным характеристикам и показателям ПСГ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса представлено в табл. 1.

Продемонстрировано отсутствие значимых различий по клинико-демографическим данным, кроме группирующего параметра (статус веса). При этом у пациентов с ИМТиО выявлены определенные изменения структуры сна, по сравнению с аналогичными показателями группы контроля, а именно: тенденция к уменьшению общей продолжительности сна; значимое увеличение латенции ко сну (Z=3,09; р=0,0002) и общего времени бодрствования в течение ночи (Z=3,47; p=0,0002); увеличение количества ночных пробуждений в 4 раза (Z=3,59; р=0,0001); снижение эффективности сна (Z=-2,69; p=0,005); значимое увеличение доли ФБС (Z=4,01; p<0,0001) представленности *меньшение* дельта-сна (Z=-2,29; р=0,018); значимое укорочение латентных периодов к 3-й и 4-й стадиям ФМС (Z=-4,37; р<0,0001 и Z=-4,17; р<0,0001, соответственно) и ФБС (Z=-4,37; p<0,0001).

При изучении циклической структуры сна не было выявлено статистически значимых изменений в общем количестве циклов сна у пациентов с ИМТиО по сравнению со сверстниками с НМТ (4 (3;5) и 4 (3;6) соответственно (Z=-0,15; p=0,856). При этом средняя длительность одного цикла составила 92 (89;94) мин против 94 (92;98) мин у подростков с НМТ (р=0,257). Однако анализ архитектоники циклов сна выявил ее определенные изменения у подростков с ИМТиО в зависимости от порядкового номера цикла: достоверное уменьшение длительности 1-го цикла и длительности поверхностного сна (1-2-я стадии ФМС) с 1-го по 3-й цикл сна; увеличение продолжительности ФБС в 1-м цикле сна (табл. 2).

При анализе сегментарной организации сна у подростков с разным статусом веса также получены интересные результаты. Так, у старшеклассников с ИМТиО наблюдалась более низкая устойчивость 3-й и 4-й стадий ФМС с появлением эпизодов поверх-

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик и структуры сна по данным полисомнографии у подростков с ИМТиО и НМТ, Ме (25%;75%)

Показатель	Подростки с ИМТиО, n=24	Подростки с HMT, n=15	p
Возраст, годы	16 (16;17)	16 (15,5;17)	0,824
Мужской пол, %	62,5	60,0	0,751
SDS UMT	2 (1,7;2,5)	-0,06 (-0,05;-0,2)	< 0,001
Общее время сна, мин	448 (419;468)	454 (431;485)	0,399
Латенция ко сну, мин	16 (14;19)	12 (10;14)	0,0002
Общее время бодрствования в течение ночи, мин	10 (8;11)	7 (6;8)	0,0002
Количество пробуждений, эпизоды	4 (3;6)	1 (1;2)	0,0001
Эффективность сна, %	92 (91;94)	95 (93-95)	0,005
Латентный период к 1-й стадии, мин	13 (11;14)	11 (10;13)	0,052
Представленность 1-й стадии ФМС, %	2,5 (2;3)	3 (2,5;5)	0,054
Латентный период к 2-й стадии, мин	2,5 (2;3)	3,5 (2,5;4)	0,051
Представленность 2-й стадии ФМС, %	50 (47;51)	51 (50;53)	0,167
Латентный период к 3-й стадии, мин	42 (41;45)	53 (51;56)	< 0,0001
Представленность 3-й стадии ФМС, %	10 (9;12)	10 (10;12)	0,792
Латентный период к 4-й стадии, мин	52 (50;57)	67 (62;69)	< 0,0001
Представленность 4-й стадии ФМС, %	9 (8;10)	11 (9;13)	0,103
Представленность дельта-сна, %	20 (19;20)	23 (22;24)	0,018
Латентный период к ФБС, мин	64 (59;68)	84 (81;88)	< 0,0001
Представленность ФБС, %	25 (22;27)	21 (21;22)	< 0,0001

ностного сна (межсегментарные переходы), преимущественно во 2-м и 3-м циклах сна, и большая стабильность ФБС в 1-м и 2-м циклах сна, по сравнению с аналогичными показателями у подростков с НМТ.

Как показали исследования, проведенные ранее среди пациентов с ИМТиО изменения структуры сна являются частой полисомнографической находкой [23,24]. В свою очередь, снижение продолжительности и каче-

Таблица 2

Различие между продолжительностью стадий сна в зависимости от порядкового номера цикла* в группах обследуемых подростков, Ме (25%; 75%)

Показатель	Подростки ИМТиО(n=24)	Подростки с HMT (n=15)	р
1-й цикл	сна		
Продолжительность 1-2-й стадии ФМС, мин.	42 (39;46)	61 (59;67)	< 0,0001
Продолжительность 3-4-й стадии ФМС, мин.	21 (19;23)	19 (18;21)	0,103
Продолжительность ФБС, мин	24 (22;26)	11 (10;13)	< 0,0001
Бодрствование, мин	1,5 (1;2)	1 (1;1,5)	0,051
Общая длительность 1-го цикла	87 (84;92)	93 (91;95)	0,085
2-й цикл	сна		
Продолжительность 1-2-й стадии ФМС, мин.	47 (45;49)	57 (55;59)	< 0,0001
Продолжительность 3-4-й стадии ФМС, мин	20 (19;24)	21 (20;23)	0,867
Продолжительность ФБС, мин	22 (20;26)	15 (13;17)	0,051
Бодрствование, мин	2,5 (2;3)	1,5 (1;2)	0,121
Общая длительность 2-го цикла	92 (91;96)	94 (93;99)	0,156
3-й цикл	сна		
Продолжительность 1-2-й стадии ФМС, мин	52 (51;56)	45 (40;46)	< 0,0001
Продолжительность 3-4-й стадии ФМС, мин	19 (17;22)	24 (21;25)	0,075
Продолжительность ФБС, мин	21 (20;22)	28 (25;30)	0,053
Бодрствование, мин	1,5 (1;2)	2 (1,5;2)	0,052
Общая длительность 3-го цикла	93 (92;95)	95 (95;98)	0,102

^{*} Приведены сравнительные данные первых 3 циклов сна.



ства сна отрицательно сказывается на течении метаболических процессов в организме [11], особенно в детском и подростковом возрасте [6]. Вследствие этого формируется «порочный круг», устранение которого возможно только при разрыве причинно-следственных связей. Проведенное нами исследование выявило четкую тенденцию к нарушению структуры ночного сна у старшеклассников с ИМ-ТиО по сравнению с их сверстниками с НМТ. Они дольше засыпали и чаще просыпались в течение ночи, реже погружались в глубокий сон, имели сниженную эффективность сна, что не противоречит известным литературным данным о состоянии гипногенной функции при ожирении [4,25]. Однако интересной находкой нашего исследования стал факт изменения порядка появления стадий в циклах (более раннее появление эпох ФБС и дельта-сна после засыпания), а также увеличение доли ФБС и его высокая устойчивость в первой половине ночи у пациентов с избыточным весом относительно контроля.

Известно, что ФБС может иметь значение восстановления эмоционального равновесия и психологического состояния [3]. Выявлено, что люди с ожирением переживают стресс иначе, чем их здоровые сверстники. Проведенные исследования показали, что они испытывают более высокий уровень стресса на работе, в школе, семье, менее способны терпеть негативное настроение. При этом тучные пациенты испытывают большие трудности с выражением эмоций по сравнению с людьми с НМТ и предпочитают преодолевать стресс, например, с помощью вытеснения неприятных событий в «бессознательное» [9]. При ослаблении контроля над защитными механизмами, например во время сна, может произойти спонтанное "возвращение вытесненного" на уровень сознания, которое осуществляется в форме сновидений [2]. Однако в исследованиях среди детей и подростков с ИМТиО не наблюдалось выраженной тенденции к изменению параметров ФМС и ФБС по сравнению со сверстниками с НМТ [20]. При этом в 3-летнем популяционном исследовании HypnoLaus, проведенном среди лиц в возрасте старше 35 лет, у пациентов с ожирением было продемонстрировано достоверное увеличение продолжительности ФБС и уменьшение доли дельта-сна, по сравнению с контрольной группой [15], что нашло отражение в настоящем исследовании у подростков.

Заключение. Итак, продемонстрированы особенности паттерна сна у старшеклассников с ИМТиО, что, по нашему мнению, является отражением изменений его гомеостаза при эндокринной патологии, а также играет роль адаптивного механизма, нивелирующего нарушение системы психологических защит в условиях ежедневных стрессовых воздействий на подростка в современном обществе. Однако при определенных условиях (увеличении степени ожирения, появлении дыхательных расстройств во сне и др.) может возникнуть напряжение систем саморегуляции и произойти срыв механизмов адаптации, что может привести к формированию тяжелых психоневрологических и соматических расстройств. Полученные результаты обуславливают необходимость динамического медицинского наблюдения и обследования (включая проведение ПСГ) подростков и лиц молодого возраста с ИМТиО, а также своевременной адекватной коррекции выявленных нарушений для сохранения трудового и репродуктивного резерва общества.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данная работа выполнена с использованием оборудования «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Ир-

Литература

1. Бердина О.Н. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии / О.Н. Бердина, И.М. Мадаева, Л.В. Рычкова // Acta Biomedica Scientifica. - 2020. - T. 5, №1. -C. 21-30. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.3.

Berdina O.N., Madaeva I.M., Rychkova L.V. Obesity and circadian rhythm disorders of sleep and wakefulness: points of interest and prospects for therapy / O.N. Berdina, I.M. Madaeva, L.V. Rychkova // Acta Biomedica Scientifica. 2020. - Vol.51, №3. - P. 21-30. DOI: 10.29413/ ABS.2020-5.1.3.

2. Деларю В.В. Защитные механизмы личности: Методические рекомендации / В.В. Деларю. - Волгоград: ВолгГАСА, 2004. - 48 с.

Personal protective mechanisms: Methodical recommendations / V.V. Delarju - Volgograd: VolgGASA, 2004. - 48 p.

3. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна / В.М. Ковальзон // Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина; под ред. М.Г. Полуэктова. - М.: Медфорум, 2016. - С. 264-296

Kovalzon V.M. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In the book: Somnology and sleep medicine. A.M. Vane and Ya.I. Levin National Leadership / V.M. Kovalzon // Ed. by M.G. Poluiektov. - M.: Medforum. 2016. - P. 264-296.

4. Любшина О.В. Особенности сна при ожирении / О.В. Любшина, А.Л. Верткин, Я.И. Левин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, №1. – С. 73-78.

Lyubshina O.V., Vertkin A.L., Levin Y.I. Features of sleep in obesity // Cardiovascular therapy and prevention. - 2007. - Vol.6, №1. - P. 73-78.

5. Маринова Л.Г., Саввина Н.В. Ожирение как метаболический фактор риска сердечнососудистых заболеваний / Л.Г. Маринова, Н.В. Саввина // Якутский медицинский журнал. 2017. - T.2, №58. - C. 45-49.

Marinova L.G., Savvina N.V. Obesity as a metabolic risk factor for cardiovascular disease. Yakut Medical Journal. – 2017. – Vol.2, №58. – P. 45-49

6. Ожирение и нарушения сна у детей / О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.С. Мытникова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, №6. – С. 571–576. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1671.

Obesity and sleep disorders in children / O.V. Kozhevnikova, L.S. Namazova-Baranova, Yu.S. Mytnikova [et al.] // Pediatric Pharmacology. 2016. - Vol. 13, № 6 - P. 571-576. DOI: 10.15690/ pf.v13i6.1671.

7. Переходы между стадиями сна у здорового человека / С.И. Посохов, Г.В. Ковров, И.М. Завалко [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. -2019. - T.69, №5 - C. 561-569. DOI: 10.1134/ S0044467719050095.

Transitions between sleep stages in healthy man / S.I. Possokhov, G.V. Kovrov, I.M. Zavalko [et al.] // I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. - 2019. - Vol. 69, № 5. - P. 561-569. DOI: 10.1134/S0044467719050095.

8. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование В.Л.Тутельян, А.К. Батурин, И.Я. Конь [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. -2014. — T. 93, № 5. — C. 28–31.

Prevalence of obesity and overweight among child population of the Russian Federation: the multicenter study / V.L. Tutelyan, A.K. Baturin, I. Ya. Kon' [et al.] // G.N. Speransky Pediatrics Journal. - 2014. - Vol. 93, №.5. - P. 28-31.

9. Самсонова Г.О. Психологические аспекты алиментарного ожирения (обзор литературы) / Г.О. Самсонова, Т.А. Языкова, Л.Г. Агасаров // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. - 2018. - №3. - С.134-138. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16027.

Samsonova G.O., Yazykova T.A., Agasarov L.G. Psychological aspects of alimentary obesity (literature review) // Bulletin of new medical technologies, electronic journal. - 2018. - Vol. 3. - P.134-138. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16027.

- 10. A marker for the end of adolescence / T. Roenneberg, T. Kuehnle, P.P. Pramstaller [et al.] // Curr. Biol. - 2004. - Vol. 14. - P. 1038-1039. DOI: 10.1016/j.cub.2004.11.039.
- 11. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders / L.I. Kolesnikova, I.M. Madaeva, N.V. Semenova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. - 2013. Vol.154, №. 6. P. 731-733. DOI: 10.1007/s10517-013-2041-4.
- 12. Borel A.L. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome / A.L. Borel // Nutrients. - 2019. - Vol.11, №11. - P. 2628. DOI: 10.3390/nu11112628.
- 13. Depner C.M., Stothard E.R., Wright K.P. Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders / C.M. Depner, E.R. Stothard, K.P.Jr. Wright // Curr. Diab. Rep. - 2014. - Vol.14, №7. P.507. DOI: 10.1007/s11892-014-0507-z.
 - 14. Europe's visible epidemic / Bulletin of

the WHO. – 2013. – Vol.91. – P.549-550. DOI: 10.2471/BLT.13.020813.

- 15. Neurobehavioral functioning in adolescents with and without obesity and obstructive sleep apnea / M.S. Xanthopoulos, P.R. Gallagher, R.I. Berkowitz [et al.] // Sleep. 2015. Vol.38, №3. P. 401–410. DOI: 10.5665/sleep.4498.
- 16. New approaches to identifying children of psychosomatic disorders risk group / L. Kolesnikova, E. Dzyatkovskaya, L. Rychkova [et al.] // Procedia Social and Behavioral Sciences. 2015. Vol.214. P. 882-889. DOI:10.1016/j.sbspro.2015.11.745.
- 17. Obesity and overweight. Fact sheet [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (date of access 10.09.2020).
- 18. Obesity and overweight. Fact sheet. Growth reference 5-19 years [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ (date of access 15.09.2020).

- 19. Objective sleep characteristics and cardiometabolic health in young adolescents / E.M. Cespedes Feliciano, M. Quante, S.I. Rifas-Shiman [et al.] // Pediatrics. 2018. Vol.142, №1. e20174085. DOI: 10.1542/peds.2017-4085.
- 20. Objective sleep structure and cardiovascular risk factors in the general population: the HypnoLaus study / J. Haba-Rubio, P. Marques-Vidal, D. Andries [et al.] // Sleep. 2015. Vol.38, № 3. P. 391–400. DOI: 10.5665/sleep.4496.
- 21. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management / A.G. Kaditis, M.L.A. Alvarez, A. Boudewyns [et al.] // Eur. Respir. J. 2016. Vol.47, №1. P. 69-94. DOI: 10.1183/13993003.00385-2015.
- 22. Relationship between sleep and obesity among U.S. and South Korean college students / J. Sa, S. Choe, B.Y. Cho [et al.] // BMC Public Health. 2020. Vol.20, №1. P.96. DOI: 10.1186/s12889-020-8182-2.
 - 23. Sleep patterns and quality are associated

- with severity of obesity and weight-related behaviors in adolescents with overweight and obesity / J.F. Hayes, K.N. Balantekin, M. Altman [et al.] // Child Obes. 2018. Vol.14, №1. P.11-17. DOI: 10.1089/chi.2017.0148.
- 24. Sleep spindle characteristics in overweight adolescents with obstructive sleep apnea syndrome / I. Madaeva, O. Berdina, L. Rychkova [et al.] // Sleep and Biol. Rhythms. 2017. Vol.15, №3. P. 251-257. DOI: 10.1007/s41105-017-0104-z.
- 25. St-Onge M.P. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment / M.P. St-Onge // Obes. Rev. 2017. Vol. 18, №1. P. 34-39. DOI: 10.1111/ obr.12499.
- 26. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, Version 2.2. / R.B. Berry, R. Brooks, C.E. Gamaldo [et al.] Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015 7 p.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

И.В. Кононова, М.П. Кириллина, С.И. Софронова, Н.А. Илларионова, С.Н. Мамаева, Л.И. Аржакова, Ф.А. Захарова

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ РЕСПУБЛИКАМИ, РАСПОЛОЖЕННЫМИ В СИБИРИ, И РОССИЕЙ В ЦЕЛОМ В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ И СМЕРТНОСТИ ОТ НЕГО В ПЕРИОД С 2007 ПО 2019 Г.

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.14 УДК 616-006.06:614.1

Представлено исследование, посвященное различиям в заболеваемости раком шейки матки (РШМ) и смертности от него в период с 2007 по 2019 г. среди Республик Алтай (РА), Бурятия (РБ), Тыва (РТ), Хакасия (РХ), Саха (Якутия) (РС(Я)) и России в целом. Установлено, что заболеваемость РШМ в этот период в республиках была значительно выше, чем в России в целом. Наибольшая заболеваемость РШМ среди республик отмечена в РТ, наименьшая – в РС(Я). Рост заболеваемости РШМ в республиках в 2019 г. по сравнению с 2007 г. превысил общероссийский. Смертность от РШМ в республиках, за исключением РС(Я), также значительно выше, чем в России в целом. Наибольшая смертность от РШМ была в РБ, наименьшая – в РС(Я). Смертность от РШМ в 2019 г. по сравнению с 2007 г. значимо выросла в РТ и снизилась в РА. Заболеваемость РШМ и смертность от него сопряжены в РБ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения вакцинации против вируса папилломы человека в этих республиках в первую очередь.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинопрофилактика, Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха (Якутия).

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **КОНОНОВА Ирина Васильевна** — к.м.н., н.с., irinakon.07@ mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** — к.м.н., гл.н.с.— руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850; **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** — к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, зав. лаб. Клиники Медицинского института СВФУ.

Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова: ИЛЛАРИОНОВА Надежда Александровна — студентка Мединститута, МАМАЕВА Саргылана Николаевна — к.ф.-м.н., доцент Физико-технического института, АРЖАКОВА Лена Игнатьевна — к.м.н., доцент Мединститута, ЗАХАРОВА Федора Аполлоновна — д.м.н., проф. Мед-

The article presents the research of disparities in cervical cancer incidence (CCI) and mortality (CCM) in the period 2007 - 2019 among the republics of Altai (RA), Buryatia (RB), Tyva (RT), Khakassia (RKh), Sakha (Yakutia) (RSYa) and Russia as a whole. In this period the CCI incidence in the republics was much higher than in Russia as a whole, the highest CCI was in RT, while the lowest indices being in the RSYa. The higher incidence rate of CCI in the republics in 2019 as compared to 2007 exceeded the indices all over Russia. In this period CCM in the republics, except of RSYa, was also significantly higher than in Russia as a whole, and the highest CCM was in RB, while the lowest was in RSYa. CCM in 2019 compared to 2007 significantly increased in RT and decreased in RA. CCI and CCM have statistical relationship in RB. According to the results it is necessary to carry out vaccination against HPV in these republics first of all.

Keywords: human papilloma virus (HPV), vaccination, Altai, Buryatia, Tyva, Khakassia, Sakha, Yakutia.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является четвертым по распространенности видом рака среди женщин во всем мире, в настоящее время от него умирают более 300 000 женщин

ежегодно. Наиболее высокую нагрузку РШМ дает в странах с низким и средним уровнем дохода, в которых доступ к услугам общественного здравоохранения ограничен [15].



В Российской Федерации в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями (ЗНО) среди женщин РШМ также имеет значительный удельный вес. Так, в 2019 г. показатель удельного веса заболеваемости РШМ (5%) занял пятое место после показателей заболеваемости раком молочной железы (21,2), злокачественными новообразованиями кожи (15,2, с меланомой 17,2), тела матки (7,8) и ободочной кишки (7,3%) [1].

В структуре женской смертности от ЗНО удельный вес РШМ также был значительным; в 2019 г. этот показатель был на 9-м месте (4,7%) после показателей смертности от рака молочной железы (15,9), ободочной кишки (9,7), желудка (8,3), поджелудочной железы (7,3), трахеи, бронхов, легкого (7,1), лимфатической и кроветворной ткани (6,1), рака прямой кишки (5,8), рака яичника (5,5) и тела матки (5,0%) [1].

Для заболеваемости РШМ и смертности от него характерны значительные различия между странами [14], между различными территориями одной и той же страны [7,8,12], в том числе между территориями России [3,4].

Научные исследования, посвященные территориальным, этническим и гендерным различиям РШМ, необходимы для разработки оптимальных подходов к вакцинопрофилактике рака РШМ [9,13].

Причиной практически всех случаев рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Исследование архивного биологического материала, который относился к «довакцинному» по отношению к вакцинации против ВПЧ времени (1993-2005), показало, что ДНК ВПЧ была обнаружена в 90,6% случаев РШМ, а также в 98,8% случаев РШМ in situ [13].

Исследования в этой области, проведенные в России, в том числе на территории Сибири, немногочисленны. Возможно, это связано с тем, что вакцинация против ВПЧ не входит в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденных Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н.

Между тем на 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, которая прошла в мае 2020 г., государствачлены Всемирной организации здравоохранения утвердили ряд решений, направленных на развитие мирового общественного здравоохранения, в том числе глобальную стратегию ВОЗ по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения. В этой стратегии основное внимание на период 2020-2030 гг., наряду со скринингом и лечением предраковых поражений и ведением больных с инвазивными формами рака шейки матки, включая оказание паллиативной помощи, уделяется профилактике РШМ путем вакцинации от ВПЧ [15].

Исследование, проведенное в США, показало, что вакцинация против ВПЧ может предотвратить в значительной доле не только инвазивный РШМ (на 66,2%), но и рак другой локализации, ассоциированный с ВПЧ, - анального канала (79,4), ротоглотки (60,2), влагалища (55,1), полового члена (47,9) и вульвы (48.6%). 9-валентная вакцина, которая дополнительно нацелена против ВПЧ 31/33/45/52/58, может предотвратить дополнительно от 4,2 до 18,3% рака вышеперечисленных локализаций [9].

В предыдущих своих исследованиях мы установили различия в смертности от РШМ среди национально-государственных образований (НГО), расположенных в Сибири – в Республиках Алтай (РА), Бурятия (РБ), Тыва (РТ), Хакасия (РХ), Саха (Якутия) (РС(Я)), в период с 2007 по 2018 г. Было показано, что в этот период времени наименьшая смертность от РШМ, по значениям годовых стандартизованных по возрасту на 100 тыс. населения показателей, наблюдалась в РС(Я) [3,4], наибольшая - в РБ [4]. Для большинства народов, населяющих эти субъекты, установлен факт генетического родства [5].

Целью настоящего исследования явилось установление различий в заболеваемости РШМ и смертности от него в период с 2007 по 2019 г. среди РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) и России в целом. Были поставлены следующие задачи: сравнить уровни заболеваемости РШМ и смертности от него в НГО с общероссийскими показателями; определить НГО с максимальной и минимальной заболеваемостью РШМ и смертностью от него; установить наличие в НГО и России изменений в заболеваемости РШМ и смертности от него в 2019 г. по сравнению с 2007 г.; выявить НГО с сопряженностью между заболеваемостью РШМ и смертностью от него.

Материалы и методы исследования. Для установления различий заболеваемости РШМ и смертности от него использовались данные государственной медицинской статистики по 3НО с 2007 по 2019 г., ежегодно с 2008 по 2020 г. публикуемые в книгах МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на портале для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [2].

Заболеваемость РШМ и смертность от него оценивались по стандартизованным по возрасту показателям заболеваемости (СПЗ) РШМ и смертности (СПСм) от него на 100 тыс. населения. Для стандартизации по возрасту в вышеупомянутых источниках был использован мировой стандарт возрастного распределения населения. Временной промежуток использованных в этом исследовании показателей - с 2007 по 2019 г., государственные образования - РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) и Россия в целом, локализация - шейка матки (С53).

Так как годовые значения СПЗ РШМ и СПСм от него не имели нормального распределения, для выявления различий в общей (множественной) выборке был использован двухфакторный ранговый анализ Фридмана. Для выявления парных различий был использован критерий знаковых рангов Вилкоксона. Уровень значимости различий был выбран р<0,05.

Для проверки равенства значений СПЗ РШМ и СПСм от него в 2019 и 2007 гг. применялся t-критерий. Уровень значимости неравенства (различия) был выбран р<0,05.

Для выявления сопряженности (связи) между годовыми значениями СПЗ РШМ и СПСм от него вычислялся коэффициент корреляции Spearman (r) по формуле для малых объемов выборок. Для оценки силы связи применяли шкалу Chan [6]. Значимыми считались результаты r при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Годовые значения СПЗ РШМ с 2007 по 2019 годы в РА, РБ, РТ, РХ, РСЯ и России в целом представлены в табл. 1. Анализ их распределения выявил неоднородность показателей (р=.000).

Средние ранги годовых значений СПЗ РШМ с 2007 по 2019 гг. в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) и России в целом изображены на рис. 1. Исходя из их значений, наибольшая заболеваемость РШМ в этот период времени была в РТ, наименьшая - в РС(Я). При этом заболеваемость РШМ в России в целом была значительно ниже, чем во всех НГО: в сравнении с РТ в 5,01 раза (p=0,001), с РБ в 4,14 (p=0,001), с РХ в 3,01 (p=0,001), c PA $\pm 2,73$ (p=0,002), c РС(Я) в 2,34 раза (р=0,002).

Анализ изменений заболеваемости РШМ в 2019 г. по сравнению с 2007 г.

Таблица 1

Годовые значения СПЗ РШМ в республиках, расположенных в Сибири, и в России в целом

	P	A	P	Б	P	T	P.	X	PC	(R)	P	Φ
Год	Значение	Ошибка										
2007	22,55	3,91	22,83	1,98	30,49	4,34	15,79	2,14	14,07	1,62	12,48	0,11
2008	18,6	3,77	22,9	1,98	27,54	3,98	14,04	1,99	17,21	1,74	12,84	0,11
2009	27,03	4,83	18,66	1,75	17,45	3,12	16,36	2,09	17,44	1,72	13,4	0,12
2010	14,15	3,45	15,57	1,62	20,66	3,54	16,97	2,11	13,36	1,52	13,71	0,12
2011	18,56	3,88	21,09	1,86	27,94	4,11	22	2,47	16,68	1,7	13,7	0,12
2012	18,97	3,87	18,86	1,76	20,2	3,43	20,15	2,34	16,58	1,69	13,9	0,12
2013	22,43	4,16	31,27	2,27	24,07	3,66	20,55	2,37	20,3	1,84	14,17	0,12
2014	16,46	3,35	27,83	2,1	30,97	4,15	26,57	2,69	19,59	1,83	14,47	0,12
2015	21,86	4,04	29,91	2,2	35,4	4,48	17,2	2,12	19,2	1,79	15,01	0,12
2016	16,75	3,71	30,03	2,25	43,88	4,96	17,26	2,1	22,85	1,94	15,45	0,12
2017	17,08	3,6	42,55	2,67	44,98	4,92	20,29	2,3	20,2	1,82	15,76	0,13
2018	18,19	3,59	35,64	2,43	49,01	5,09	19,48	2,33	21,57	1,89	15,8	0,12
2019	14,50	3,14	39,92	2,56	51,37	5,33	22,10	2,44	18,38	1,75	15,38	0,12

Примечание. Расшифровку аббревиатур в табл.1-3 и рис. 1-2 см. в тексте.

Таблица 2

Годовые значения СПСм от РШМ в республиках, расположенных в Сибири, и в России в целом

	P	A	P	Б	P	T	PX		РС(Я)		РΦ	
Год	Значение	Ошибка										
2007	15,97	3,57	11,46	1,37	5,38	1,71	8,32	1,47	5,04	0,91	5,11	0,07
2008	10,28	2,96	11,69	1,42	6,24	1,90	8,39	1,45	6,77	1,09	4,99	0,07
2009	12,91	3,28	11,60	1,38	9,20	2,33	6,60	1,27	5,29	0,96	5,13	0,07
2010	10,98	3,00	8,71	1,17	10,44	2,48	4,31	1,02	3,82	0,79	5,12	0,07
2011	6,18	2,21	11,13	1,33	13,46	2,85	5,77	1,23	4,91	0,93	5,27	0,07
2012	6,93	2,21	10,57	1,31	9,04	2,29	8,08	1,43	5,58	0,99	5,23	0,07
2013	11,19	2,82	12,47	1,42	12,00	2,59	10,55	1,72	6,95	1,06	5,35	0,07
2014	8,95	2,54	12,48	1,39	9,38	2,22	7,46	1,42	6,47	1,03	5,18	0,07
2015	8,21	2,37	11,46	1,36	12,21	2,64	8,50	1,50	6,21	0,97	5,39	0,07
2016	9,18	2,68	11,39	1,36	9,11	2,23	8,78	1,53	6,84	1,07	5,26	0,07
2017	7,61	2,12	13,09	1,47	9,41	2,17	8,55	1,45	6,11	1,01	5,18	0,07
2018	2,14	1,07	11,41	1,30	12,62	2,62	6,21	1,18	4,61	0,84	5,07	0,07
2019	5,12	1,86	14,32	1,53	13,60	2,81	7,93	1,40	5,49	0,93	5,01	0,07

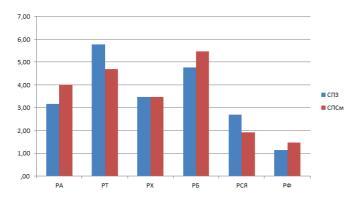


Рис. 1. Средние ранги годовых значений СПЗ РШМ и СПСм от него в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) и России в целом с 2007 по 2019 г.

показал, что она выросла значимо в РБ – в 1,75 раза (р=0,000), РТ - в 1,68 (р=0,002) и России в целом - в 1,23 (р=0,000), в РХ и РС(Я) увеличение заболеваемости также превысило общероссийскую - в 1,4 и 1,31 раза соответственно и приблизилось к выбранному нами уровню значимости (р=0,052 и р=0,070 соответственно) (рис. 2). В РА при видимом уменьшении значения СПЗ РШМ в 2019 г. по сравнению с 2007 г. (в 1,55 раза) разница показателей не достигла выбранного нами уровня значимости (р =0,108).

Анализ распределения СПСм от РШМ с 2007 по 2019 г. в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) и России в целом также выявил неоднородность показателей (p=0,000) (табл. 2).

Средние ранги годовых значений СПСм от РШМ с 2007 по 2019 г. в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) и России в целом представлены на рис. 1. Наибольшая смертность от РШМ в этот период времени была в РБ, наименьшая - в РС(Я). При этом смертность от РШМ в России в целом также была ниже, чем во всех НГО: в сравнении с РБ в 3,74 раза (р=0,001), с РТ в 3,21 (р=0,001 с PT), с PA в 2,73 (p=0,006), с PX в 2,37 раза (р=0,002). Смертность от РШМ в РС(Я) также превысила общероссийскую в 1,32 раза и значимость различий была близка к выбранному нами уровню (р=0,075).

Анализ различий смертности от РШМ в выбранных государственных образованиях в 2019 г. по сравнению с 2007 г. показал, что смертность от РШМ значимо выросла в РТ – в 2,52 раза (р =0,012) и снизилась в РА – в 3,11 раза (р =0,007). Различия между СПСм от РШМ в эти годы в России в целом и в других республиках не достигли требуемой значимости (рис. 2).

Анализ сопряженности между годовыми значениями СПЗ РШМ и СПСм от него в государственных образованиях (табл. 3) показал наличие умеренно сильных связей между ними только в РБ.

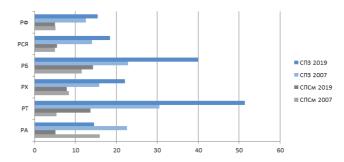


Рис. 2. Значения СПЗ РШМ и СПСм от РШМ в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) и России в целом в 2019 и в 2007 гг.

Таблица 3

Значения корреляции r (Spearman)между СПЗ РШМ и СПСм от него в период с 2007 по 2019 г.

СПЗ в		СПСм в								
		PA	РБ	PT	PX	РС(Я)	РΦ			
PA	r p N	0,456 0,117 13								
РБ	r p N		0,641* 0,018 13							
PT	r p N			0,434 0,138 13						
PX	r p N				-0,049 0,873 13					
РС(Я)	r p N					0,533 0,061 13				
РΦ	r p N						0,165 0,590 13			

^{*} Значение г имеет требуемый уровень значимости р.

Выявленные в нашем исследовании повышенные уровни заболеваемости РШМ и смертности от него на территориях, которые отличаются разнообразием рас и этносов, соотносятся с зарубежными исследованиями [10-12].

Глобальная стратегия ВОЗ по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения содержит пункт о том, что для элиминации рака шейки матки все страны должны достичь (и поддерживать) уровень заболеваемости менее 4 случаев на 100 000 женщин в год [15]. То есть в НГО, расположенных в Сибири, необходимы безотлагательные медикопрофилактические мероприятия для уменьшения заболеваемости РШМ. Исходя из данных 2019 г., нужно снизить заболеваемость РШМ от 3,6 (в РА) до 12,8 раза (в РТ). ВОЗ в стратегии также призывает все страны достичь к 2030 г. полную вакцинацию 90% девочек (к возрасту 15 лет) [15].

Наше исследование показывает, что вакцинация против ВПЧ для элиминации РШМ населения республик, расположенных в Сибири, является актуальной задачей настоящего вре-

Заключение. Заболеваемость РШМ в период с 2007 по 2019 г. в субъектах РФ, территориально расположенных в Сибири и населенных разными этносами, имеющими близкий генетический портрет - Республиках Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха (Якутия), значительно выше, чем в России в целом. Наибольшая заболеваемость РШМ в

этот период времени была в РТ, наименьшая - в РС(Я). Рост заболеваемости РШМ в 2019 г. по сравнению с 2007 г. в этих НГО превысил общероссийский. Смертность от РШМ в НГО, за исключением РС(Я), также значительно выше, чем в России в целом. Наибольшая смертность от РШМ в этот период времени была в РБ, наименьшая – в РС(Я). Смертность от РШМ в 2019 г. по сравнению с 2007 г. значимо выросла в РТ и снизилась в РА. Заболеваемость РШМ и смертность от него сопряжены в РБ.

Отмеченные в нашем исследовании значительно более высокие по сравнению с общероссийскими показателями уровни заболеваемости РШМ и смертности от него в республиках, расположенных в Сибири, свидетельствуют о целесообразности проведения вакцинации против ВПЧ в этих регионах в первую очередь. В РТ и РБ, учитывая их самые высокие показатели заболеваемости и смертности, рост смертности, сопряженность между заболеваемостью и смертностью, требуется проведение неотложной вакцинации.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. - 252 с. [Электронный pecypc]. - URL: http://www.oncology.ru/ service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf (дата обращения 04.01.2021).

Malignant Tumors in Russia in 2019 (Incidence and Mortality) / Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova // Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. - 252 p. [Electronic resource]. - URL: http:// www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf (date of access 04.01.2021).

2. Портал для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [Электронный ресурс]. - URL: http://www.oncology.ru/ service/statistics/malignant_tumors/ (даты обращения 14.01.2021-21.01.2021)

Portal for medical and pharmaceutical workers «ONCOLOGY.ru» [Electronic resource]. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/ malignant_tumors/ (dates of access 14.01.2021-21.01.2021)

3. Различия в смертности от рака шейки матки между Республикой Саха (Якутия) и республиками, расположенными в южной части Сибири / И.В. Кононова [и др.] // Исследования и практика в медицине. - 2019. - №1S. - c.156. [Электронный ресурс]. - https://www.rpmj.ru/ rpmj/article/view/434/321 (дата обращения 09.01.2021)

Differences in cervical cancer mortality between the Republic of Sakha (Yakutia) and the republics, located in the southern part of Siberia / I.V. Kononova [et al.] // Research and practical medicine journal. - 2019. - №1S. - P.156. [Electronic resource]. - URL: https://www.rpmj.ru/rpmj/ article/view/434/321 (date of access 09.01.2021)

- 4. Abstract D125: Disparities in cervical cancer mortality across the Siberian related ethnic regions: The Republic of Sakha, the Republic of Khakassia, Buryatia, the Altai Republic, and Tuva (2007-2017) / I.V. Kononova [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. - 2020. - №29(6 Supplement 2). - D125. - doi: 10.1158/1538-7755.DISP19-D125. - [Electronic resource]. - URL: https://cebp.aacrjournals.org/ content/29/6 Supplement 2/D125 (date of access 02.01.2021)
- 5. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova [et al.] // BMC Evolutionary Biology. - 2013. - №13(127). - doi: https://doi. org/10.1186/1471-2148-13-127
- 6. Chan Y.H. Biostatistics 104: correlational analysis / Y.H. Chan // Singapore Medical Journal. - 2003. - №44(12). - P. 614-619. [Electronic resource]. - URL: https://www.sma.org.sg/smj/4412/4412bs1.pdf. (date of access 11.01.2021)
- 7. Di J. Review of the Cervical Cancer Burden and Population-Based Cervical Cancer Screening in China / J. Di, S. Rutherford, C. Chu // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. -2015. - №16(17). - P.7401-7407. - doi: 10.7314/ apjcp.2015.16.17.7401.
- 8. Epidemiology and survival of cervical cancer in the French West-Indies: data from the Martinique Cancer Registry (2002-2011) / K. Melan [et al.] // Global Health Action // 2017. - №10(1). - P.1337-1341. - doi: 10.1080/16549716.2017.1337341.
- 9. Gillison M.L. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women / M.L. Gillison, Chaturvedi A.K., Lowy D.R. // Cancer. - 2008. - №113(10 Suppl). - P. 3036-3046.- doi:10.1002/cncr.23764
- 10. Gynecological cancer in Caribbean women: data from the French population-based cancer registries of Martinique, Guadeloupe and French Guiana (2007-2014) / C. Joachim [et al.] // BMC Cancer. - 2020. - №20.- P.643. - doi: https://doi. org/10.1186/s12885-020-07128-1

11. Implementing recommendations for the early detection of breast and cervical cancer among low-income women / H.W. Lawson // Oncology (Williston Park). – 2000. № 14(11). – [Electronic resource]. - URL: https://www.cancernetwork.com/view/implementing-recommendations-early-detection-breast-and-cervical-cancer-among-low-income-women (date of access 12.01.2021)

12. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States / W. Yoo [et al.] // PLoS One. – 2017. - №12(2). - e0172548. - doi: 10.1371/journal.pone.0172548.

13. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines / M. Saraiya [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. -2015. - №107(6).

djv086. – doi: https://doi.org/10.1093/jnci/djv086 14. World Health Oragnization. Internation-

14. World Health Oragnization. International Agency for Research on Cancer. [Electronic resource]. - URL: https://gco.iarc.fr/today/home (date of access 09.01.2021)

15. World Health Organization. [Electronic resource]. - URL: https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/73rd-world-health-assembly-decisions (date of access 05.01.2021)

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.15 УДК 613.6.027

О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, Н.А. Никоношина ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО И МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ, СОПРЯЖЕННЫЕ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ

Изучены стажевые особенности иммунного и нейрогуморального профиля работников предприятия нефтедобычи с синдромом вегетативной дисфункции, сопряженные с полиморфизмом генов-кандидатов.

Установленный дисбаланс иммунной (избыточность апоптоза и фагоцитоза), нервной (избыток дофамина) и метаболической (гиперэкспрессия гомоцистеина и избыток NO за счет нестабильных его форм) регуляции, реализующейся на фоне полиморфизма генов ферментов детоксикации и обмена веществ - MTHFR (rs1801133), SULT1A1 (rs9282861) и ApoE (rs429358), характеризует стажевые особенности иммунного и метаболомного профиля работающих с вегетативной дисфункцией и риском формирования атеросклероза и гипертонии.

Ключевые слова: иммунный статус, генетический полиморфизм, риск развития атеросклероза и гипертонии, стаж работы на предприятии нефтедобычи, вегетативная дисфункция.

The experience of the immune and neurohumoral profile of oil production workers with autonomic dysfunction syndrome associated with polymorphism of candidate genes was studied.

The established imbalance of immune (excess of apoptosis and phagocytosis), nervous (excess of dopamine) and metabolic (overexpression of homocysteine and excess of NO due to its unstable forms) regulation, which is realized against the background of polymorphism of genes of detoxification and metabolic enzymes - MTHFR (rs1801128), SULT128) and ApoE (rs429358), characterizes the experience of the immune and metabolomic profile of those working with autonomic dysfunction and the risk of atherosclerosis and hypertension.

Keywords: immune status, genetic polymorphism, risk of atherosclerosis and hypertension, length of service at an oil production enterprise, autonomic dysfunction.

Введение. Сохранение здоровья трудоспособного населения, профилактика и ранняя диагностика производственно-обусловленных заболеваний является важнейшей задачей современной медицины. Вредные и опасные химические (ароматические углеводороды), физические (интенсивность шума, вибрации, неблагоприятные климатические условия), а также психофизиологические производственные факторы предприятия нефтедобычи негативно воздействуют на состояние здоровья лиц, занятых в добыче нефти [4]. Избыточный уровень экспозиции профессиональных групп данными факторами в течение длительного времени может провоцировать нарушения адаптационных реакций, включая дисбаланс показателей иммунной, гуморальной, а также нервной регуляции физиологических функций организма и, как следствие, развитие профессионально-обусловленной патологии [1, 6, 11].

Цель работы: изучение стажевых особенностей иммунного и нейрогуморального профиля работников предприятия нефтедобычи с синдромом вегетативной дисфункции, сопряженных с полиморфизмом генов-кандидатов

Материалы и методы исследования. Проведено исследование стажевых особенностей иммунного и нейрогуморального статуса работников предприятия нефтедобычи с нарушениями вегетативной регуляции - синдромом вегетативной дисфункции. Обследовано 137 мужчин с нарушениями вегетативной регуляции, подвергающихся хроническому воз-

действию производственных факторов предприятия нефтедобычи в процессе трудовой деятельности, включая 66 чел. со стажем работы на данном предприятии более 10 лет и 71 чел. со стажем менее 10 лет. Обследованный контингент однороден по этническому составу и социальному статусу.

Исследование выполнено в соответствии с нормами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Определение содержания CD3+C-D95+-лимфоцитов, рецептора фактора некроза опухоли TNFR, белков-регуляторов апоптоза Вах и р53 проводилось с использованием метода проточной цитометрии на приборе FACSCalibur («Becton Dickinson», USA).

Определение содержания IL-6, дофамина, гомоцистеина, NO проводи-

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермы: ДОЛГИХ Олег Владимирович — д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна — д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель, znv@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0002-9916-5491, НИКОНОШИНА Наталья Алексеевна — м.н.с., nat08.11@ yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7271-9477.

лось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Elx808 (BioTek, USA).

Изучение фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови проводилось с использованием формалинизированных эритроцитов барана.

У обследуемых были изучены однонуклеотидные замены (SNP) локусов 3 генов с применением методики ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Real Time System C1000 Thermal Cycler (BioRAD, Singapour). Feнетический материал выделен из буккального соскоба с использованием набора реагентов «АмплиПрайм ДНКсорбВ Форма 2 вариант 100» (ООО «НекстБио» Россия) с помощью сорбентного метода. Для определения генетического полиморфизма исследуемых генов использовали тест-системы («Синтол», Россия): Cys130Arg гена аполипопротеина Е ApoE (rs429358); С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (rs1801133); Arg213His гена сульфотрансферазы SULT1A1 (rs9282861). Для определения генотипа человека применяли метод аллельной дискриминации в программе TaqMan.

Для статистической обработки результатов исследования применялись методы математической статистики, реализованные с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Для оценки уровня достоверности полученных данных использовали параметрический критерий Стьюдента с учётом нормального распределения переменных в группах. В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Расчет распределения частоты аллелей, а также критерия х2, отношения шансов OR и его 95%-ного доверительного интервала (CI) проводили в программе Microsoft Excel. Различия между группами считали статистически значимыми при р<0,05.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного клинико-лабораторного исследования проб крови работников предприятия нефтедобычи с нарушениями вегетативной нервной регуляции выявлены ассоциированные со стажем функциональные изменения иммунной и метаболической регуляции физиологических функций организма (табл. 1).

уровня Угнетение экспрессии CD3+CD95+-маркера лимфоцитов у работников с нарушениями вегетативной регуляции характеризуется достоверным снижением его содержания относительно референтного уровня независимо от стажа обследованного контингента (р<0,05).

Установленное повышение содержания внутриклеточных молекулярных индукторов и регуляторов апоптоза свидетельствует о гиперактивации транскрипционных факторов апоптоза иммуноцитов у работников предприятия нефтедобычи с характерной тенденцией к росту, ассоциированной со стажем. Так, у обследованных лиц со стажем более 10 лет, имеющих нарушения вегетативной регуляции, выявлен повышенный (р<0,05) уровень проапоптотического белка Вах относительно аналогичного значения в группе работников со стажем менее 10 лет и референтного уровня. Содержание транскрипционного фактора р53 и рецептора фактора некроза опухолей TNFR достоверно (p<0.05) превышает установленные референтные уровни для данных показателей независимо от стажа обследованного контингента, но с более высокой экспрессией в группе со стажем более 10 лет.

Установлено, что нейро-метаболомный профиль работников предприятия нефтедобычи со стажем менее 10 лет, имеющих нарушения вегетативной регуляции, ассоциируется с повышенным (р<0,05) уровнем дофамина относительно группы со стажем более 10 лет. По имеющимся литературным данным, дофамин влияет на процес-

сы пролиферации, дифференцировки, апоптоза, миграцию лимфоцитов и продукцию цитокинов [7, 10]. Следовательно, активация экспрессии дофамина и его рецепторов, может обуславливать развитие атеросклероза и гипертонии, ассоциированных с дисбалансом иммунной и нервной регуляцией. Избыточный уровень экспрессии цитокина IL-6 указывает на развитие воспалительных реакций у работников со стажем менее 10 лет. В литературе имеются данные о том, что повышение уровня IL-6 и его рецепторов sIL-6R активирует симпатическую нервную регуляцию с угнетением парасимпатических механизмов за счет прямого воздействия на зоны гипоталамуса, ядро одиночного пути продолговатого мозга и барорецепторы кровеносных сосудов (р<0,05) [5, 13].

Выявленные стажевые особенности иммунной и метаболомной регуляции у работников предприятия нефтедобычи с нарушениями вегетативной регуляции значимо (р<0,05) ассоциируются с полиморфными вариантами кандидатных генов детоксикации и обмена веществ: MTHFR (rs1801133), SULT1A1 (rs9282861) и ApoE (rs429358) (табл. 2). Полиморфизм генов описывается мультипликативной моделью наследования (тест χ 2, df = 1).

Изменения иммунного и метаболомного профиля работников со стажем более 10 лет ассоциированы с повышением частоты Т-аллеля (р<0.05) гена фермента метилентетрагидро-

Таблица 1

Стажевые особенности иммунного и нейрогуморального статуса работников предприятия нефтедобычи с нарушениями вегетативной нервной регуляции

Показатель	Референтный интервал	Работники со стажем >10 лет (n=66)	Работники со стажем <10 лет (n=71)	
Bax, %	5 – 9	13,815±1,473*	10,127±1,598	
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 109/л	0,63 – 0,97	0,457±0,094**	0,355±0,109**	
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., %	39 – 49	22,857±2,507**	17,800±2,845**	
TNFR, %	1 – 1,5	4,730±0,917**	3,167±1,211**	
p53, %	1,2 – 1,8	10,403±2,851**	9,447±1,993**	
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	0,964 - 2,988	2,418±0,190*	2,001±0,141	
Процент фагоцитоза, %	35 - 60	54,682±2,078*	49,333±1,606	
Фагоцитарное число, у.е.	0,8-1,2	1,061±0,059*	0,924±0,043	
IL-6, пг/мл	0 – 10	1,552±0,115	3,105±0,553*	
Дофамин, пг/см ³	10 - 100	74,837±3,372	80,247±1,387*	
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,26 – 15,01	11,400±2,295*	7,600±0,940	
NO, мкмоль/дм ³	70,4 – 208,6	136,867±6,871	167,154±8,920*	

⁻ различия между группами статистически значимы (p<0,05); ** - различия с референтным уровнем статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2

Распределение частоты аллелей кандидатных генов у работников предприятия нефтедобычи с нарушениями вегетативной регуляции

Ген / алле.	ЛЬ	Группа работников со стажем >10 лет (n=66)	Группа работников со стажем <10 лет (n=71)	χ2	OR (CI 95%)	p
ApoE	T	96,2	86,1	4,77	4,03 (1,06 – 15,02)	0,028
(rs429358)	С	3,8	13,9	7,77	0,25 (0,09-0,70)	0,020
MTHFR	С	65,4	81,8	4,89	0,42 (0,19-0,92)	0,027
(rs1801133)	T	34,6	18,2	4,09	2,38 (1,06 – 5,27)	0,027
SULT1A1 (rs9282861)	G	52,6	30,9	6,99	$0,40 \ (0,21-0,77)$	0,008
	Α	47,4	69,1	0,99	2,48 (1,25 – 4,84)	0,008

фолатредуктазы MTHFR (rs1801133), что сопровождается угнетением активности продукта экспрессии и, как следствие, повышением концентрации гомоцистеина. Гомоцистеин оказывает цитотоксическое действие не только на эндотелиоциты, но и на нейроны при снижении уровня оксида азота в условиях оксидативного стресса, что обуславливает повышение риска развития патологий как нервной, так и сердечно-сосудистой системы [3, 8, 14]. Результаты проведенного нами исследования также демонстрируют повышение уровня гомоцистеина на фоне снижения содержания NO (табл. 1) в группе мужчин с нарушениями вегетативной регуляции со стажем более 10 лет (p<0,05).

Генофон группы работников предприятия нефтедобычи со стажем менее 10 лет, имеющих нарушения вегетативной регуляции, отличается значимо (р<0,05) повышенной частотой А-аллеля (69,1%) гена термостабильной изоформы фермента детоксикации - сульфотрансферазы SULT1A1 (rs9282861) по отношению к группе с большим стажем, что ассоциируется с угнетением реакций конъюгации лекарственных препаратов, ксенобиотиков и нейромедиаторов, инактивации эстрогенов и их метаболитов с целью защиты от опосредованного эстрогенами митоза и мутагенеза [12].

Кроме того, группа работников со стажем менее 10 лет характеризуется значимо (р<0,05) повышенной частотой С-аллеля гена аполипопротеина Е АроЕ (гѕ429358) относительно группы работников со стажем более 10 лет. По данным литературы, белок, кодируемый данным аллелем, также имеет сниженную функциональную активность, что проявляется в нарушениях липидного обмена, а также в снижении нейропротективного потенциала аполипопротеина Е [2, 9], что создает дополнительный повышенный риск для

развития атеросклероза и гипертонии на фоне установленных нарушений вегетативной регуляции.

Выводы. Группа работников предприятия нефтедобычи со стажем более 10 лет, имеющих нарушения вегетативной регуляции, характеризовалась гиперактивацией процессов апоптоза (p53, TNFR, Bax) и фагоцитоза, а также повышенным уровнем гомоцистеина. Установленные изменения, возможно, отражают патогенетическую связь с минорным Т-аллелем гена MTHFR (rs1801133), частота которого повышена по отношению к работающим менее 10 лет. В группе работников со стажем менее 10 лет установлены избыточные относительно референтных значений (р<0,05) уровни оксида азота (за счет нестабильных его форм), IL-6 на фоне дефицита CD3+CD95+-маркера. Одновременно уровень экспрессии дофамина повышен по отношению к «высокостажевым» работникам (p<0,05). Выявленные отклонения, вероятно, отражают патогенетическую связь с наибольшей частотой С-аллеля гена ApoE (rs429358) и А-аллеля гена SULT1A1 (rs9282861), частота встречаемости которых статистически значимо повышена по отношению к работающим более 10 лет, что в сочетании с идентифицированными эффектами указывает на участие иммунной системы и нейро-метаболомной регуляции в реализации риска формировании в дальнейшем атеросклероза и гипертонии. Таким образом, установленные изменения иммунной (избыточность апоптоза и фагоцитоза), нервной (избыток дофамина) и метаболической (гиперэкспрессия гомоцистеина и NO) регуляции, реализующиеся на фоне полиморфизма генов ферментов детоксикации и обмена веществ - MTHFR (rs1801133), SULT1A1 (rs9282861) и ApoE (rs429358), характеризуют стажевые особенности иммунного и метаболомного профиля работающих с риском формирования атеросклероза и гипертонии. Они рекомендуются для использования в качестве маркерных показателей для задач идентификации ассоциированных со стажем ранних регуляторных иммунных, вегетативных и метаболомных нарушений регуляции гомеостаза у работников предприятия нефтедобычи.

Литература

1. Особенности структуры метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия / А.Е. Носов, Е.М. Власова, А.С. Байдина, О.Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 63 – 71.

Nosov A.E. Structural peculiarities of metabolic syndrome in workers employed at oil extracting enterprise / A.E. Nosov, E.M. Vlasova, A.S. Baidina, O.Yu. Ustinova // Health Risk Analysis. - 2020; 2. – P. 63 – 71. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.07

2. Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля АРОЕ4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера / И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, М.В. Мамошина, Н.А. Дидковский // Медицинская иммунология. — 2018. — Т. 20, №3. — С.303 — 312.

Malashenkova I.K. ApoE gene polymorphism: the impact of ApoE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. I.K. Malashenkova, S.A. Krynskiy, M.V. Mamoshina, N.A. Didkovskiy // Medical Immunology. - 2018; №20(3). – P. 303 – 312] DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-303-312

3. Роль генетических факторов и связанных с ними нарушений фолатного цикла в развитии ишемического инсульта / В.М. Шкловский, И.П. Лукашевич, А.Ю. Ременник [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. — 2016. — Т. 116, №8. — С. 30 — 32.

Shklovskiy V.M. A role of genetic factors and related disorder of the folate cycle in ischemic stroke. V.M. Shklovskiy, I.P. Lukashevich, A.Yu. Remennik, S.M. Gerasimova, G.S. Selishchev, D.I. Malin, V.V. Valyaeva // S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatrics. – 2016. - Nº 116 (8). P. 30 – 32. DOI: 10.17116/jnevro20161168230-32

4. Уровень здоровья здоровых работников в нефтяной и химической отраслях промышленности / Л.М. Карамова, Г.Р. Башарова, Э.Т. Валеева // Медицина труда и экология человека. – 2015.- № 4. – С. 270–275.

Karamova L.M. Health status of healthy status of healthy oil and petrochemical workers / L.M. Karamova, G.R. Basharova, E.T. Valeeva, R.R. Galimova, N.V. Vlasova, N.R. Gazizova // Occupational Medicine and Human Ecology. − 2015. №4. P. 270–275

- 5. Patanella A.K. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients / A.K. Patanella, M. Zinno, D. Quaranta, V. Nociti, G. Frisullo, G. Gainotti // J Neurosci Res. 2010; Ne88 (5). 1106 1112 DOI: 10.1002/jnr.22276.
- 6. Duramad P., Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research, International Journal of Environmental Research and Public Health. 2011. №8(5). P.1388–1401. DOI: 10.3390/ijerph8051388
- Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine

production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases // Acta Physiol. - 2016. - №216(1). -P. 42 - 89. DOI: 10.1111/ apha.12476

- 8. Rommer P.S. Manifestations of neurological symptoms and thromboembolism in adults with MTHFR-deficiency / P.S Rommer, J. Zschocke, B. Fowler, M. Födinger, V. Konstantopoulou, D. Möslinger, E. Stögmann, E. Suess, M. Baumgartner, E. Auff, G. Sunder-Plassmann // J Neurol Sci. - 2017. - №15(383). P.123-127.
- 9. Mahley R. W. Central nervous system lipoproteins: ApoE and regulation of cholesterol metabolism, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. - 2016.- №36(7). - P.1305

1315. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307023

- 10. Matt S.M., Gaskill P.J. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. J Neuroimmune Pharmacol. - 2020. - №15(1). - P.114 - 164. doi: 10.1007/s11481-019-09851-4P
- 11. Nikonoshina N.A., Dolgikh O.V. The peculiarities of immune regulation and the polymorphic variants of candidate genes associated with them in oil production workers with vegetative regulation disorders. Advances in Health Sciences Research. - 2020; №28. - P.262 - 265. DOI: 10.2991/ahsr.k.201001.053
- 12. Sidharthan N.P., Minchin R.F., Butcher N.J. Cytosolic Sulfotransferase 1A3 Is Induced

by Dopamine and Protects Neuronal Cells from Dopamine Toxicity: role of D1 receptor - N-methyl-D-aspartate receptor coupling. Journal of Biological Chemistry. - 2013. - №288(48): 34364-34374. DOI: 10.1074/jbc.M113.493239

- 13. Soluble interleukin-6 receptor in vouna adults and its relationship with body composition and autonomic nervous system / H.H. León-Ariza, D.A. Botero-Rosas, E.J. Acero-Mondragón, D. Reyes-Cruz // Physiol Rep. - 2019. -Nº7(24): e14315. DOI: 10.14814/phy2.14315
- 14. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health H. Škovierová, E. Vidomanová, S. Mahmood [et al.] // Int J Mol Sci. - 2016. - №17 (10): e1733. DOI: 10.3390/ijms17101733

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.16 УДК 611.08

С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, З.Н. Алексеева

СМЕРТНОСТЬ МЕСТНОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ В XIX – НАЧАЛЕ XX ВВ. (ПО ДАННЫМ МЕТРИЧЕСКИХ КНИГ)

Проведена оценка уровня, сезонности и структуры смертности местного населения Якутии конца XIX-начала XX вв., на основе анализа сведений из метрических книг Билючанской Николаевской и Шеинской Георгиевской церквей Вилюйского округа. Научная новизна работы заключается в том, что подобные исследования в Якутии ранее никогда не проводились.

В результате исследования установлено, что доля умерших детей до 5 лет соответствует данным официальной статистики начала XX в. Кроме того, показано, что данные по младенческой смертности среди якутского населения, установленные в ходе работ врачебносанитарного отряда Якутской экспедиции АН СССР в 1925-1926 гг., являются преувеличенными в силу того, что в эту сводку включались данные по смертности детей до 5 лет. В действительности же данный показатель находился на уровне показателей Германии (1910-1914 гг.) или Японии (1920-1922 гг.). Впервые уточнены данные по смертности якутских женщин в дореволюционный период вследствие родов или послеродовых осложнений. Значительная часть населения умирала от заболеваний органов дыхания, например, туберкулеза. В отличие от других регионов России, пик смертности населения, независимо от возраста, приходился на весенний период, что в первую очередь было связано с ухудшением питания населения в это время года. Предположительно, широкому распространению заболеваний, выделенных авторами статьи в группу инфекционных заболеваний (тиф, скарлатина, корь, оспа, грипп и другие), могло препятствовать рассредоточенное проживание местного населения по территории приходов. В общей структуре смертности летальность от внешних причин являлась незначительной. Тем не менее, основная масса летальных исходов в этой группе произошла вследствие неосторожного обращения с огнем и утопления.

Ключевые слова: историческая демография, история Якутии, саха, смертность населения, младенческая смертность, причины смертности, метрические книги.

The assessment of the level, seasonality and structure of mortality of the local population of Yakutia at the end of the 19th – beginning of the 20th centuries was carried out on the basis of the analysis of information from the birth registers of the Bilyuchanskaya Nikolaevskaya and Sheinskaya Georgievskaya churches of the Vilyui district. The scientific novelty of the work lies in the fact that such studies in Yakutia have never been carried out before.

As a result of the study, it was found that of the total number of deaths, the share of children under 5 years old was 41.7%, and this index corresponds to the official statistics of the beginning of the 20th century. In addition, it is shown that the data on infant mortality among the Yakut population, established during the work of the medical and sanitary detachment of the Yakut expedition of the USSR Academy of Sciences in 1925-1926, are exaggerated due to the fact that this summary included data on the mortality of children under 5 years. In reality, this indicator was at the level of those in Germany (1910-1914) or Japan (1920-1922). For the first time, the data on the mortality of Yakut women in the pre-revolutionary period due to childbirth or postpartum complications were specified. A significant part of the population died from respiratory diseases, such as tuberculosis. In contrast to other regions of Russia, the peak of mortality of the population, regardless of age, fell on the spring, which was primarily due to the deterioration in the nutrition of the population at this time of the year. Presumably, the wide spread of diseases identified by the authors of the article as infectious diseases (typhus, scarlet fever, measles, smallpox, influenza, and others) could be hampered by the dispersed residence of the local population across the territory of parishes. In the general structure of mortality, mortality from external causes was insignificant. However, most of the deaths in this group were due to careless handling of fire and drowning.

Keywords: historical demography, history of Yakutia, Sakha, mortality of the population, infant mortality, causes of mortality, registers of births.

СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович к.б.н., доцент, с.н.с. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», sachaja@yandex.ru; СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна - д.б.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова»; АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна - м.н.с. ЯНЦ КМП.

Введение. Данные метрических книг являются ценнейшим источником по изучению локальной истории населения, хотя и имеют некоторые проблемы, связанные с достоверностью и точностью данных, например, касаемо диагностики некоторых смертей, запись о которых производилась священниками, причем порой лишь со слов родственников умершего. Нередко отсутствовала даже предполагаемая

причина смерти. Тем не менее церковные документы позволяют достаточно точно проследить такие показатели, как уровень, сезонность или структуру смертности местного населения, а также некоторые другие вопросы демографии в дореволюционный период.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ смертности по данным метрических книг Билючанской Николаевской (1897-1917 гг.)

и Шеинской Георгиевской церквей Вилюйского округа Якутской области (1891-1919 гг.), опубликованных в изданиях «Напиши имя моё» [11, 12]. Объем выборки составил 3014 чел., в т. ч. 1518 мужчин и 1496 женщин.

Указанные в документах причины смерти условно разделены на следующие группы: 1) болезни органов брюшной полости («боли в желудке», «брюшная болезнь», «брюшной», «вздутие живота», «внутренняя», «водянка», «катар»); 2) болезни органов дыхания («воспаление легких», «чахотка», «кашель», «колотье»); 3) нервные болезни («головной», «истерический припадок», «опиекталический (апоплексический) удар»); 4) инфекционные болезни («горячка», «тиф», «скарлатина», «корь», «оспа», «грипп», «желуница», «золотуха»); 5) хирургические болезни («остеомиелит», «опухоль», «гангрена»). В отдельные группы выделены также смертность «младенческая», «от родов», «от старости», «неизвестная» и смертность от внешних причин (несчастные случаи, суициды, убийства). Полученные результаты обработаны с помощью программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Как показали расчеты, средняя продолжительность жизни аборигенного населения в исследуемый период составила 27,9±0,8 года (по 27,7±0,8 года у мужчин и женщин). Безусловно, такие низкие значения обусловлены высокой смертностью детей до 5 лет, доля которых составила 41,7% от общего количества всех умерших, или 1255 чел.. в т. ч. 665 мальчиков и 590 девочек. Эти показатели крайне схожи с данными официальной статистики по Вилюйскому округу за 1910 г., согласно которым доля умерших в возрасте до 5 лет составила 44,9%, или 922 чел. (480 мальчиков, 442 девочки) [13, с. 276]. К слову, по данным Р. Маака [9, с. 69], с 1850 по 1854 г. упомянутый показатель равнялся 18,9%, но автор объяснял это тем, что на тот момент доля *«незаписываемых в церковные* книги» в силу разных причин была все еще значительной. Немногим позже, в 1866 г., по данным памятных книжек, этот показатель составлял 15,6, в 1879 r. - 29.4%

В возрасте до 1 года умерло 15,9% всех родившихся, хотя не исключено, что вычисленный показатель, возможно, несколько занижен за счет того, что мертворожденные или скончавшиеся еще до обряда крещения могли оставаться неучтенными. Тем не менее эти данные также схожи (14,6%)

с официальной статистикой за 1910 г. [13]. Для сравнения, в начале XX в. в Орловской губернии умирало около 25% младенцев, а в некоторых районах Бурятии в 1920-1930-х гг. - 39,2% [2, 6]. Таким образом, растиражированные позже сведения П. Бушкова [4] о том, что как в Вилюйском округе, так и «в других уголках Якутии» младенческая смертность составляла 64,9-68,8%, сомнительны. Данное предположение подтвержают слова С.Е. Шрейбера [19, с. 365], который допускал, что «процент увеличен намного неверными данными, полученными от родителей, забывших, в каком году умерли их дети, и смешивающих возраст до года с возрастом до 5 лет» (необходимо указать, что в словаре «Русские слова, перенятые и усвоенные якутами», составленном А.Е. Кулаковским [8, с. 351], слово «мыладьыанас»/«младенеи» означает умерший ребенок, т. е. без указания на его возраст). При этом у обследованных Шрейбером якуток в возрасте до 50 лет (n = 287) среднее количество детей составило 5,1±0,2 чел., причем 16,0% рожали не менее 10 раз, а бездетных было всего 9,4%. Кстати, согласно расчетам, проведенным нами по материалам статистических сборников Якутской области за 1866, 1870, 1879, 1884, 1895, 1910 гг., коэффициент естественного прироста населения в округе составлял в среднем 8,6 %.

При анализе структуры младенческой смертности установлено, что её уровень среди мальчиков был значительно выше (471 чел.), чем у девочек (387 чел.), однако после наступления репродуктивного возраста эти показатели изменяются в обратную сторону (табл. 1).

Независимо от возраста, люди чаще умирали весной, а не зимой, как указывалось в работе Шрейбера [19, с. 146]. Причем, как видно на рисун-

ке, основной пик приходился на май, в течение которого смертность населения была в 1,8 раза выше среднегодовых показателей. Интересно, что в других ре-России гионах аналогичные пики смертности приходились на петний период [1, 3, 7(c.121), 10, 15]. Некоторые

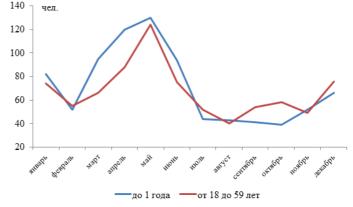
Таблица 1

Распределение умерших по возрасту и полу (1897-1919 гг.)

Возраст,	Муж	чины	Жені	цины	Всего		
лет	чел.	%	чел.	%	чел.	%	
До года	471	31	387	25,9	858	28,5	
2 - 5	194	12,8	203	13,6	397	13,2	
6 - 17	137	9,0	124	8,2	261	8,6	
18 - 44	234	15,4	333	22,3	567	18,8	
45 - 59	123	8,1	120	8,0	243	8,1	
60 - 74	201	13,2	198	13,2	399	13,2	
75 - 90	148	9,8	125	8,4	273	9,1	
91 и старше	10	0,7	6	0,4	16	0,5	
Итого	1518	100	1496	100	3014	100	

авторы, ссылаясь на работы земских врачей, связывали этот факт с тяжелыми условиями жизни крестьянского населения и вспышками инфекционных болезней [5]. Что касается Якутии. то основной причиной высокой смертности населения в весеннее время, скорее всего, являлось ухудшение питания населения в этот период, о чем свидетельствовали в свое время такие видные исследователи, как Р.К. Маак [9, с. 52] или В.Л. Серошевский [16, с. 315]. Возможно, именно в силу отмеченных фактов, русские традиционно исчисляют свой возраст в летах, а якуты (саха) – в веснах. К слову, у саха имеется устойчивое выражение «куөх окко уктэммит» («ступил на зеленую траву»), подразумевающее, что человек пережил весну, прошел все тяготы текущего года.

У большинства детей, скончавшихся до 1 года (55,9%, или 480 случаев), причина смерти указывалось как «младенческая» (табл. 2). Кроме того, особое место в этой возрастной группе занимали инфекционные болезни (21,8% - 187) и болезни органов дыхания (18,9% - 162). Очевидно, по мере взросления риск умереть у детей по-



Сезонность смертности среди местного населения Вилюйского округа Якутской области в период с 1891 по 1918 г.

Таблица 2

Причины смертности прихожан (чел.) Билючанской Николаевской и Шеинской Георгиевской церквей Вилюйского округа Якутской области (1897-1919 гг.)

Причина смерти											
			болезни								
Возраст, лет	пол	«Младенческая»	брюшной полости	органов дыхания	нервные	инфекционные	хирургические	гэт⁄оd	«от старости»	Внешние	«Неизвестные»
0-1	М Ж	264 216	12 10	82 80	1 1	109 78	- 1	-	-	3 1	-
2-5	М Ж	18 27	22 12	41 49	6 9	83 74	-	-	-	3 5	21 27
6-17	М Ж	-	24 17	36 33	19 16	42 47	2 1	- 1	-	2 3	12 6
18-44	М Ж	-	29 26	122 153	20 22	40 31	4 3	83	-	8 4	11 11
45-59	М Ж	-	28 28	62 54	11 8	10 12	4	- 10	- 2	2	6 5 7
60-74	М Ж	-	35 30	92 78	18 18	8 5	1 1	-	36 55	5	7 10
75-90	М Ж	-	15 8	29	7 5	8 5 5 3	1 -	-	79 92	2	9 2
90+	M Ж	-	-	14 2 -	-	-	-	-	8 6	-	-
Всего	M Ж	282 243	165 131	466 461	82 79	297 250	12 6	- 94	123 155	25 16	66 61

степенно снижался, а наиболее «безопасным» периодом считался возраст от 6 до 17 лет (8,6% от всех умерших).

В группу риска у саха репродуктивного возраста входили женщины. Так, в возрастной группе от 17 до 50 лет (п = 401) 23,4% или 94 чел. скончались во время родов или же из-за послеродовых осложнений, в. т.ч. в возрасте 17 лет - 1 чел., 18-20 лет - 9, 21-30 - 40, 31-40-33, 41-45-6, 46-49-4, 50 лет – 1 чел. Для сравнения, среди крестьянок Южного Зауралья этот показатель составлял 13,6-16,0% [18]. Приведенные выше возрастные показатели демонстрируют, что высокая смертность женщин во время родов была не по причине ранних браков, как это утверждалось Бушковым [4], а в первую очередь из-за трудных социально-бытовых условий проживания, отсутствия элементарной акушерско-гинекологической помощи населению, а также применения бесполезных, а порой и крайне вредных мер «помощи». Например, С.Е. Шрейбер упоминал, что ему не раз приходилось видеть «накладывание в vagin'y роженицы свежего коровьего помета при трудных родах и задержке детского места» [19, c. 356].

В целом же как в этот период, так и в более зрелом возрасте, основными причинами смертности населения являлись болезни органов дыхания

(30,7%), в особенности туберкулез (410 случаев), воспаление легких (106), а также так называемое «колотье» (330 случаев), подразумевающее, по данным Н.А. Романова и соавт. [14], плеврит и плевропневмонию.

Доля заболеваний, отнесенных нами к инфекционным, составила 18,1%. Наиболее часто отмечалась смерть от дизентерии (173 случая), кори (149), скарлатины (76), тифа (30), оспы (25) и т.д. Возможно, более широкому распространению указанных заболеваний препятствовало рассредоточенное проживание местного населения по территории приходов. Тем не менее следует признать, что приведенные цифры лишь поверхностно отображают реальную эпидемиологическую ситуацию на тот период.

Смерть «от старости» в редких случаях констатировали и в 57-58 лет, а основная масса скончавшихся по этой причине отмечена в диапазоне 75-90 лет. Доля перешагнувших 90-летний рубеж жизни составила 0,5% (16 чел.), но не исключается, что эти данные могут быть завышенными в силу широко распространенных среди пожилых людей якутского населения случаев искажений возраста [17].

Доля смертности от внешних причин составила около 1,4%, или 41 чел., из которых 19, в т. ч. 15 детей, погибло вследствие неосторожного обращения с огнем, 9 чел. утонуло. Отмечены также единичные случаи смерти от замерзания, нападения медведя, «поруба ноги», «ушиба» и т. д. Суицидов зафиксировано 3, убийств – 1 случай.

Заключение. Исследования показали, что первые статистические данные по смертности детей до 5 лет в Якутии были занижены вследствие недостаточно полного охвата населения. И напротив, данные младенческой смертности начала XX в. были завышены за счет включения в эту группу детей более старшего возраста. Более того, рассчитанные значения данного показателя позволяют сделать вывод, что на территории Вилюйского округа он был даже ниже, чем в ряде регионов России, и находился на уровне показателей Германии (1910-1914 гг.) или Японии (1920-1922 гг.) - 16,3-16,6% [19, c. 363].

Наиболее неблагоприятным для жизни местного населения являлся весенний период, во время которого смертность возрастала в 1,8 раза выше среднегодовых показателей. Основными причинами смертности, независимо от возраста, были болезни органов дыхания, в основном туберкулез. Крайне высокой являлась смертность женщин во время или вскоре после родов.

Литература

1. Авдеев. А. Сезонный фактор в демографии российского крестьянства в первой половине XIX века: брачность, рождаемость, младенческая смертность / А. Авдеев, А. Блюм, И. Троицкая // Демоскоп. – 2003. URL: http://www. demoscope.ru/weekly/2003/0135/analit04.php (дата обращения: 03.01.2021).

Avdeev, A. The seasonal factor in the demography of the Russian peasantry in the first half of the 19th century: marriage, fertility, infant mortality / A. Avdeev, A. Bljum, I. Troiskaya // Demoskop. 2003. URL: http://www.demoscope.ru/weekly/2003/0135/analit04.php (due to: 03.01.2021).

2. Афанасова, Е.Н. Изменение уровня младенческой смертности в Восточной Сибири в 1920-1930-е гг. // Е.Н. Афанасова / Irkutsk Historical and Economic Yearbook. - Иркутск, 2013. - C. 467-473.

Afanasova E.N. Changes in the level of infant mortality in Eastern Siberia in the 1920 - 1930 / E.N. Afanasova // Irkutsk Historical and Economic Yearbook. - Irkutsk. 2013. - P. 467-473.

3. Бекшаев, И.А. Смертность детского населения и ее причины в начале XX века (на примере села Орехово Покровского уезда Владимирской губернии) / И.А. Бекшаев, Т.В. Дьякова // Геополитика и экогеодинамика регионов. – Т. 4 (14). – Вып. 4. – 2018. – С.

Bekshaev I.A. Child mortality and its causes at the beginning of the 20th century (on the example of the village of Orekhovo. Pokrovsky district. Vladimir province) / I.A. Bekshaev, T.V. Dyakova // Geopolitics and ecogeodynamics of regions. -2018. - 4 (14). - Issue. 4. -P. 136-147.

4. Бушков, П. Охрана материнства и младенчества в Якутии / П. Бушков // Автономная Якутия. – 1927. – № 46 (1317). – С. 5.

Bushkov, P. Protection of motherhood and infancy in Yakutia / P. Bushkov // Autonomic Yakutia. – 1927. – № 46 (1317). – 5 p.

5. Егорышева, И.В. Проблема детской смертности в России в трудах русских врачей и ученых (XVIII – начало XX века) / И.В. Егорышева // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 4. — С. 53-56.

Egorysheva, I.V. The problem of infant mortality in Russia in the works of Russian doctors and scientists (XVIII - early XX centuries) / I.V. Egorysheva // Russian Federation healthcare. – 2012. – № 4. – S. 53-56.

6. Жиров, Н.А. Уровень детской смертности в крестьянской среде Орловской губернии в начале XX в. / Н.А. Жиров // Вестник ТГУ. – Вып. 5 (133). – 2014. – С. 1-10.

Zhirov, N.A. The infant mortality rate in the peasant environment of the Oryol province at the beginning of the twentieth century / N.A. Zhirov // TSU Herald. – Iss. 5 (133). – 2014. – P. 1-10.

7. Зверев, В.А. Люди детные: воспроизводство населения сибирской деревни в конце имперского периода. — Новосибирск: Изд-во НГПУ. 2014. — 278 с.

Zverev, V.A. Children's people: reproduction of the population of a Siberian village at the end of the imperial period. – Novosibirsk: Izd-vo NGPU, 2014. – 278 p.

8. Кулаковский А. Е. Русские слова, перенятые и усвоенные якутами (кроме собственных имен и названий) / А. Е. Кулаковский // Научные труды. – Якутск: Кн. изд-во, 1979. – С. 316-378.

Kulakovskiy A. E. Russian words adopted and learned by Yakuts (except for proper names and titles)/ A. E. Kulakovskij // Scientifical works. – 1979. - Yakutsk: Publ. house – P. 316-378.

9. Маак, Р.К. Вилюйский округ Якутской области. — СПб: Типография и Хромолитография А. Траншеля, 1887. — Ч. 3. — 192 с.

Maak, R.K. Viljujskiy district of Yakutia region. / R.K. Maak // SPb: Transhel Chromolitography and typography. - 1887. – Ch. 3. – 192 p.

10. Машарипова, А.Х. Детская смертность у коми-зырян Нижнего Притоболья в конце XIX — начале XX в. / А.Х. Машарипова // Вестник археологии, антропологии и этнографии. – 2014. – № 1 (24). – С. 133-137.

Masharipova, A.H Infant mortality in the Komi Zyryans of the Lower Tobol region in the late 19th - early 20th centuries / A.H. Masharipova // Bulletin of archeology, anthropology and ethnography. – 2014. – № 1 (24). – P. 133-137.

11. Напиши имя моё... (Метрические книги Билючанской Николаевской церкви и списки жителей Вилючанского и Нахаринского наслегов Сунтарского улуса): сборник архивных документов / Нац. архив РС (Я), Сунтарский улусный архив; [сост. А.Е. Яковлев, А.А. Моякунова, С.К. Григорьев]. — Якутск: 2017. — 496 с.

Write my name ... (Metric books of the Bilyuchansk Nicholas Church and lists of residents of the Vilyuchansky and Nakharinsky naslegs of the Suntarsky ulus): a collection of archival documents / coll. A.E. Jakovlev, A.A. Moyakunova, S.K. Grigoriev // Yakutan national archive, Suntar ulus archive;— Yakutsk: 2017. – 496 p.

12. Напиши имя моё... (Метрические книги Шеинской Георгиевской церкви Сунтарского улуса): сборник архивных документов / Муниципальный архив муниципального района «Сунтарский улус (район)»; [сост. А.Е. Яковлев]. – Якутск: Чопчу, 2019. – 372 с.

Write my name ... (Metric books of the Bilyuchansk Nicholas Church and lists of residents of the Vilyuchansky and Nakharinsky naslegs of the Suntarsky ulus): a collection of archival documents / [coll. A.E. Jakovlev // Municipal archive of «Suntarskiy ulus (raion)» district;— Yakutsk: Chopchu, 2019. – 372 p.

13. Обзор Якутской области...: приложение к всеподданейшему отчету Якутского губернатора. — Якутск: Типография Якутского областного правления за 1910 год. — 1912. — 284 с.

Overview of the Yakutsk region ...: an appendix to the most submissive report of the Yakutsk governor. - Yakutsk: Printing house of the Yakutsk regional government for 1910. – 1912. – 284 p.

14. Романов, Н.А. О лихорадке в «лечебнике» Иоганна Фридриха Рибеля / Н.А. Романов, А.Е. Доросевич, И.В. Дмитриев // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 230-235.

Romanov, N.A. About fever in the "clinic" by

Johann Friedrich Riebel / N.A. Romanov, A.E. Dorosevich, I.V. Dmitriev // Vestnik SGMA. – 2019. – Ch. 18. – № 2. – P. 230-235.

15. Сарафанов, Д.Е. Сезонность младенческой смертности в Барнауле во второй половине XIX – начале XX в. (по материалам метрических книг) / Д.Е. Сарафанов // Известия УрФУ. – Серия 2. Гуманитарные науки. – 2020. – Т. 22. – № 2 (198). – С. 59-78.

Sarafanov D.E. Seasonality of infant mortality in Barnaul in the second half of the 19th - early 20th centuries (based on materials from registers)/ D.E. Sarafanov // News of UrFU. - Series 2. Humanities. – 2020. – T. 22. – № 2 (198). – P. 59-78.

16. Серошевский, В.Л. Якуты. Опыт этнографического исследования [Текст]: монография. – 2-е изд. – М., 1993. – 736 с.

Seroshevskiy V.L. Experience of ethnographic research [Text]: monograph. -2^{nd} edit. -M., 1993. -736 p.

17. Слепцов, С.С. Феномен долгожительства в Якутии — миф или реальность / С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, А.Г. Егорова, З.Н. Алексеева // Якутский медицинский журнал. — 2019. — № 1 (65). — С. 102-104. DOI 10.25789/ YMJ.2019.65.30

Slepsov S.S. The phenomenon of longevity in Yakutia - myth or reality / S.S. Sleptsov, S.S. Sleptsova, A.G. Egorova, Z.N. Alekseeva // YMJ. - 2019. - № 1 (65). - C. 102-104. DOI 10.25789/ YMJ.2019.65.30]

18. Черная, О.В. Причины смертности крестьян репродуктивного возраста в конце XIX – начале XX века (на материалах Южного Зауралья) / О.В. Черная // Омский научный вестник. – 2009. – № 2 (76). – С. 55-59.

Chernaya O.V. Causes of mortality of peasants of reproductive age in the late 19th - early 20th centuries (based on materials from the Southern Trans-Urals) / O.V. Chernaya // Omsk Scientific Bulletin. – 2009. – № 2 (76). – P. 55-59.

19. Шрейбер, С.Е. Медико-санитарное обледование населения Вилюйского и Олекминского округов. – Л.: Изд-во АН СССР, 1931. –

Shreiber S.E. Medical and sanitary examination of the population of the Vilyui and Olekminsky districts. – L.: Publ. AN SSSR, 1931. – 372 p.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова, А.А. Таппахов, М.Е. Андреев

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО COVID-19: ВТОРАЯ ВОЛНА

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.17 УДК 616.92:616:93:578.834.1

Проведен анализ распространенности, заболеваемости, смертности и летальности от COVID-19 за период с 1 сентября 2020 г. по 4 января 2021 г. Выявлено, что в анализируемый период (18 недель) значительно выросли показатели распространенности и заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Самая высокая распространенность COVID-19 зарегистрирована в США, Испании, Франции. Китай и Таиланд отличаются самыми низкими уровнями распространенности и заболеваемости новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиология, распространенность, заболеваемость, смертность, летальность.

The analysis of prevalence, morbidity, mortality and lethality from COVID-19 for the period from September 1, 2020 to January 4, 2021 was carried out. According to the data obtained, during the analyzed period (18 weeks), the prevalence and incidence rates of new coronavirus infection increased significantly. The highest prevalence of COVID-19 has been registered in the USA, Spain, France. The lowest prevalence and incidence rates for new coronavirus infection have been revealed in China and Thailand.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, epidemiology, prevalence, morbidity, mortality, lethality.

Введение. 31 декабря 2019 г. власти Китая проинформировали Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о вспышке неизвестной пневмонии. Пандемия новой коронавирусной инфекции началась с обнаружения по состоянию на 31 декабря 2019 г. в больницах Ухани (провинция Хубэй, Китай) группы случаев идиопатической пневмонии [3, 4]. Коронавирус 2019 (COVID-19) как инфекционное вирусное заболевание распространилось по всему миру, что привело к продолжающейся пандемии [9, 13]. По состоянию на 04.01.2021 г. общее количество зараженных COVID-19 по всему миру составило 83 934 188, а умерших - 1 840 028 чел. [15-23].

Предполагалось, что заболевание будет иметь цикличность в своем течении на протяжении неопределенного времени. По прогнозам эпидемиологов, начало второй волны должно охватить осенние месяцы [2, 6, 7]. Повторное нарастание числа больных с новой коронавирусной инфекцией связывали с отсутствием так называемого коллективного иммунитета и ослабле-

Якутский науч. центр комплексн. медицин. проблем: ПОПОВА Татьяна Егоровна – д.м.н., зам. директора, tata2504@ yandex.ru, POMAHOBA Анна Николаевна – д.м.н., директор, ТИХОНОВА Ольга Гаврильевна – ученый секретарь; ТАП-ПАХОВ Алексей Алексеевич - к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. УНЛ нейропсихофизиологич. исслед. Клиники СВФУ; с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП; АНДРЕЕВ Мичил Егорович - н.с. УНЛ Клиники СВФУ; с.н.с. ЦНДЗ ЯНЦ КМП.

нием противоэпидемических мероприятий [8, 12]. С ноября 2020 г. началась вакцинация населения, в первую очередь людей из групп риска, что должно повлиять на темпы распространения инфекции в дальнейшем через увеличение прослойки населения со стойким иммунитетом [5, 10].

В предыдущей статье [1] нами был проведен анализ динамики распространения COVID-19 в Республике Саха (Якутия) в сравнении с другими регионами РФ и рядом зарубежных стран с начала пандемии до 31.07.2020 г. Самая высокая распространенность новой коронавирусной инфекции была тогда зарегистрирована в США - 1433,8, в Бразилии -1227,7, в Испании – 712,3, затем идет Россия с показателем 572.4 случая на 100 тыс. населения. На основе анализа скорости распространения инфекции были выделены три зоны. «Красная» зона включает страны, где распространенность новой коронавирусной инфекции на 100 тыс. населения более 100 случаев и высокие ее темпы (США и Бразилия). В «желтую» зону отнесены те страны, в которых распространенность варьирует в пределах 30-100 случаев: Испания, Россия, Великобритания, Италия и Франция. В «зеленую» зону вошли страны с распространенностью заболевания менее 30 случаев и наиболее благоприятными ее темпами: Китай, Норвегия и Финляндия. Поскольку пандемия продолжается, мы решили продолжить анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19 в период второй волны в тех же странах, которые были включены в предыдущее исследование.

Цель работы: анализ динамики распространения COVID-19 во время второй волны в Республике Саха (Якутия) в сравнении с другими регионами РФ и рядом зарубежных стран.

Задачи:

- Рассчитать темпы роста распространения COVID-19 в разных регионах во время второй волны.
- Провести сравнительный анализ распространения COVID-19 во время первой и второй волны.
- Сравнить показатели смертности и летальности в первую и вторую волну новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Эпидемиологические данные SARS-CoV-2 были получены с помошью онлайн-платформы, собирающей данные от государственных учреждений в период с 1 сентября 2020 г. по 4 января 2021 г., охват составил 18 недель [15-23]. В исследование включены страны, по которым ранее был проведен анализ: Китай, США, Испания, Италия, Франция, Германия, Великобритания, Россия, Бразилия, Норвегия, Финляндия, Таиланд. Для РФ проведено сравнение данных по Москве, Санкт-Петербургу и Республике Саха (Якутия). Нами проанализированы следующие показатели: число подтвержденных случаев, новые случаи COVID-19 за 18 недель, смертность в расчете на 100 тыс. населения, летальность (%) за время наблюдения по состоянию на 04.01.2021 г.

Результаты и обсуждение. Анализ общего числа заболевших по сравниваемым странам в динамике в пересчете на 100 тыс. населения (распространенность) за 18 недель наблюдения (конечная дата 04.01.2021 г.) показал, что самая высокая распространенность новой коронавирусной инфекции зарегистрирована в США - 6342,8, затем в Испании - 4210, во Франции - 4162,6, на четвертом месте Великобритания - 4062, на пятом месте Италия – 3593,1 случаев на 100 тыс. населения (рис. 1). Самый низкий показатель распространенности COVID-19 сохраняется в Китае - 6,9 случая на 100 тыс. населения. По сравнению с предыдущим анализом изменилась структура стран-лидеров по числу подтвержденных случаев COVID-19: значительно возросло число заболевших в странах Европы, таких как Испания, Франция, Великобритания. В целом отмечается повсеместный экспоненциальный рост числа больных COVID-19.

новых случаев - до 606. В «желтой» зоне (показатели еженедельной заболеваемости колеблются от 40 до 90 случаев) находится Норвегия. В «зеленой» зоне по-прежнему остались Китай, Таиланд, где еженедельная заболеваемость крайне низкая. На первом месте по заболеваемости находятся Великобритания, затем США, Италия.

Как видно из представленных данных, во второй волне COVID-19 мы отмечаем значимый рост как общего числа подтвержденных случаев, так и новых случаев. Такой рост заболеваемости к началу ноября можно объяснить массовыми скоплениями населения, протестующего против карантинных мероприятий, в конце октября в большинстве европейских стран. В США также проходили массовые бес-

100 тыс. населения. Самый низкий показатель смертности оказался в Китае и Таиланде, составив 0,004 и 0,003 соответственно. Следует сказать, что по сравнению с показателями смертности первой волны отмечается двукратное увеличение показателя в Италии (с 27,5 до 55 на 100 тыс. населения), в 2,8 раза в Германии (с 8,9 до 25,2), в 2,75 раза в России (с 8,9 до 24,5). Летальность в странах, включенных в исследование, колебалась от 0,02 до 1,5%, то есть отмечается снижение этого показателя во время второй волны. Самая низкая летальность в Таиланде - 0,02 %. На первом месте по летальности находится Италия (1,5%), на втором – Германия (1,2), на третьем Великобритания и Россия (1.1%).

За анализируемый период в Республике Саха (Якутия) распространен-

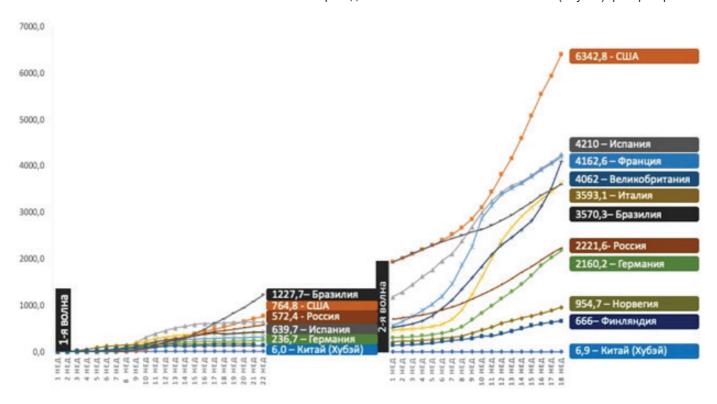


Рис. 1. Число подтвержденных случаев COVID-19 (на 100 тыс. населения) в сравниваемых странах (в первую и вторую волну)

Новые случаи коронавирусной инфекции нами также были рассчитаны на 100 тыс. населения понедельно (рис. 2). В «красную» зону по результатам анализа (более 100 случаев) вошли: Великобритания, США, Италия, Франция, Германия, Россия, Бразилия, где идет неуклонный рост числа заболевших и самые высокие показатели по распространенности, тенденции к снижению заболеваемости не отмечены. Во Франции на 10-й неделе отмечалось резкое увеличение числа

порядки в связи с выборами президента страны. Китай и Таиланд отличаются самыми низкими уровнями распространенности и заболеваемости по новой коронавирусной инфекции.

Мы рассчитали показатели смертности и летальности в сравниваемых регионах, взяв в расчет общее число умерших за 18 недель наблюдения по состоянию на 04.01.2021 (рис. 3). Самый высокий показатель смертности в Италии – 55, затем идут США – 43,8 и Великобритания с показателем 42,8 на

ность COVID-19 к 18-й неделе достигла 2774,9, а заболеваемость –101,3 на 100 тыс. населения. При сравнении с эпидемиологической ситуацией в России показатели и распространенности, и заболеваемости в РС(Я) сопоставимы. В России на первом месте по показателям распространенности и заболеваемости COVID-19 находятся Москва и Санкт-Петербург. Начиная с 13-й недели Санкт-Петербург опередил Москву по анализируемым показателям (рис. 4).

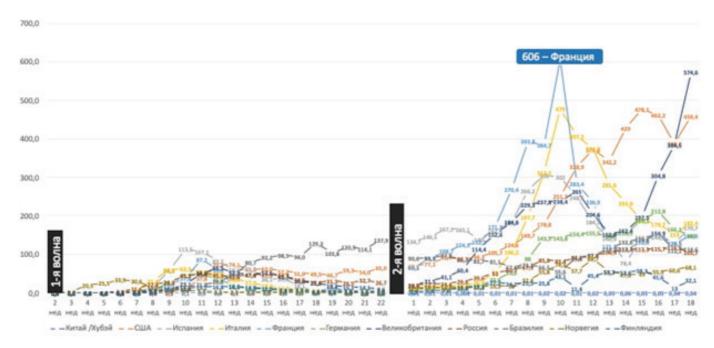


Рис. 2. Новые случаи COVID-19 (на 100 тыс. населения) на протяжении 18 недель (01.09.2020 по 04.01.2021) в сравниваемых странах

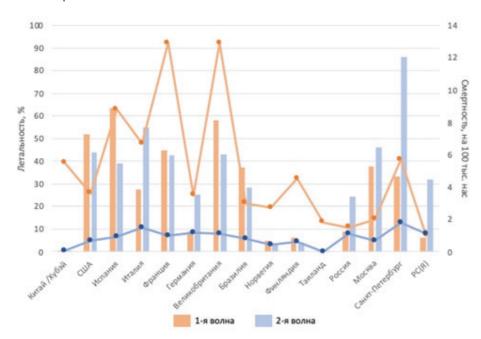


Рис. 3. Показатели летальности и смертности от COVID-19: линии — летальность, %, столбы — смертность на 100 тыс. населения

Заключение. Проведенный анализ распространенности и заболеваемости новой коронавирусной инфекцией на протяжении первой и второй волны продемонстрировал, что значимый рост числа больных COVID-19 зарегистрирован в осенне-зимний период, который соответствует сезонному росту респираторных инфекций. Обращает на себя внимание снижение показателей смертности в анализируемых странах в целом, что отмечалось на фоне общего роста числа заболевших. Хотя в трех странах (Италия, Германия, Россия) смертность в пересчете на 100 тыс. населения возросла. А вот летальность снизилась везде. самый высокий показатель отмечался в Италии (1,5%), в то время как в первую волну он был в Великобритании (12,9%). Это говорит о том, что, несмотря на повсеместный рост числа больных COVID-19, система здравоохранения с момента начала пандемии научилась справляться с самыми тяжелыми последствиями заболевания.

На увеличение количества больных в странах Европы и США, по всей вероятности, значительно повлияли такие факторы, как массовые протесты населения против карантинных мероприятий и отказ соблюдать их. Еще одна из возможных причин роста заболеваемости COVID-19 - это новый вариант коронавируса-19, который был обнаружен в Великобритании, где на данный момент правительство Лондона ввело карантин с ограничениями на международные передвижения. Новый вариант вируса уже заразил 1/4, а в декабре 2020 г. - 2/3 из общего числа случаев в Великобритании. Предполагается, что скорость распространения британского варианта может превышать 70% случаев по сравнению с нормальным вирусом SARS-CoV-2 [11].

Как продемонстрировал опыт Китая в борьбе с эпидемией COVID-19, первостепенную роль играет правильная модель противоэпидемических мероприятий, которая включает в себя такие принципы, как адаптивное управление, культура соблюдения моральных норм, надежное сотрудничество правительства и населения, в том числе посредством средств массовой информации. Как подчеркивают авторы, культура соблюдения моральных норм населением является ключевым фактором успеха в борьбе с COVID-19 [14].

Начало вакцинации населения предполагает формирование коллективного иммунитета, что должно внести коррективы в процесс пандемии. В

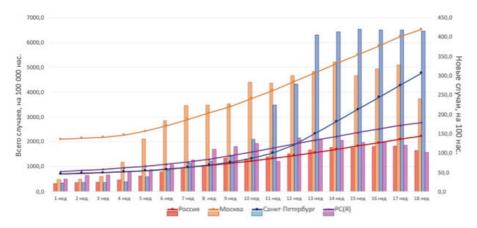


Рис. 4. Число подтвержденных и новых случаев COVID-19 в РС (Я) и России (на 100 тыс. населения) по состоянию на 04.01.2021

связи с этим в перспективе интересно будет провести анализ распространенности и заболеваемости COVID-19 после массовой вакцинации населения.

Литература

1. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19 / Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – 3 (71). – С. 63-37.

Analysis of the epidemiological situation for COVID-19 / T.E. Popova, O.G. Tikhonova, A.N. Romanova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2020. – 3 (71). – C. 63-37. (in Russ). DOI 10.25789/YMJ.2020.71.17

- 2. Ali I. COVID-19: Are We Ready for the Second Wave? / I. Ali // Disaster Med. Public. Health Prep. 2020. –14(5). P. e16-e18. DOI: 10.1017/dmp.2020.149.
- 3. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.]. // N. Engl. J. Med. 2020. 382. P. 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- 4. Anovel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden, G.F. Gao // Lancet. 2020. 395 (10223). P.

470-473. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

- 5. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19 / O. Sharma, A.A. Sultan, H. Ding, C.R. Triggle // Front. Immunol. 2020. –11. P.585354. DOI: 10.3389/fimmu.2020.585354.
- 6. Cacciapaglia G, Cot C, Sannino F. Second wave COVID-19 pandemics in Europe: a temporal playbook / G. Cacciapaglia, C. Cot, F. Sannino // Sci. Rep. 2020. 10(1). P. 15514. DOI: 10.1038/s41598-020-72611-5.
- 7. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second COVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study / J. Panovska-Griffiths, C.C. Kerr, R.M. Stuart [et al.] // Lancet Child. Adolesc. Health. 2020. 4(11). P. 817-827. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30250-9.
- 8. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment / K. Leung, J.T. Wu, D. Liu, G.M. Leung // Lancet. 2020. 395(10233). P.1382-1393. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30746-7. Epub 2020 Apr 8.PMID: 32277878
 - 9. Genomic characterisation and epidemi-

ology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J.Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – 395. – P. 565–74. DOI: https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30251-8.

- 10. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia Denis / Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, O.V. Zubkova [et al.] // The Lancet. 2020. 396 (10255). P887-897. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736/20)31866-3
- 11. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. / P. Conti, A. Caraffa, C.E. Gallenga [et al.] // Biol. Regul. Homeost. Agents. 2020. –35(1). doi: 10.23812/21-3-E.
- 12. The Evolution of Covid-19 in Italy after the Spring of 2020: An Unpredicted Summer Respite Followed by a Second Wave / G. De Natale, L. De Natale, C. Troise [et al.] // Int J. Environ. Res. Public. Health. 2020 17(23. P. 8708. DOI: 10.3390/ijerph17238708.
- 13. 1,000,000 cases of COVID-19 outside of China: The date predicted by a simple heuristic / W.W. Koczkodaj , M.A. Mansournia , W. Pedrycz [et al.] // Glob Epidemiol. 2020. 23. P. 100023. DOI: 10.1016/j.gloepi.2020.100023
- 14. Wang L., Yan B., Boasson V. A national fight against COVID-19: lessons and experiences from China / L.Wang, B. Yan, V. Boasson // Aust. N. Z. J. Public. Health. 2020. 44(6). P. 502–507. https://doi.org/10.1111/1753-6405.13042
- 15. https://covid19.who.int/region/amro/country/us
- https://covid19.who.int/region/euro/ country/it
- 17. https://covid19.who.int/region/wpro/country/cn
 - 18. https://ncov.blog/countries/us/
 - 19. https://planetcalc.ru/8657/
- 20. https://www.poisknews.ru/koronavirus/proczent-smertnosti-ot-koronavirusa-po-stranam-s-grafikami/
- 21. https://news.mail.ru/coronavirus/stat/world/
- 22. https://www.worldometers.info/coronavirus/country/italy/
 - 23. https://zona.media/coronagraph

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.18 УДК 616-036.22:616.1:578.834.1

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: СОФРОНОВА Саргылана Ивановна — к.м.н., гл.н.с. - руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, КИРИЛЛИНА Мария Петровна — к.б.н., в.н.с. — руковод. лаб., kirillinamp@mail.ru, НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович — к.б.н., гл.н.с. - руковод. отдела, Nikolaev1126@mail.ru, РОМАНОВА Анна Николаевна — д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru, КОНОНОВА Ирина Васильевна — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9243-6623, irinakon.07@mail.ru.

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Представлен обзор литературных данных об эпидемиологических и клинических аспектах сердечно-сосудистых заболеваний при новой коронавирусной инфекции. Результаты исследований многих авторов показывают, что тропизм новой коронавирусной инфекции к сердечно-сосудистой системе проявляется через рецепторы ACE2, иммунное, цитокиновое воспаление, повышение коагуляционной активности и т.д. Эти патофизиологические характеристики особенно проявляются при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, приводя к декомпенсации имеющейся патологии и нередко к летальному исходу. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания являются опасным фактором риска развития фатальных последствий при текущей пандемической ситуации.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, ACE2, артериальная гипертензия, миокардит, аритмия.



A review of the literature data on the epidemiological and clinical aspects of cardiovascular diseases in the new coronavirus infection is presented. Summarizing the results of studies by many authors, we state that the tropism of the new coronavirus infection to the cardiovascular system is manifested through ACE2 receptors, immune, cytokine inflammation, increased coagulation activity. These pathophysiological characteristics are especially manifested in concomitant cardiovascular pathology, leading to decompensation of the existing pathology and often death. Thus, cardiovascular disease is a dangerous risk factor for the development of fatal consequences in the current pandemic situation.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, cardiovascular disease, ACE2, arterial hypertension, myocarditis, arrhythmia.

Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) впервые зарегистрирована в декабре 2019 г. в г. Ухань провинции Хубэй Китая. Данная вирусная инфекция быстро распространилась по всему миру с угрожающими темпами. Для вируса SARS-CoV-2 характерны высокая вирулентность и летальность. Всемирная организация здравоохранения в марте 2020 г. объявила COVID-19 пандемией. По данным ВОЗ. на 15 февраля 2021 г. по всему миру зарегистрировано 108,2 млн подтвержденных случаев, более 2,3 млн смертей от COVID-19 [32]. В России, по оперативным данным, на 15 февраля 2021 г. зарегистрировано более 4 млн случаев, около 82 тыс. смертей.

Клиническая картина типичного течения новой коронавирусной инфекции характеризовалась следующим образом. Инкубационный период болезни длился от 3 до 7 дней. Наиболее распространенными симптомами болезни у больных COVID-19 были высокая температура (91,7%), кашель (75,0%), усталость (75,0%) и диарея (39,6%), а наиболее распространенной сопутствующей патологией - гипертония (30,0%) и сахарный диабет (12,1%) [54]. 80% пациентов переносили болезнь в легкой и бессимптомной форме, 15% - в тяжелой и 5% - критической, требующей интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких [36]. Одним из главных диагностических признаков новой коронавирусной инфекции являлась развивающаяся пневмония с характерными изменениями легочной ткани в виде уплотнения по типу «матового стекла» на компьютерной томографии грудной клетки.

В ретроспективном исследовании, проведенном Navaratnam AV et al. [2] за период с 1 марта по 31 мая 2020 г., из 91 541 взрослого пациента, находившегося на стационарном лечении в Англии, 30,8% умерли в стационаре, причем наибольший процент пришелся на начало марта 2020 г. - 52,2% - и до 16,8% на конец мая 2020 г. Наиболее подвержены госпитальной смертности пациенты пожилого возраста, мужчины, азиатской или смешанной этнической принадлежности. Соотношение пациентов по расовой принадлежности (европеоиды, азиаты, негроиды) составляло 13,0:1,4:1,0. Азиатская этническая принадлежность была связана с более высокими шансами смерти, хотя это различалось между южноазиатской этнической принадлежностью (ОШ-1,246; 95% ДИ 1,152-1,48; n = 5117) и другой азиатской этнической принадлежностью (ОШ-1,108; 95% ДИ 0,973-1,262; n = 2000). Более высокая госпитальная смертность лиц азиатского или смешанного этнического происхождения требует более детального дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что это заболевание в основном характеризуется поражением респираторной системы, растет число свидетельств об увеличении количества пациентов COVID-19 с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, что обусловило более высокую смертность среди пациентов с COVID-19.

При исследовании смертельных случаев от COVID-19 по возрастным категориям (54 года и младше, от 55 до 64 лет и 65 лет и старше) в течение 6 недель по состоянию на 12 апреля 2020 г. в 16 странах, включая Австрию, Бельгию, Бразилию, Канаду, Китай, Францию, Германию, Индию, Иран, Израиль, Италию, Нидерланды, Португалию, Россию, Южную Корею, Испанию, Швецию, Швейцарию, Турцию, Соединенное Королевство и США, было зарегистрировано 178 568 случаев смерти от COVID-19 при общей численности населения около 2,4 млрд чел. [50]. По сравнению с больными моложе 55 лет уровень смертности больных старше 55 лет был выше в 8,1 раза, а в возрасте 65 лет и старше - в 62 раза. У мужчин смертность на 77 % больше по сравнению с женщинами. Наибольшее количество смертей от COVID-19 в неделю было зарегистрировано в США, далее следуют несколько западноевропейских стран, за ними следовали Канада и Бразилия, а затем Германия и Австрия. В Китае и Южной Корее были самые низкие показатели смертности от COVID-19 среди стран в выборке. Сопутствующие заболевания, такие как АГ, сахарный диабет и ожирение, связаны с более высокой смертностью от COVID-19 [21]. Поскольку число коморбидных состояний увеличивается с возрастом, это логически объясняет повышенную смертность у пожилых пациентов. Хотя смертность от болезней выше у пожилых людей и при других состояниях, таких как сердечно-сосудистые заболевания. изменения, связанные со сниженным иммунитетом, что может объяснить повышенную подверженность инфекции и высокую смертность из-за новой коронавирусной инфекции у пожилых

Большинство публикаций о течении и клинических исходах при COVID-19 касаются пациентов среднего и пожилого возраста. Однако ввиду быстрого распространения вируса SARS-CoV-2, в том числе среди молодых пациентов, важно отметить течение заболевания и риск неблагоприятных событий и смерти в данной возрастной группе. В исследовании Cunningham JW. et al. [13] за период с 01.04. по 30.06.2020 г. в 419 больниц США были госпитализированы с COVID-19 3222 пациента в возрасте от 18 до 34 лет, средний возраст которых составил 28,3±4,4 года, 57% были представителями негроидной расы и латиноамериканцами. В исследуемой группе была широко распространена коморбидная патология: ожирение (36,8%), артериальная гипертензия (16,1%), сахарный диабет (18,2%). Летальность составила 2,7%, что ниже, чем в более старшей возрастной группе, но вдвое выше смертности молодых пациентов с острым инфарктом миокарда без COVID-19. Пациенты с множественными факторами риска (ожирение, артериальная гипертензия и/или сахарный диабет) характеризовались сопоставимым риском неблагоприятных исходов пациентов с COVID-19 в возрастной группе 35-64 года без перечисленных сердечно-сосудистых факторов риска.

Учитывая рост заболеваемости COVID-19, результаты исследования подчеркивают важность мер профилактики COVID-19 во всех возрастных группах. Высокая распространенность коморбидной патологии и ассоциированное увеличение смертности даже в подгруппе молодых пациентов с COVID-19 определяют необходимость популяризации здорового образа жизни и коррекции модифицируемых факторов риска, таких как артериальная гипертензия и ожирение.

Ранее предшествовавшие вспышки коронавирусной инфекции, такие

как тяжелый респираторный синдром (SARS) и респираторный синдром Ближнего Востока (MERS), имели осложнения со стороны сердечно-сосудистой патологии, а также сопутствующую патологию со стороны сердечнососудистой системы [14,57]. Наиболее частые осложнения отмечались в виде гипотонии, миокардитов, аритмии и внезапной сердечной смерти [49,52]. Новая коронавирусная инфекция также имеет схожие осложнения со стороны ССС.

В Китае был проведен крупный ретроспективный анализ 72314 историй болезни пациентов, из которых у 44672 (61,8%) подтверждены случаи COVID-19: у 16186 (22,4%) предполагаемые и v 889 (1.2%) бессимптомные [15]. Среди подтвержденных случаев 12,8% имели гипертонию, 5,3% - диабет и 4,2% - сердечно-сосудистые заболевания [15]. Интересен тот факт, что эти цифры ниже, чем распространенность факторов риска сердечнососудистых заболеваний в типичной китайской популяции, но важно упомянуть, что они не стандартизированы по возрасту, и в 53% случаев отсутствовали данные о сопутствующих заболеваниях [56].

Исследование 5700 пациентов с COVID-19 из Нью-Йорка, Лонг-Айленда и округа Вестчестер (США) показало, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были: АГ - 56,6%, ожирение - 41,7, диабет - 33,8, ишемическая болезнь сердца - 11,1 и застойная сердечная недостаточность - 6,9% [35]. Для сравнения: по данным Центра контроля и профилактики заболеваний в США, в 2017 г. распространенность гипертонии, ожирения и диабета составляли 45, 42,4 и 10,5% соответственно [7-9].

В раннем ретроспективном анализе 138 пациентов в Ухане, Китай, примерно 50% пациентов с инфекцией COVID-19 имели одну или несколько сопутствующих заболеваний. Более того, у пациентов, поступивших с тяжелым течением COVID-19, эта доля достигала 72% [48]. Остается неясным, являются ли диабет, гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания причинно связаны или связаны из-за возраста. Однако важно отметить тот факт, что пациенты, у которых заболевание протекает в тяжелой форме, с большой вероятностью сопряжены с сопутствующей патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания.

В исследовании Li S. et al. у пациентов с тяжелым течением заболевания отмечалась высокая экспрессия вос-

палительных цитокинов (ИЛ-2. ИЛ-7. ИЛ-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A и ФНО-α), так называемый «синдром высвобождения цитокинов» или «цитокиновый шторм» [29]. Многие исследователи утверждают, что биомаркером тяжелого течения болезни, высокой летальности при COVID-19 является уровень сывороточного интерлейкина-6 [12,18,31,44,47]. В проведенном метаанализе [45] ИЛ-6 и ИЛ-10 явились биомаркером тяжелого течения и смертности от COVID-19 в исследовании, включавшем 6212 пациентов, были значительно повышены у тяжелых больных по сравнению с нетяжелыми (ОШ - 18,63, 95% ДИ 10,91 - 26.35, Р <0,00001; ОШ - 2,61, 95% ДИ 2.00-2.32. Р < 0.00001 соответственно). также выше у пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими (ОШ - 57,82, 95% ДИ 10,04 -105,59, р=0,02; ОШ - 4,94, 95% ДИ 3,89 - 6,00, р<0,00001 соответственно).

У пациентов с имеющейся сердечной недостаточностью отмечалась повышенная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (АСЕ2) как на уровне мРНК, так и на уровне белка, вызывая дисфункцию эндотелиальных клеток капилляров, тем самым поражая мелкие сосуды. Это означает, что при заражении вирусом SARS-CoV-2 у этих пациентов имеется более высокий риск сердечного приступа и тяжелого состояния. Результаты этого исследования объясняют высокий уровень тяжелых случаев среди пациентов с COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]. Исследование PURE [41], которое включило 10753 участника из 14 стран 5 континентов мира, где проводилось исследование влияния уровня АСЕ2 на риск смерти от ССЗ, показало увеличение случаев сердечной недостаточности (ОШ -1,27; 95% ДИ 1,10-1,46), инфаркта миокарда (ОШ - 1,23; 95% ДИ 1,13-1,33), инсульта (ОШ - 1,21; 95% ДИ 1,10-1,32) и СД (ОШ - 1,44; 95% ДИ 1,36-1,52). На эти результаты не повлияли пол, возраст, национальная принадлежность и традиционные факторы риска. По сравнению с другими факторами риска, такими как курение, АГ, диабет, дислипидемия, ожирение, уровень ACE2 явился наиболее информативным предиктором смерти от сердечной недостаточности, инсульта и инфаркта миокарда. Таким образом, повышенная концентрация АСЕ2 тесно связана с риском смерти, сердечно-сосудистых осложнений и диабета. Также отмечено, что уровни АСЕ2 были выше у мужчин, пожилых людей, людей, которые курили в анамнезе, страдали диабетом, имели более высокий ИМТ, повышенное кровяное давление и более высокие концентрации липидов крови.

В исследовании Shi S. et al. [39] из 416 пациентов 57 имели летальный исход. Среди умерших повреждения сердца составили 19,7%, ИБС - 10,6, сердечная недостаточность - 4,1, цереброваскулярные заболевания - 5,3%.

Отмечено, что более 7% заболевших имеют осложнения со стороны сердца в виде повреждений миокарда [24,51]. Проявления со стороны сердца у пациентов с COVID-19 включали инфаркт миокарда (ИМ), нарушения ритма сердца, остановку сердца, сердечную недостаточность и нарушение свертываемости крови. Поражение сердца у пациентов с COVID-19 обусловлено как прямым повреждением клеток миокарда, опосредованным рецепторами АСЕ2, как предполагают некоторые исследования, так и системным воспалением, вызывающим непрямое повреждение миоцитов [16]. Риск заболеваемости и смертности от COVID-19 выше у пациентов с СС3. Повышение АСЕ2 и в ответ повышение ангиотензина II, связанного с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, являются ключевыми механизмами развития АГ, атеросклероза и сердечной недостаточности [5,17]. В исследовании 187 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, у 35% в анамнезе имелась сердечно-сосудистая патология. Показатель смертности от COVID-19 был выше на 10,5% у больных, имеющих сопутствующую патологию со стороны ССС, а с сердечной недостаточностью - на 52%. У пациентов с ССЗ выявлялся повышенный кардиомаркер тропонин Т - до 55% [40].

Повреждение миокарда неишемического генеза может проявляться в виде миокардита, кардиомиопатии. Острое повреждение миокарда может сопровождаться повышением уровней лактата и других воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок, прокальцитонин, сердечные ферменты, такие как тропонин I, тропонин Т и N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа (NT-proBNP). Уровни проВNР и BNР обычно повышаются при миокардите из-за острого повреждения миокарда и возможной дилатации желудочков [20,25,37,53]. Хотя отрицательный результат тропонина не исключает миокардит, особенно для атипичных форм или для пациентов в хронической фазе. У пациентов с COVID-19 уровень сердечных тропонинов и NT-proBNP может повы-



шаться вследствие стресса миокарда, возможного осложнения тяжелого респираторного заболевания, указывающего на неблагоприятное течение [22]. Но нельзя исключать развитие инфаркта миокарда I типа вследствие разрыва, тромбоза атеросклеротической бляшки как следствие гиперкоагуляции. Особенно следует учитывать сопутствующую ИБС в анамнезе. Для этого необходимо проведение селективной коронарной ангиографии этим пациентам. Также не исключается развитие ишемии миокарда вследствие сепсиса, приводящего к повышенной потребности миокарда в кислороде [11]. Ишемия миокарда в таком случае может усугубиться развитием инфаркта миокарда II типа.

Считается, что патофизиология миокардита связана с прямым повреждающим воздействием вируса на миокард и повреждением вследствие иммунной реакции организма человека, обусловленного цитокиновым штормом [28]. Цитокиновый шторм вызывает активацию Т-лимфоцитов и дальнейшее высвобождение воспалительных цитокинов, которые стимулируют большее количество Т-лимфоцитов, что приводит к положительной обратной связи иммунной активации и повреждению миокарда. Считается, что чувствительность Т-лимфоцитов к кардиомиоцитам возникает в результате взаимодействия между продуцируемым сердцем фактором роста гепатоцитов (HGF) и рецептором HGF на наивных Т-лимфоцитах (c-Met) [27].

Клиническая картина миокардита SARS-CoV-2 варьируется в зависимости от тяжести. Некоторые пациенты могут иметь относительно легкие симптомы, такие как усталость и одышка [20,25], тогда как у других могут быть боли или стеснение в груди при нагрузке [37,53]. Состояние многих пациентов при ухудшении состояния проявляется симптомами тахикардии и острой сердечной недостаточности вплоть до кардиогенного шока [20,25,53]. Легкие случаи миокардита чаще остаются неопределенными. Проявления могут быть выражены на электрокардиограмме (ЭКГ) и как повышение кардиомаркеров (тропонины I и T). При миокардите может наблюдаться подъем или депрессия сегмента ST, как при перикардите, тем не менее, эти данные не являются чувствительными при обнаружении болезни, и их отсутствие не является исключением [6]. При миокардите могут также наблюдаться другие изменения ЭКГ, в том числе впервые возникшая блокада ножек пучка

Гиса. удлинение интервала QT. желудочковая экстрасистолия и брадиаритмия с развитием атриовентрикулярной блокады, псевдоинфаркт. Для более точной диагностики миокардита используются методы визуализации, такие как эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) сердца с усиленным контрастированием, исключающие поражения коронарных артерий, поскольку многие пациенты имеют сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. ЭхоКГ легче развернуть в условиях ограничения времени, этот метод портативен, доступен, прост для быстрой дезинфекции и мониторинга. Признаками миокардита на ЭхоКГ могут являться увеличение толщины стенки, дилатация камер сердца и выпот в перикард на фоне систолической дисфункции желудочков [26]. Более информативными методами являются МРТ и КТ сердца с усиленным контрастированием, позволяющие дифференцировать от другой патологии со стороны сердца. Но данные методы требуют более тщательной глубокой дезинфекции после использования, учитывая высокую заразность новой коронавирусной инфекции. Для окончательной диагностики некоторые исследователи рекомендуют эндомиокардиальную биопсию [6,26]. Сложности в проведении данного исследования заключаются в отсутствии должного опыта, получении ложноотрицательных результатов. Образцы биопсии должны быть подиммуногистохимическому вергнуты исследованию на воспалительные изменения и выделению РНК/ДНК для проверки наличия вирусных геномов [55]. Этот метод предполагает определение биомаркеров для разработки диагностического теста на миокардит SARS-CoV-2.

Механизм нарушений ритма сердца до сих пор не выяснен и остается спорным, хотя проявления аритмии - тоже не редкость. Аритмия явилась одной из возможных клинических характеристик со стороны сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19. В одном обсервационном обследовании в провинции Хубэй Китая среди клинических проявлений у 137 пациентов с COVID-19 наблюдалось учащенное сердцебиение (7.3%) [30]. Wang D. et al. [48] в своем исследовании сообщили, что у 16,7% из 138 больных регистрировались аритмии, проявлявшиеся в тяжелых случаях болезни, характеризовались в виде пароксизмов фибрилляции предсердий. Природа развития аритмии остается не изученной, реальные цифры неизвестны ввиду малой выборки. Возможно, аритмии явились следствием электролитного дисбаланса или возникновения ранее существовавших аритмий, или как следствие развития миокардита. Peretto G. et al. сообщили, что у 78,7% пациентов с миокардитом имелись желудочковые аритмии, которые зависели от стадии повреждения миокарда. Мономорфная желудочковая тахикардия и регулярные желудочковые нарушения ритма чаще встречались у пациентов с излеченным, чем с острым миокардитом [33]. Патофизиология аритмий включает, кроме прямого повреждения кардиомиоцитов, возможное инфицирование перицитов, вызывающее ишемию миокарда в результате многососудистого поражения [10,34]. Не исключается влияние провоспалительных цитокинов на возникновение аритмий.

Исследование Arentz M. et al. показало, что 67% пациентов с COVID-19 в критическом состоянии нуждались в вазопрессорах, а у 33% развилась кардиомиопатия [3]. В данном исследовании не исключается кардиомиопатия, связанная с сепсисом, характеризующаяся обратимой дисфункцией миокарда. В ранее проведенных исследованиях показано, что поражение миокарда возникает из-за повышенной выработки оксида азота, который подавляет реакцию кардиомиоцитов на кальций и β1-адренорецепторы [38]. Основными признаками кардиомиопатии, связанной с сепсисом, явились дилатация левого желудочка, нарушение фракции выброса и наступление выздоровления через 7-10 дней. Трудности вызывает дифференциальная диагностика кардиомиопатии, вызванной стрессом, кардиомиопатии, вызванной сепсисом, и острого коронарного синдрома.

Новая коронавирусная инфекция с сопутствующей патологией со стороны ССС также может осложняться сердечной недостаточностью. В исследовании, выполненном в Израиле и включавшем 100 пациентов с COVID-19, средний возраст которых составил 66 лет, в 90% случаев фракция выброса была сохранной, а наиболее частыми патологическими находками были дилатация правого желудочка (39%) и диастолическая дисфункция левого желудочка (16%) [42]. Похожие результаты получены в Нью-Йорке в исследовании 105 пациентов схожего возраста [4].

Анализ лечения новой коронавирус-

ной инфекции и сопряженных сердечно-сосудистых заболеваний не является целью данного литературного обзора. Вакцинопрофилактика стоит во главе угла для остановки распространения данной вирусной инфекции по всему миру. Учитывая, что появились новые варианты SARS-CoV-2 501Y.V1 (В.1.1.7) в Великобритании [46] и 501Y. V2 (В.1.351) в Южной Африке [43], конец пандемии возможен только тогда, когда вакцины, эффективные против циркулирующих вариантов, будут равномерно распределены по всему миру.

Заключение. В заключение констатируем о тропизме новой коронавирусной инфекции к сердечно-сосудистой системе, оказывая влияние через рецепторы АСЕ2, иммунное, цитокиновое воспаление, повышение коагуляционной активности и т.д. Эти патофизиологические характеристики особенно проявляются при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, приводя к декомпенсации имеющейся патологии и нередко к летальному исходу. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания являются опасным фактором риска развития фатальных последствий при текущей пандемической ситуации.

Пандемия COVID-19 доказала необходимость более тщательного изучения влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую патологию как в период заболевания, так и в отдаленные периоды, а также внесения корректив во многие механизмы патогенеза и клинических особенностей последствий со стороны сердечно-сосудистой системы для дальнейшей разработки новейших рекомендаций по ведению таких пациентов.

Литература

- 1. https://стопкоронавирус.рф
- 2. Annakan V Navaratnam. Patient factors and temporal trends associated with COVID-19 in-hospital mortality in England: an observational study using administrative data/ Annakan V Navaratnam, William K Gray, Jamie Day [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine, Published: February 15, 2021. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30579-8
- 3. Arentz M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State / M, Arentz, E. Yim, L. Klaff // JAMA. 2020;323:1612–1614.
- 4. Argulian E. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection / E. Argulian, K. Sud, B. Vogel [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. Published online. May 15, 2020. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.010
- 5. Bourgonje A.R. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / A.R.Bourgonje, A.E.Abdulle, W. Timens [et al.] // J Pathol.- 2020 Jul; No

- 251(3). P.228-248. doi: 10.1002/path.5471
- 6. Caforio A.L.Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A.L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini // Eur Heart J. 2013;34:2636–2648.
- 7. Center for Disease Control and Prevention. Hypertension statistics and maps.
- https://www.cdc.gov/bloodpressure/statistics_maps.htm
- 8. Center for Disease Control and Prevention. Diabetes data and statistics.
- https://www.cdc.gov/diabetes/data/index.html 9. Center for Disease Control and Prevention. Overweight & obesity - data & statistics.
 - https://www.cdc.gov/obesity/data/index.html
- 10. Chen L. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen, Y. Feng, C. Xiong // Cardiovasc Res. 2020;116(6):1097-1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078
- 11. Clerkin K.J. COVID-19 and cardiovascular disease / K.J. Clerkin, J.A. Fried, J. Raikhelkar // Circulation. 2020;141:1648–1655.
- 12. Coomes E.A. Interleukin-6 in COVID-19: A systemic review and meta-analysis / E.A. Coomes, H. Haghbayan // Rev. Med. Virol. 2020; e2141. DOI: 10.1002/rmv.2141.
- 13. Cunningham J.W. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 / J.W. Cunningham, M. Vaduganathan, B.L. Claggett [et al.] // JAMA Intern Med. 2020. Sep 9. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5313
- 14. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B [et al.] Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B [et al.] // J Am Coll Cardiol 2020;75(18):2352-2371. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031
- 15. Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response CCfDC, Prevention. [The
- epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020:41(2):145-151.
- https://doi.org/10.3760/cma.j.is sn.0254-6450.2020.02.003
- 16. Felix Kwenandar. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review / Felix Kwenandar, Karunia Valeriani Japar, Vika Damay [et al.] // Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Jun 3;29:100557. doi: 10.1016/j.ij-cha.2020.100557
- 17. Gro S. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications / S. Gro, C. Jahn, S. Cushman [et al.] // J Mol Cell Cardiol. 2020 Jul;144:47-53. doi:10.1016/j. yjmcc.2020.04.031
- 18. Henry B.M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B.M. Henry, M.H.C. de Oliveira, S. Benoit [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/ cclm-2020-0369.
- 19. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet 2020; 395: 497–506
- 20. Inciardi R.M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi, L. Lupi, G. Zaccone // JAMA Cardiol. 2020;5:819–824.
 - 21. Imam Z. Older age and comorbidity are

- independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States / Z. Imam, F. Odish, I. Gill [et al.] // J Intern Med. 2020;288(4):469–76. https://doi. org/10.1111/joim.13119.
- 22. Januzzi J.L. Troponin and BNP use in COVID-19 / J.L. Januzzi // Cardiology Magazine. March. 2020;18 https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19
- 23. Kang S.J. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19 / S.L. Kang, S.I. Jung // Infect Chemother. 2020;52(2):154–64.
- 24. Kevin J Clerkin. COVID-19 and Cardio-vascular Disease / Kevin J Clerkin, Justin A Fried, Jayant Raikhelkar [et al.] // Circulation. 2020 May 19;141(20):1648-1655. doi:10.1161/CIRCULA-TIONAHA.120.046941.
- 25. Kim I.C. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient / I.C. Kim, J.Y. Kim, H.A. Kim, S. Han // Eur Heart J. 2020;41:1859.
- 26. Kociol R.D. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association / R.D. Kociol, L.T. Cooper, J.C. Fang // Circulation. 2020: 141:e69–e92.
- 27. Komarowska I. Hepatocyte growth factor receptor c-Met instructs T cell cardiotropism and promotes t cell migration to the heart via autocrine chemokine release / I. Komarowska, D. Coe, G. Wang // Immunity. 2015;42:1087–1099.
- 28. Lee D.W. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndromeBl / D.W. Lee, R. Gardner, D.L. Porter. Blood. 2014;124:188–195.
- 29. Li S. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19 / S. Li, L. Jiang, X. Li [et al.] // JCl Insight. 2020;5(12):138070. Published 2020 Jun 18. doi: 10.1172/jci.insight.138070
- 30. Liu K. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province / K. Liu, Y.Y. Fang, Y. Deng // Chin Med J. 2020;133:1025–1031.
- 31. Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // Lancet. 2020; 395: 565–574.
- 32. Novel Coronavirus (2019-nCoV) global situation reports; World Health Organization. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
- 33. Peretto G. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation / G. Peretto, S. Sala, S. Rizzo // J Am Coll Cardiol. 2020;75:1046–1057.
- 34. Peretto G. Arrhythmias in myocarditis: state of the art / G. Peretto, S. Sala, S. Rizzo // Heart Rhythm. 2019;16:793–801.
- 35. Richardson S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // JAMA 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775
- 36. Rokni M. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS / M. Rokni, V. Ghasemi, Z. Tavakoli // Rev Med Virol. 2020;30(3): e2107. doi:10.1002/rmv.2107
- 37. Sala S. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection / S. Sala, G. Peretto, M. Gramegna // Eur Heart J. 2020;41:1861–1862.
- 38. Sato R. A review of sepsis-induced cardiomyopathy / R. Sato, M. Nasu // J Intensive Care. 2015;3:48.



- 39. Shi S. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / M. Qin, B. Shen [et al.] // JAMA https://doi.org/10.1001/jamacar-Cardiol.2020. dio.2020.0950
- 40. Siddhartha Dan, Mohit Pant, Sushil Kumar Upadhyay. The Case Fatality Rate in COVID-19 Patients With Cardiovascular Disease: Global Health Challenge and Paradigm in the Current Pandemic / Siddhartha Dan, Mohit Pant, Sushil Kumar Upadhyay // Curr Pharmacol Rep. 2020 Sep 15;1-10. doi: 10.1007/s40495-020-00239-0
- 41. Sukrit Narula. Plasma ACE2 and risk of death or cardiometabolic diseases: a case-cohort analysis / Sukrit Narula, Salim Yusuf, Michael Chong [et al.] // The Lancet. 2020; Vol. 396, No. 10256: 968-976. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31964-4
- 42. Szekely Y. The spectrum of cardiac manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-a systematic echocardiographic study / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb [et al.] // Circulation. 2020;142(4):342-353. doi:10.1161/CIRCULATIO-NAHA.120.047971
- 43. Tegally H. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa / H. Tegally, E. Wilkinson, M. Giovanetti [et al.] // MedRxiv. 2020; (published online Dec 22.) (preprint).

https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640 44. Tian W. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / W. Tian, W. Jiang, J. Yao [et al.]

- // J. Med. Virol. 2020; 92 (10):1875-1883. DOI: 10.1002/jmv.26050.
- 45. Udomsinprasert W. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis / W. Udomsinprasert, J. Jittikoon, S. Sangroongruangsri, U. Chaikledkaew // J Clin Immunol. 2021 Jan;41(1):11-22. doi: 10.1007/s10875-020-00899-z.
- 46. Volz E. Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv. 2021; (published online Jan 4.) / E. Volz, S. Mishra, M. Chand [et al.] (preprint). https://doi. org/10.1101/2020.12.30.20249034
- 47. Wan S. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // MedRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.02.10.20021832
- 48. Wang D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. 2020;323:1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
- 49. Xiong T.Y. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications / T.Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast, M. Chen // Eur Heart J 2020;41(19):1798-1800. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231
- 50. Yanez N.D. COVID-19 mortality risk for older men and women / N.D. Yanez, N.S. Weiss, J.A. Romand [et al.] // BMC Public Health 20,

- 1742 (2020). https://doi.org/10.1186/s12889-020-09826-8
- 51. Ying-Ying Zheng. COVID-19 and the cardiovascular system / Ying-Ying Zheng, Yi-Tong Ma, Jin-Ying Zhang, Xiang Xie // Nat Rev Cardiol. 2020 May;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
- 52. Yu C.M. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome /C.M. Yu, R.S. Wong, E.B. Wu [et al.] // Postgrad Med J 2006;82(964):140-4. https://doi.org/10.1136/ pgmj.2005.037515
- 53. Zeng J-H. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights / J-H. Zeng, Y-X. Liu, J. Yuan // Published online April 10. Infection. 2020 doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
- 54. Zhang J.J. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // Allergy. - 2020; 75(7):1730-1741. doi:10.1111/
- 55. Zhang Q. Clinical trial analysis of 2019nCoV therapy registered in China J Med Virol / Q. Zhang, Y. Wang, C. Qi [et al.]. - No 92 (2020), P. 540-545
- 56. Zhao D. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications / D. Zhao, J. Liu, M. Wang [et al.] // Nat Rev Cardiol 2019;16(4):203-212.

https://doi.org/10.1038/s41569-018-0119-4

57. Zheng Y.Y. COVID-19 and the cardiovascular system / Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang, X. Xie // Nat Rev Cardiol 2020;17(5):259-260. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5

С.А. Галкин, А.Г. Пешковская, С.А. Иванова, Н.А. Бохан

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

УДК: 616-06

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.19

Проведена оценка изменений уровня когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID-19. Анализ более 30 современных научных исследований за 2019–2021 гг. показал, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различной степени тяжести, происходят значительные изменения уровня когнитивного функционирования в виде снижения памяти, исполнительных функций, внимания и т.д.

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивный дефицит, исполнительные функции, память, внимание, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

The assessment of changes in the level of cognitive functions in patients who underwent COVID-19 was carried out. The analysis of more than 30 modern scientific studies for 2019-2021 showed that patients who had the new coronavirus infection of varying severity, there are significant changes in the level of cognitive functioning in the form of a decrease in memory, executive functions, attention, etc.

Keywords: cognitive functions, cognitive deficits, executive functions, memory, attention, new coronavirus infection, COVID-19.

НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН: ГАЛКИН Станислав Алексе**евич** - аспирант, s01091994@yandex.ru, ORCID iD 0000-0002-7709-3917, **ПЕШ-**КОВСКАЯ Анастасия Григорьевна м.н.с., ORCID iD 0000-0002-3951-395X, Александровна ИВАНОВА Светлана д.м.н., проф., зав. лаб., зам. директора по научной работе, ORCID iD 0000-0001-7078-323Х, БОХАН Николай Александрович - д.м.н., проф., акад. РАН, директор НИИ психического здоровья; зав. кафедрой ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

Введение. Спустя почти год после первой вспышки COVID-19 нам все еще предстоит многое узнать о том, как вирус влияет на наше здоровье. Однако становится все более очевидным, что многие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, впоследствии испытывают ряд неврологических, психиатрических и когнитивных осложнений. По оценкам различных исследований, эти симптомы наблюдаются примерно у трети пациентов, перенесших COVID-19 в разной степени тяжести [4]. Эти симптомы также сохраняются длительное время после выздоровления, что отрицательно сказывается на качестве

жизни пациентов. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что COVID-19 может оказывать повреждающее действие на головной мозг. К основным неврологическим симптомам COVID-19 относятся ишемический инсульт, энцефалопатия, энцефалит и периферические неврологические расстройства, при которых, примерно, в 30% случаев отмечается когнитивная дисфункция в виде дефицита внимания, нарушения управляющих функций, кратковременной памяти и психомоторных процессов. Распространенность когнитивных осложнений остается открытым вопросом, но можно с уверенностью заключить, что они не редкость для пациентов с COVID-19. В нескольких ранних исследованиях описывались когнитивные нарушения у части пациентов даже после выписки из стационара в течение длительного времени [5, 8]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе этих симптомов, полностью не изучены, но, вероятно, являются многофакторными, включая прямой нейротрофический эффект SARS-CoV-2, последствия длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, использование искусственной вентиляции легких и седативных препаратов, гипоксию мозга, системное воспаление, вторичный эффект лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19 и дисфункции периферических органов и систем. Так, например, в исследовании, проведенном во Франции, более одной трети (15 из 40) пациентов продемонстрировали когнитивные нарушения при выписке из отделения интенсивной терапии в форме дизэкспективного синдрома, характеризующегося невнимательностью, дезориентацией в пространстве и нарушением исполнительных функций [20]. Кроме того, в выборке из 71 пациента с COVID-19 те, у кого был диагностирован делирий в анамнезе (42%), имели более низкие когнитивные показатели в скрининговом интервью после выписки из стационара [10].

В целом исследований в отношении нейрокогнитивных данных у пациентов, перенесших COVID—19, остается крайне мало, особенно в России. Помимо грубых клинических оценок исхода заболевания (выживаемость и продолжительность госпитализации), медицинское сообщество должно учитывать неврологические, психологические и психиатрические исходы.

Цель исследования – попытка обобщить имеющиеся в настоящее время научные данные и клинические наблюдения о влиянии COVID–19 на когнитивные функции человека.

Функционирование памяти. Как уже было сказано выше, в настоящее время остается неизвестным, вызваны ли когнитивные симптомы вирусом, напрямую поражающим нервные ткани, или же они являются результатом повреждения мозга, вызванного низким уровнем кислорода или экстремальным иммунным ответом, известным как цитокиновый шторм. Есть некоторые свидетельства того, что гиппокамп, область мозга, участвующая в процессах памяти, особенно уязвима для повреждений, связанных

с COVID-19 [2, 23]. На специфическую уязвимость гиппокампа к респираторным инфекциям указывалось в более ранних исследованиях на примере различных штаммов вируса гриппа. Например, в исследовании Hosseini и соавт. были обнаружены изменения как в морфологии, так и в функционировании гиппокампа у инфицированных вирусом гриппа мышей, что проявлялось в кратковременном ухудшении обучения и нарушении пространственной (кратковременной) памяти [18]. Это может в некоторой степени объяснять наличие стойких нарушений памяти у пациентов после COVID-19. Если повреждение гиппокампа действительно является следствием инфекции COVID-19, то возникает вопрос, может ли это привести к ускорению дегенерации, связанной с гиппокампом, как это происходит, например, при болезни Альцгеймера, и ускорить начало заболевания у лиц, ранее не имевших симптомов. Исследования на животных показывают, что воспаление, связанное с вирусной инфекцией, значительно увеличивает содержание тау-белков и приводит к ухудшению функционирования пространственной памяти [15], что в свою очередь считается одним из первых симптомов болезни Альцгеймера.

Несмотря на то, что инфицирование COVID-19 сопровождается поражением многих органов и систем, дыхательная система находится в наиболее тяжелом состоянии. Недавно проведенное небольшое исследование показало, что у 70% тяжелобольных пациентов, поступивших в реанимацию с COVID-19 и нуждавшихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), впоследствии развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в течение 3 дней [5]. Согласно ряду клинических наблюдений, у пациентов, которым требовалась ИВЛ по различным причинам, наблюдались нарушения внимания, памяти, беглости речи, скорости обработки информации и исполнительных функций, в 78% случаев через 1 год после выписки и примерно у половины пациентов в течение 2 лет [25, 27]. Adhikari et al. указывали на проблемы с памятью, сохраняющиеся до 5 лет после ОРДС, что существенно влияло на повседневное функционирование пациентов, особенно в отношении приема лекарств и соблюдении медицинских назначений [24]. В то же время тревога, депрессия и синдром посттравматического стресса, которые также распространены у пациентов с ОРДС, могут способствовать когнитивным нарушениям [24] у пациентов с COVID—19. Есть некоторые свидетельства того, что когнитивные нарушения возникают независимо от психологических проблем и связаны с тяжестью инфекционного заболевания [25].

Исполнительные функции. Нарушения исполнительных функций обычно связаны с патологией лобных долей головного мозга [16]. В основе нарушений исполнительных функций лежат дефекты контроля внимания, трудности в планировании, абстрагировании, поведенческом контроле и ориентации [1]. Таким образом, могут быть обнаружены дефекты как в познании, так и в поведении. Подробный обзор литературы по COVID-19 показывает, что по крайней мере в 26-40% случаев наблюдается нарушение исполнительного функционирования [3, 20]. Также во многих статьях говорится о путанице и затруднениях с вниманием у пациентов [7, 22], что свидетельствует о нарушении исполнительных функций. Известно, что энцефалопатия, которая часто упоминается у пациентов с COVID-19 [21, 29], обычно сопровождается генерализованными когнитивными нарушениями, в том числе нарушениями исполнительных функций [6].

Важно также отметить, что когнитивные нарушения могут быть связаны с продолжительностью госпитализации. Хотя долгосрочное влияние COVID-19 на когнитивные функции еще не полностью изучено, данные ранних исследований показали, что многие пациенты сообщают о повышенной утомляемости спустя долгое время после выздоровления [4, 13, 14]. Предварительные данные показывают, что выздоровевшие от COVID-19 пациенты, испытывавшие синдром усталости через 2-3 мес. после начала заболевания, также имели дефицит управляющих функций и зрительно-пространственной обработки информации [19]. О нарушениях исполнительного функционирования и внимания у пациентов после COVID-19 также сообщалось и в ряде других исследований [12, 23]. Отдаленные когнитивные изменения часто наблюдаются после вирусной инфекции как часть синдрома после интенсивной терапии и синдрома «поствирусной усталости». Оба синдрома связаны с ухудшением физического, когнитивного и психического здоровья и сохраняются длительное время после перенесенного заболевания. Согласно данным ряда исследований, у 80% пациентов с ОРДС наблюдаются нарушения исполнительных функций [12, 17].

Неспецифические когнитивные функции. В связи с высоким интересом исследователей в отношении изменений когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID-19. многими авторами исследовались одновременно различные аспекты когниций. Так, например, в исследовании Zhou H. et al. оценивалось влияние COVID-19 на когнитивные функции выздоровевших пациентов (n=29) и их взаимосвязь с показателями иммунной системы [26]. Когнитивные функции оценивались с помощью онлайннейропсихологических тестов: теста прокладывания пути (ТМТ, от англ. Trial Making Test) и теста непрерывной производительности (СРТ, от англ. Continuous Performance Test). Пациенты с COVID-19 показали более низкие баллы в СРТ (более низкое время реакции и большее количество ошибок), которые коррелировали с уровнями С-реактивного белка (CRP) в крови (r=0,557 и 0,41). Похожие результаты были получены в исследовании Wilcox C. [28], посвященном изучению влияния COVID-19 на когнитивные функции у выздоровевших пациентов в Китае, проходивших лечение в инфекционном отделении. Были обнаружены статистически значимые различия в результатах теста непрерывной производительности (СРТ) между пациентами с COVID-19 и контрольной группой. Пациенты с COVID-19 показали больше пропущенных ответов и ошибок в более сложном разделе данного теста. В исследовании Baker H.A. et al. [4] изучали уровень когнитивного дефицита у 13 пациентов, госпитализированных в больницу Лозанны (Швейцария), во время посткритической острой стадии тяжелой формы COVID-19. Нейропсихологическая оценка состояла из двух стандартных наборов тестов: Монреальская шкала когнитивной оценки (МоСА, от англ. Montreal Cognitive Assessment) и батарея лобной дисфункции (FAB, от англ. Frontal Assessment Batter). Данные МоСА показали, что у 4 (30,8%) пациентов наблюдается умеренный дефицит когнитивного функционирования, у 5 (38,5%) - средний и тяжелый дефицит. Субтесты МоСА выявили селективный когнитивный паттерн с более низкими показателями управляющих функций у пациентов с относительно нормальными показателями теста МоСА и более обширные когнитивные нарушения исполнительных функций, функций памяти, внимания и зрительно-пространственных функций с относительно сохраненными

ориентацией и речью у пациентов с тяжелым когнитивным дефицитом. Данные FAB показали у 8 (61,5%) пациентов дисфункцию исполнительной системы. По данным субтестов FAB, у 12 (92,3%) пациентов из 13 была обнаружена выраженная беглость речи. В исследовании Woo M.S. et al. [9] проведено наблюдение 18 пациентов в течение от 20 до 105 дней после лечения от COVID-19 в легкой и умеренной степени тяжести. У 14 (78%) пациентов выявлен устойчивый умеренный когнитивный дефицит в виде более худших результатов в скрининговом тесте «Modified Telephone Interview for Cognitive Status screening test» (TICS-M) на предмет легких когнитивных нарушений по сравнению с 10 здоровыми людьми из контрольной группы того же возраста. В большей степени авторы отмечают снижение кратковременной памяти, внимания и концентрации, тем не менее результаты скрининга не коррелировали с длительностью госпитализации и лечением. Hampshire A. et al., обследовав группу больных, перенесших COVID-19, выявили снижение уровня IQ в среднем на 8,5 балла [11].

Заключение. За последние несколько месяцев наши представления о распространенности, патогенезе и клинической гетерогенности новой коронавирусной инфекции существенно дополнились и модифицировались. Немногочисленные публикации. посвященные изменениям когнитивных функций, ассоциированным с COVID-19, указывают на значительные расстройства когнитивной сферы. Становится все более очевидным, что одним из важнейших последствий

COVID-19 становится дефицит когнитивной сферы даже у пациентов с легкой симптоматикой. В совокупности появляется все больше доказательств того, что непосредственно сама инфекция COVID-19, а также последствия интенсивного курса терапии могут независимо и синергетически способствовать развитию когнитивного снижения (рисунок).

Тем не менее проведенные исследования не дают исчерпывающего ответа, является ли когнитивный дефицит следствием прямого нейротропного действия вируса или же он опосредован иммунным ответом или другими реакциями.

Отсутствие более точной информации о функциональных нарушениях головного мозга, в том числе когнитивной сферы, у пациентов с COVID-19 можно объяснить трудностью проведения комплексной нейропсихологической оценки. Однако эта информация будет иметь большое значение для выявления факторов риска, связанных с нейропсихологическими симптомами, как у людей с предшествующими когнитивными нарушениями, так и без них, а также прольет свет на лежащие в основе механизмы патогенеза. Также для повышения качества медицинской помощи необходимо предложить нейропсихологическую реабилитацию тем, кто в ней нуждается. Важно безотлагательно свести к минимуму потенциальное негативное воздействие на когнитивные и психосоциальные функции и качество жизни у пациентов, перенесших COVID-19.

Исследование проведено в рамках выполнения гос. задания, тема №0550-2019-0007.

Факторы	CO	Терапия		
риска	Легочное	Сосудистое	Неврологическое	Терапил
Пожилой возраст Гипертония Сахарный диабет Ожирение ХОБЛ	Повреждение альвеол Отек легких Утолщение альвеолярной стенки Кровотечение	Повреждение сосудов Коагулопатия Тромбоз	Повреждение ГЭБ Сосудистый отек Оксидативный стресс Активация микроглии	Длительное седативное лечение Нарушение суточного ритма Изоляция
Ослабление когнитивных функций	Гипоксия	Ишемия	Нейродегенерация	Делирий
		,		,

Когнитивные и функциональные нарушения

Литература

1. Взаимосвязь когнитивных нарушений с клиническими особенностями алкогольной зависимости / С.А. Галкин, А.Г. Пешковская, О.В. Рощина [и др.] // Якутский медицинский журнал. — 2020. — №2. — С. 62–65. doi:10.25789/ YMJ.2020.70.19.

Galkin S.A. The relationship of cognitive disorders with clinical features of alcohol dependence / S. A. Galkin, A. G. Peshkovskaya, O. V. Roshchina et al. // Yakut medical journal. – 2020. – №2. – P. 62–65. doi:10.25789/YMJ.2020.70.19.

- 2. A Case of COVID-19 With Memory Impairment and Delayed Presentation as Stroke / A. Garg, A. Marji, S. Goyal [et al.] // Cureus. 2020. №8. P. e10025. doi:10.7759/cureus.10025.
- 3. Ardila A. Executive dysfunction in COVID–19 patients / A. Ardila, D. Lahiri // Diabetes Metab Syndr. 2020. №5. P. 1377–1378. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.032.
- 4. Baker H.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID–19 survivors / H.A. Baker, S.A. Safavynia, L.A. Evered // Br J Anaesth. 2021. №1. P. 44–47. doi:10.1016/j.bja.2020.09.045.
- 5. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff [et al.] // JAMA. 2020. №323. P. 1612. doi:10.1001/jama.2020.4326.
- 6. Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma / C.M. Baugh, J.M. Stamm, D.O. Riley [et al.] // Brain Imaging Behav. 2012. №2. P. 244–254. doi:10.1007/s11682–012–9164–5.
- 7. COVID–19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features / N. Poyiadji, G. Shahin, D. Noujaim [et al.] // Radiology. 2020. №2. P. 119–120. doi:10.1148/radiol.2020201187.
- 8. Dementia care in times of COVID-19: experience at Fundacio ACE in Barcelona / A. Benaque, M.J. Gurruchaga, C. Abdelnour [et al.] // Spain. J. Alzheimers Dis. 2020. №1. P. 33-40. doi:10.3233/jad-200547
- 9. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 / M.S. Woo, J. Malsy, J. Pöttgen [et al.] // Brain Communications.

- -2020.-Nº2. P. fcaa205. doi:10.1093/braincomms/fcaa205
- 10. Functional and cognitive outcomes after COVID–19 delirium / B.C. McLoughlin, A. Miles, T.E. Webb [et al.] // Eur. Geriatr. Med. 2020. №5. P. 857–862. doi:10.1007/s41999–020–00353–8
- 11. Hampshire A. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID–19 relative to controls: An N=84,285 online study / A. Hampshire // medRxiv. 2020. №10. P. 96–103. doi:10.1101/2020.10.20.20215863
- 12. Hosey M.M. Survivorship after COVID–19 ICU stay / M.M. Hosey, D.M. Needham // Nat Rev Dis Primers. 2020. №6. P. 60. doi:10.1038/s41572–020–0201–1
- 13. Immediate and long–term consequences of COVID–19 infections for the development of neurological disease / M.T. Heneka, D. Golenbock, E. Latz [et al.] // Alz. Res. Therapy. 2020. №12. P. 69. doi:10.1186/s13195–020–00640–3
- 14. Impact of SARS–CoV–2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic / P.J. Serrano–Castro, G. Estivill–Torrús, P. Cabezudo–García [et al.] // Neurologia. 2020. №4. P. 245–251. doi:10.1016/j.nrl.2020.04.002.
- 15. Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice / M. Sy, M. Kitazawa, R. Medeiros [et al.] // Am. J. Pathol. 2011. №178. P. 2811–2822. doi:10.1016/j.ajpath.2011.02.012.
- 16. Jurado M.B. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding / M.B. Jurado, M. Rosselli // Neuropsychol Rev. 2007. №3. P. 213–233. doi:10.1007/s11065–007–9040–z.
- 17. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness / P.P. Pandharipande, T.D. Girard, J.C. Jackson [et al.] // N Engl J Med. 2013. №369. P. 1306–1316. doi:10.1056/NEJ-Moa1301372
- 18. Long–term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function / S. Hosseini, E. Wilk, K. Michaelsen–Preusse [et al.] / J. Neurosci. 2018. №38. P. 3060–3080. doi:10.1523/JNEUROSCI.1740–17.2018.
- 19. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and men-

- tal health, post–hospital discharge / B. Raman, M. Cassar, E.M. Tunnicliffe [et al.] // medRxiv Preprint. 2020. \mathbb{N}_5 . P. 126. doi:10.1101/2020.10.15.20205054
- 20. Neurologic features in severe SARS–CoV–2 infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // N Engl J Med. 2020. №23. P. 2268–2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
- 21. Neurological complications of coronavirus disease (COVID–19): encephalopathy / A. Filatov, P. Sharma, F. Hindi [et al.] // Cureus. 2020. №3. P. e7352. doi:10.7759/cureus.7352.
- 22. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID–19 in Wuhan, China: a retrospective case series study / L. Mao, M. Wang, S. Chen [et al.] // JAMA Neurol. 2020. N6. P. 683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- 23. Ritchie K. The cognitive consequences of the COVID–19 epidemic: collateral damage / K. Ritchie, D. Chan, T. Watermeyer. // Brain Communications. 2020. №2. P. 51. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069
- 24. Self–reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS / N. Adhikari, C.M. Tansey, M.P. McAndrews [et al.] // Chest. 2011. №140. P. 1484–1493. doi:10.1378/chest.11–1667.
- 25. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study / M.E. Mikkelsen, J.D. Christie, P.N. Lanken [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. №185. P. 1307–1315. doi:10.1164/rccm.201111–2025OC.
- 26. The landscape of cognitive function in recovered COVID–19 patients / H. Zhou, S. Lu, J. Chen [et al.] // J Psychiatr Res. 2020. №129. P. 98–102. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
- 27. Two–year cognitive, emotional and quality of life outcomes in acute respiratory distress syndrome / R.O. Hopkins, L.K. Weaver, D. Collingridge [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. №171. P. 340–347. doi:10.1164/ajrccm.172.6.958.
- 28. Wilcox C. Characterizing Cognitive Impairment in Patients Recovered from COVID–19 / C. Wilcox // J Psychiatr Res. 2020. №129. P. 98. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
- 29. Ye M. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID–19 / M. Ye, Y. Ren, T. Lv // Brain Behav Immun. 2020. №88. P. 945–946. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.017.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Т.Е. Бурцева, С.С. Слепцова, Н.М. Гоголев, Л.Н.Афанасьева, Е.А. Борисова, А.В. Коростелева, А.М. Макарова, М.П. Слободчикова

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ И МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В АРКТИЧЕСКИХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.20 УДК 616-053.2(571.56)

В статье представлена сеть лечебно-профилактических учреждений, данные медико-демографических показателей в арктических районах Республики Саха (Якутия) за 2000-2018 гг. Проведен анализ сравнительно с общереспубликанскими показателями. Выявлены основные тенденции изменения медико-демографических показателей в арктических районах республики. Представлены обоснованные предложения по разработке концепции медицинского обслуживания населения в арктических районах Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: рождаемость, смертность, естественный прирост, санитарная авиация, Якутия.

The article presents a network of medical and preventive institutions, data on medical and demographic indicators in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) for 2000-2018. The analysis is carried out in comparison with the national indicators. The main trends of changes in medical and demographic indicators in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) are identified. In conclusion there are reasonable proposals for the development of the concept of medical care for the population in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia).

Keywords: birth rate, mortality, natural growth, air ambulance, Yakutia.

Введение. Основные причины недостаточной эффективности функционирования системы здравоохранения в регионах Крайнего Севера России лежат в особенности природно-климатических условий, транспортной инфраструктуры, низкой плотности населения и связанными с ней низких показателях обеспеченности врачебными кадрами. Существующее нормативноправовое регулирование обеспечения населения ресурсами здравоохранения в Арктике не учитывает плотность населения субъектов Российской Федерации, что приводит к снижению доступности медицинской помощи для населения таких регионов. Обусловленный климатическими и географическими факторами исторически сложившийся образ жизни в Арктике предполагает наличие большого ко-

БУРЦЕВА Татьяна Егоровна - д.м.н., проф. Мединститута Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ комплексных медицинских проблем, bourtsevat@yandex. ru; СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой СВФУ; ГОГОЛЕВ Николай Михайлович - к.м.н., директор МИ СВФУ; АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна -к.м.н., доцент МИ СВФУ, гл.врач ЯРОД; БОРИСОВА Елена Афраимовна - к.м.н., доцент МИ СВФУ, министр здравоохранения РС(Я); КОРОСТЕЛЕВА Аида Викторовна – директор ГБУ РС (Я) «ЯРМИАЦ»; МАКАРОВА Августина Макаровна - лаборант ЯНЦ КМП; СЛОБОД-ЧИКОВА Майя Павловна – преподаватель СПБГПМУ

личества малонаселенных поселков, находящихся на значительном расстоянии как от административных, так и от медицинских центров. В настоящее время транспортная инфраструктура развита слабо, а тенденции ее совершенствования в нашей стране не дают оснований ожидать существенного улучшения транспортного обеспечения в ближайшие десятилетия. Это способствует формированию весьма специфической системы жизнеобеспечения населения. В части организации медицинской службы, это - наличие малокомплектных лечебно-профилактических учреждений для обеспечения доступности медицинской помощи, высокая потребность населения в скорой медицинской, в том числе специализированной и санитарно-авиационной помощи, в организации выездной формы оказания медицинской помощи, высокий уровень госпитализации насепения.

Материалы и методы исследования. Первичным материалом взяты официальные отчеты ЯРМИАЦ РС (Я) за 2000-2018гг. Сформирова-

Таблица 1

Сеть медицинских учреждений в арктических районах РС (Я), 2018 г.

Район	ЦРБ	УБ	ГБ	BA	ПТД	ФАП	ФΠ	Всего
Абыйский	1	5	-	-	1	1	-	8
Аллаиховский	1	-	-	1	-	3	-	5
Анабарский	1	1	-	-	1	-	-	3
Булунский	1	4	-	1	1	2	-	9
Верхнеколымский	1	1	-	2	-	2	-	6
Верхоянский	1	6	1	1	1	11	-	21
Жиганский	1	1	-	-	1	2	-	5
Момский	1	1	-	-	-	4	-	6
Нижнеколымский	1	2	-	-	1	-	1	5
Оленекский	1	2	-	1	-	-	-	4
Среднеколымский	1	8	-	1	1	-	-	11
Усть-Янский	1	4	-		1	5	-	11
Эвено-Бытантайский	1	1	-	-	-	1	-	3
Всего по арктическим районам	13	36	1	7	8	31	1	97

Примечание. ЦРБ - центральная районная больница, УБ - участковая больница, ГБ - городская больница, ВА - врачебная амбулатория, ПТД - противотуберкулезный диспансер, ФАП - фельдшерско-акушерский пункт, ФП - фельдшерский пункт.

Таблица 2

Штаты и укомплектованность врачами и средним медицинским персоналом в арктических районах РС (Я), 2018 г.

		Вр	ачи			Средний м	едперсонал	
Район	штатные	физ лица	укомпл-сть, %	на 10 000 обеспеч-сть	штатные	физ лица	укомпл-сть %	на 10 000 обеспеч-сть
Абыйский	29	15	51,7	37,7	72	64	88,9	160,8
Аллаиховский	22	11	50,0	40,6	48,5	34	70,1	125,6
Анабарский	18,75	9	48,0	25,0	38,5	30	77,9	83,4
Булунский	56,25	26	46,2	31,2	141	79	56,0	94,7
Верхнеколымский	27,5	15	54,5	37,0	65,25	39	59,8	96,3
Верхоянский	61,5	37	60,2	33,2	209,25	155	74,1	139,2
Жиганский	26,5	22	83,0	52,7	58,5	46	78,6	110,1
Момский	22	16	72,7	40,3	70,5	58	82,3	146,0
Нижнеколымский	35,25	19	53,9	44,3	97,5	50	51,3	116,6
Оленекский	28,5	24	84,2	57,9	61,5	52	84,6	125,4
Среднеколымский	47,25	31	65,6	41,8	117,25	100	85,3	134,7
Усть-Янский	59,25	34	57,4	48,4	153	81	52,9	115,3
Эвено-Бытантайский	14	9	64,3	31,8	33	31	93,9	109,7
Всего по арктическим районам	448	268	59,9	39,6	1165,75	819	70,3	121,0
PC(Я)	6489,5	4947	76,2	51,2	13414,5	11044	82,3	114,2

ны рабочие таблицы с данными за 2000-2018гг. Проведен анализ медико-демографических показателей в арктических районах Республики Саха (Якутия) за 2000-2018 гг. Выявлены основные тенденции медико-демографических процессов в арктических районах Республики Саха (Якутия). Определены положительные и негативные тренды в медико-демографических показателях.

Результаты. В арктических районах Республики Саха (Якутия) функционирует 97 медицинских организаций. Система оказания первичной стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи представлена: 13 центральными районными больницами, 36 участковыми больницами, 1 городской больницей, 7 врачебными амбулаториями, 8 противотуберкулезными диспансерами, 31 фельдшерско-акушерским пунктом и 1 фельдшерским пунктом (табл. 1).

Всего предусмотрено 448 штатных единиц врачей, а фактически работают 268 специалистов, укомплектованность по итогам 2018г. составляет 59,9%, что ниже среднереспубликанского показателя (табл.2). Показатель обеспеченности врачами на 10 тыс. населения в 2018г. составил 39,6, в 2016 и 2017 гг. - 42,9 и 41,8 соответственно.

Общая мощность медицинских организаций арктических районов составляет 673 круглосуточные койки, или 7,5 % общего коечного фонда Министерства здравоохранения РС (Я). В

сравнении с 2013 г. в 2018 г.число круглосуточных коек сокращено на 24,5% (219). Обеспеченность койками на 10 000 населения - 99,4, что выше, чем в целом по республике (91,8).

Анализ динамики показателя обслуживания населения арктических районов санитарной авиацией с 2000 г. показал, что в целом потребность в этом виде медицинской помощи очень высока и показатель повысился на 110% (с 2,8 до 5,9) (табл. 3).

На начало 2019 г. в арктической группе районов республики проживает 68159 чел., или 7% общей численности населения республики. В сравнении с 2000 г. численность населения

арктических районов снизилась на 29,1%, или 27 997 чел. (табл. 4).

В сравнении с 2000 г. численность детского населения в арктических районах снизилась на 30,8 %, или на 7 947 чел. (табл. 5).

В сравнении с 2005 г. численность трудоспособного населения арктических районов снизилась на 23,0 % или на 11 200 чел. (табл. 6).

Показатель рождаемости в арктических районах в 2018 г. колеблется в интервале от 8,8 (Верхнеколымский) до 23,6 (Оленекский) промилле. В динамике он снизился на 0,6% (с 14,5 до 14,3), однако все же уровень рождаемости в арктических районах стабиль-

Таблица 3

Динамика показателя обслуживания санитарной авиацией населения арктических районов Республики Саха (Якутия), на 1000 населения

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	%
Абыйский	5,5	7,1	3,7	6,3	4,9	7,4	4,8	
Аллаиховский	6,8	11,4	4,0	3,7	2,2	2,2	4,8	
Анабарский	0,8	5,4	4,8	5,9	3,8	4,2	3,4	
Булунский	0,7	8,9	10,2	9,8	10,1	8,8	10,1	
Верхнеколымский	0,9	3,3	4,7	8,9	3,8	6,7	3,7	
Верхоянский	1,2	9,0	6,8	7,9	6,8	8,6	6,0	
Жиганский	8,1	5,2	2,2	1,6	2,4	2,4	4,0	
Момский	1,7	4,3	4,0	5,5	5,6	4,4	4,0	
Нижнеколымский	1,7	2,9	3,8	5,0	3,7	4,2	4,0	
Оленекский	3,5	2,7	4,2	9,1	4,8	4,0	6,6	
Среднеколымский	2,1	10,5	13,1	8,4	8,6	10,8	11,4	
Усть-Янский	0,7	9,2	5,1	7,6	6,3	8,1	7,7	
Эвено-Бытантайский	2,8	7,9	12,2	9,0	9,0	8,6	5,7	
Средняя по арктическим районам	2,8	6,7	6,1	6,8	5,5	6,2	5,9	+110
РС (Я)	1,5	1,5	1,4	1,6	1,5	1,5	1,5	



Таблица 4

Численность населения в арктических районах РС (Я), абс. число

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	%
Абыйский	5228	4649	4112	4125	4095	4058	4018	
Аллаиховский	4421	3203	2904	2733	2682	2718	2716	
Анабарский	3757	4113	3682	3387	3431	3500	3567	
Булунский	10420	9495	9366	8404	8366	8404	8339	
Верхнеколымский	6662	5314	4712	4287	4288	4220	4123	
Верхоянский	15928	12695	11765	11528	11371	11385	11352	
Жиганский	4849	4187	4047	4246	4258	4238	4222	
Момский	5243	4699	4383	4218	4139	4099	4073	
Нижнеколымский	8147	5460	4879	4426	4386	4366	4290	
Оленекский	4206	4111	4026	3967	3983	4009	4072	
Среднеколымский	9415	8240	7774	7497	7538	7512	7499	
Усть-Янский	15097	9398	8262	7244	7242	7202	7075	
Эвено-Бытантайский	2783	2781	2811	2798	2778	2782	2813	
Итого по арктическим районам	96156	78345	72723	68860	68557	68493	68159	-29,1%
РС (Я)	962479	950668	949400	956896	959700	962835	964330	-0,2%

Таблица 5

Численность детского населения в арктических районах РС (Я), абс. число

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	%
Абыйский	1541	1182	937	1048	1017	975	964	
Аллаиховский	1072	679	620	712	687	694	698	
Анабарский	1256	1230	1094	1024	1030	1051	1057	
Булунский	2812	2140	2044	1953	1947	1960	1924	
Верхнеколымский	1659	1047	878	837	851	846	820	
Верхоянский	4229	3216	2749	3046	3027	3009	2970	
Жиганский	1352	1031	931	1219	1246	1239	1229	
Момский	1735	1391	1230	1306	1305	1268	1254	
Нижнеколымский	1892	1085	948	1149	1158	1165	1142	
Оленекский	1517	1299	1085	1199	1214	1214	1220	
Среднеколымский	2966	2196	1858	2065	2090	2074	2065	
Усть-Янский	2952	1807	1430	1719	1744	1770	1733	
Эвено-Бытантайский	799	784	724	774	759	766	759	
Итого по арктическим районам	25782	19087	16528	18051	18075	18031	17835	-30,8
РС (Я)	251287	217105	206200	221119	223900	226449	226891	

Таблица 6

Численность трудоспособного населения в арктических районах РС (Я), абс. число

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	%
Абыйский		2688	2353	2284	2240	2233	2189	
Аллаиховский		2017	1741	1492	1457	1468	1467	
Анабарский		2391	2051	1975	1996	2015	2026	
Булунский		6148	5824	5282	5132	5147	5036	
Верхнеколымский		3432	2938	2483	2440	2335	2263	
Верхоянский		7853	7226	6552	6361	6334	6286	
Жиганский		2547	2398	2315	2308	2238	2191	
Момский		2631	2424	2184	2077	2050	2039	
Нижнеколымский		3534	3039	2467	2390	2348	2277	
Оленекский		2272	2279	2199	2188	2163	2199	
Среднеколымский		4917	4778	4022	3978	3933	3883	
Усть-Янский		6470	5466	4239	4172	4063	3897	
Эвено-Бытантайский		1609	1594	1602	1570	1549	1556	
Итого по арктическим районам		48509	44111	39096	38309	37876	37309	-23,0
РС (Я)		616724	609000	579209	571800	566053	560256	

но выше, чем среднереспубликанский (табл. 7).

Смертность в арктических районах в 2018 г. колеблется в интервале от 7,5 (Абыйский) до 13,5 (Верхнеколымский) промилле. В динамике показатель снизился на 5,7% (с 10,5 до 9,9) Тем не менее смертность населения в арктических районах выше, чем по республике в целом (табл. 8).

Естественный прирост в арктических районах в 2018 г. колеблется в интервале от -4,7 (Верхнеколымский) до 11,7 (Эвено-Бытантайский) промилле. В динамике показатель повысился на 2,3% (с 4,3 до 4,4), однако следует отметить, что он ниже, чем среднереспубликанский уровень (табл. 9).

Ежегодно за анализируемый период прирост населения не превышает средние значения по региону в 4 районах: Булунском, Усть-Янском, Среднеколымском и Нижнеколымском. В Верхнеколымске ежегодно отмечается убыль населения, которая в динамике имеет тенденцию к нарастанию.

Заключение. В динамике с 2000 по 2018 г. отмечаются следующие негативные тренды в арктических районах РС (Я):

- низкие обеспеченность укомплектованность врачами и средним медицинским персоналом;
- обеспеченности снижение койками:
- снижение численности населения, в том числе трудоспособного, и соответственно снижение численности детского населения;
- относительно высокие показатели общей смертности населения.

В динамике с 2000 г. отмечаются следующие позитивные тренды в арктических районах РС (Я):

- положительный естественный прирост населения;
- относительно высокие показатели рождаемости;
- снижение смертности населения.

Одним из ключевых моментов является высокая потребность в обслуживании санитарной авиацией.

Для решения вопросов повышения доступности и качества оказания медицинской помощи населению Арктической зоны России необходимо законодательно ввести понятие «арктическая модель здравоохранения», предусматривающая дифференциацию нормативов по объемам и финансированию с учетом территориальных особенностей. Потребуются разработка федеральных нормативных актов, регулирующих понятие «малоком-

Таблица 7

Рождаемость населения в арктических районах РС (Я), на 1000 населения

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	%
Абыйский	15,4	10,6	15,1	13,6	9,6	13,6	12,5	
Аллаиховский	15,3	17,3	12,4	19,6	18,1	14,7	13,6	
Анабарский	19,7	20,3	17,9	20,5	20,8	21,8	16,2	
Булунский	14,6	11,9	15,2	14	14,1	14,3	11,4	
Верхнеколымский	10,0	10,1	10,3	11,7	12,0	11,0	8,8	
Верхоянский	15,0	15,5	18,7	19,8	18,3	16,8	13,5	
Жиганский	12,6	19,9	22,4	22,8	17,9	18,0	16,9	
Момский	17,3	19,2	17,9	23,2	18,0	17,6	14,4	
Нижнеколымский	11,6	12,8	14,3	17,9	15,5	12,9	14,5	
Оленекский	11,6	13,7	24,1	22,1	22,5	22,8	23,6	
Среднеколымский	13,9	12,8	17,5	19,3	15,1	16,3	13,4	
Усть-Янский	9,0	10,3	11,9	17,9	17,6	15,5	13,2	
Эвено-Бытантайский	22,6	11,5	16,8	16,1	18,3	17,9	22,0	
Средняя по арктическим район	14,5	14,3	16,5	18,3	16,6	16,2	14,3	-1,3
РС (Я)	13,5	14,3	16,8	17,1	16,0	14,5	13,7	

Таблица 8

Смертность населения в арктических районах РС (Я), на 1000 населения

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	%
Абыйский	11,3	12,1	10,6	11,2	15,7	12,9	7,5	
Аллаиховский	10,5	13,2	15,7	11,4	7,4	12,5	11,4	
Анабарский	11,6	11,7	10,3	9,1	8,1	7,1	7,0	
Булунский	9,9	10,1	12,0	8,6	8,1	8,0	8,2	
Верхнеколымский	10,2	13,3	16,0	12,4	13,2	13,9	13,5	
Верхоянский	11,5	14,6	13,8	11,7	9,8	11,5	10,8	
Жиганский	9,8	12,7	13,8	13,6	9,7	9,5	10,5	
Момский	10,2	14,7	14,3	10,3	10,0	10,5	8,2	
Нижнеколымский	10,3	15,2	15,2	15	11,0	11,6	9,1	
Оленекский	7,9	12,9	11,9	10,3	7,0	10,1	12,9	
Среднеколымский	10,3	11,5	14,2	9,4	12,1	10,5	10,9	
Усть-Янский	9,5	11,4	10,9	13	12,2	12,9	9,4	
Эвено-Бытантайский	14,1	10,0	10,8	9,3	9,4	10,7	10,3	
Средняя по арктическим рай	10,5	12,6	13,0	11,2	10,4	10,9	9,9	-5,7
РС (Я)	9,6	10,2	9,8	8,5	8,4	8,1	7,8	

Таблица 9

Естественный прирост населения в арктических районах РС (Я), на 1000 населения

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	%
Абыйский	4,0	-1,5	4,5	2,4	-6,1	0,7	5,0	
Аллаиховский	4,8	4,1	-3,3	8,2	10,7	2,2	2,2	
Анабарский	7,6	8,6	7,6	11,4	12,7	14,7	9,2	
Булунский	4,7	1,8	3,2	5,4	6,0	6,3	3,2	
Верхнеколымский	-0,5	-3,2	-5,7	-0,7	-1,2	-2,9	-4,7	
Верхоянский	3,5	0,9	4,9	8,1	8,5	5,3	2,7	
Жиганский	2,8	7,2	8,6	9,2	8,2	8,5	6,4	
Момский	7,1	4,5	3,6	12,9	8,0	7,1	6,2	
Нижнеколымский	1,2	-2,4	-0,9	2,9	4,5	1,3	5,4	
Оленекский	9,1	0,8	12,2	11,8	15,5	12,7	10,7	
Среднеколымский	3,8	1,3	3,3	9,9	3,0	5,8	2,5	
Усть-Янский	-0,4	-1,1	1,0	4,9	5,4	2,6	3,8	
Эвено-Бытантайский	8,5	1,5	6,0	6,8	8,9	7,2	11,7	
Средняя по арктическим районам	4,3	1,7	3,5	7,2	6,2	5,4	4,4	+2,3
РС (Я)	3,9	4,1	7,0	8,6	7,6	6,4	5,9	

плектные учреждения здравоохранения» для районов Крайнего Севера и Арктической зоны, с установлением нормативов штатной численности, мощностей учреждения и финансирования, создание передвижных медицинских бригад, совершенствование выездной медицинской помощи, в том числе неограниченное использование санитарной авиации для оказания неотложной и скорой медицинской помощи населению.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035_Арктика).

Литература

 Глазов К. Факторы риска здоровья населения российской Арктики: концептуальный подход // РИСК: Ресурсы, Информация, Снабжение, Конкуренция. - 2016. -№ 1. - С. 119-123.

Glazov K. Risk factors for public health in the Russian Arctic: a conceptual approach // RISK: Resources, Information, Supply, Competition. - 2016. - No.1. - P. 119-123.

2. Масштабы территории и особенности медицинского обеспечения населения в Арктической зоне Республики Саха (Якутия)/ Н.М. Гоголев, Т.Е. Бурцева, С.Л. Аврусин [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 61–66. https://doi.org/10.17816/PED10461-66

The scale of the territory and features of medical support for the population in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia) / N.M. Gogolev, T.E. Burtseva, S.L. Avrusin [et al.] // Pediatrician. – 2019. - Vol. 10, №4. - P. 61-66. https://doi.org/10.17816/PED10461-66

3. Медико-демографические показатели и формирование трудового потенциала в Арктике (на примере Мурманской области)/ А.Н. Никанов, В.П. Чащин, А.Б. Гудков [и др.] // Экология человека. - 2018. - № 1. -С. 15–19.

Medical and demographic indicators and formation of labor potential in the Arctic (on the example of the Murmansk region) / A.N. Nikanov, V.P. Chashchin, A.B. Gudkov [et al.] // Human Ecology. - 2018. - No.1. - P. 15-19.

4. Социально-демографические ограничения устойчивого развития Мурманской области / Б.А. Ревич, Т.Л. Харькова, Е.А. Кваша [и др.] // Проблемы прогнозирования. - 2014. - № 2 (143). - С. 127-135.

Socio-demographic restrictions of sustainable development of the Murmansk region / B.A. Revich, T.L. Kharkiv, E.A. Kvasha [et al.] // Problems of forecasting. - 2014. - No.2 (143). - P. 127-135.

5. Федотова Н.Д. К проблеме здоровья детей в Арктике: динамика основных показателей // Теория и практика обществен. развития. - 2019. - № 12 (142). - С. 34-37.

Fedotova N.D. On the problem of children's health in the Arctic: dynamics of key indicators // Theory and practice of social development. - 2019. - No. 12 (142). - P. 34-37.

6. Хаснулин В.И. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики здравоохранения / В.И. Хаснулин, М.В. Артамонова, П.В. Хаснулин // Международ. журнал прикладных и фундаментальн. исслед.. - 2015. -№ 9-1. - C. 68-73.

Khasnulin V.I. Real state of health of inhabi-

tants of high latitudes in unfavorable climatogeographic conditions of the Arctic and indicators of official health statistics / V.I. Khasnulin, M.V. Artamonova, P.V. Khasnulin // International Journal of Applied and Fundamental Research. - 2015. - № 9-1. - P. 68-73.

7. Чашин В.П. Планирование оказания медицинской помощи населению Арктической зоны Российской Федерации/ В.П. Чащин, И.Е. Плахин //Профилактич. и клинич. медицина. -2015. - № 3(56). - C. 53-57. https://elibrary.ru/ item.asp?id=25818653

Chashchin V.P. Planning of medical assistance to the population of the Arctic zone of the Russian Federation/ V.P. Chashchin, I.E. Plakhin // Preventive and clinical medicine. - 2015. - No.3(56). - P. 53-57. https://elibrary.ru/item.asp?id=25818653

А.Н. Лоскутова

ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЕДИНОБОРСТВАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.21 УДК 612.172.2-057.87(571.65)

Исследование выполнено с целью выявления типологических особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма, необходимого для определения адаптационно-регуляторных возможностей организма молодых спортсменов и правильного выбора модели физических нагрузок, что поможет сохранить здоровье подрастающего поколения. Умеренное преобладание автономного контура регуляции вегетативной нервной системы сопровождается оптимальным функциональным ответом на активную ортостатическую пробу (АОП) и свидетельствует о хороших адаптационно-регуляторных возможностях организма спортсменов. Неблагоприятным показателем является умеренное и выраженное преобладание центрального контура регуляции, при котором наблюдаются напряжение регуляторных систем и низкие функциональные возможности организма при нагрузке. Выраженная вегетативная реактивность в ответ на АОП требует динамического наблюдения за спортсменами для выяснения причин реакции, так как может отражать донозологические состояния и срыв

Ключевые слова: Северо-Восток России, коренные малочисленные народы Севера, спорт, вариабельность сердечного ритма, исходный тип вегетативной регуляции.

The study was performed to specify typological features of autonomic regulation of heart rate which is necessary for determining young athletes' adaptive regulation capacities and choosing proper models of physical exercises that can keep health of younger generation. Moderate predominance of the autonomic type of regulation in the nervous system is accompanied by perfect functional responses to the active orthostatic test (AOT) and indicates the athletes' good adaptive and regulatory capabilities. Moderate and pronounced predominance of the central type of regulation is considered an unfavorable indicator which demonstrates tension in regulatory systems and low functional capabilities of an organism under load. Pronounced autonomic reactivity in response to AOT requires dynamic monitoring of athletes to find out causes of the reaction since it may reflect prenosological conditions and adaptation failure.

Keywords: Northeast Russia, indigenous peoples of the North, sport, heart rate variability, initial type of autonomic regulation.

Введение. Единоборства объединяют группу видов спорта (все виды борьбы и бокса), которые характеризуются динамичной сменой соревновательной ситуации. Спортсмену необходимо оперативно оценивать реалии ситуации и правильно реагировать на них эффективными и точными действиями, что предъявляет значительные требования к морфофункциональным показателям организма. В северных регионах гипокомфортные климатические факторы среды дополнительно оказывают воздействие на процессы адаптации к физическим нагрузкам [3, 4]. Оптимальные физические нагрузки способствуют формированию общей резистентности организма, тогда как чрезмерные приводят к срыву адаптации [2, 5]. При этом остается актуальной проблема

ЛОСКУТОВА Алеся Николаевна - к.б.н., н.с. ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН, arktika@online.magadan.su, lesa82@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-5350-8893.

увеличения сердечной патологии и внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у молодых спортсменов [7]. Одной из причин быстрого наступления дизрегуляции и перетренированности детей уже на начальных этапах тренировок может являться то, что при допуске к занятиям врачами и тренерами чаще всего не учитывается исходное функциональное состояние регуляторных систем организма [5].

Информативными критериями оценки физиологического состояния механизмов вегетативной регуляции являются показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1]. Характер регуляции имеет индивидуальные особенности и зависит от возраста, пола, тренированности организма. Каждый спортсмен обладает своими физиологическими возможностями, по которым можно ориентироваться при оценке функциональной готовности к выполнению тренировочных нагрузок [5]. Одним из высокоинформативных методов определения адаптационных возможностей организма, ранних и скрытых изменений в регуляции сердца является активная ортостатическая проба (АОП). Для практически здорового человека она не представляет выраженной стрессовой нагрузки и характеризуется «рабочим» напряжением регуляторных систем организма, в отличие от лиц с вегетативными нарушениями [2, 8].

Цель исследования - определить типологические особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у подростков и юношей, систематически занимающихся единоборствами.

Материалы и методы исследования. При скрининговых исследованиях 2007-2019 гг. в общеобразовательных школах Магаданской области было обследовано 60 учащихся эвенской и корякской национальности, занимающихся единоборствами. Средний возраст обследуемых составил 16,1±0,16 года. Тренировки в секциях единоборства (бокс – 4 чел., вольная и грекоримская борьба - 6 и 50 чел.) проходили по 18 ч в неделю, уровень спортивной квалификации был различным: от юношеского разряда до кандидата в мастера спорта. У всех учащихся и их представителей было получено информированное согласие на обследование.

Регистрировались общеизвестные показатели ВСР с использованием аппаратного комплекса «ВК 2.5 Варикард» и программы «Иским-6» (г. Рязань, ООО «Рамена») в режиме ортопробы (11 мин) [1]. Преобладающий тип вегетативной регуляции определяли по классификации, предложенной Н.И. Шлык: с умеренным и выраженным преобладанием симпатической и центральной регуляции сердечного ритма (I и II группы), с умеренным и выраженным преобладанием автономного контура регуляции (III и IV группы) [5]. Как считает доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Р.М. Баевский [5], «...эти группы регуляции соответствуют общепринятому делению на симпатотонический, нормотонический и ваготонический типы. При этом нормотонический тип рассматривается в двух вариантах: симпато-нормотоническом (І группа) и ваго-нормотоническом (III группа)». Статистический анализ данных производился в программе Statistica 6 непараметрическими методами: односторонний дисперсионный анализ Kruskal-Wallis (Н-критерий), критерий Wilcoxon. Значения представлены в виде медианы (Ме) и 25- и 75-го процентилей (С25; С75). Критический уровень значимости принимали при р≤0,05.

Результаты и обсуждение. В выборке обследуемых определение исходного типа вегетативной регуляции показало, что умеренное (І группа) и выраженное (II группа) преобладание центральной регуляции наблюдается у 11 (18,3% от 60) и 14 (23,3) учащихся, а умеренное (III группа) и выраженное (IV группа) преобладание автономного контура регуляции - у 30 (50,0) и 5 (8,4%) соответственно (таблица). В типизированных группах с увеличением влияния центрального контура регуляции на сердечный ритм отмечались изменения показателей ВСР: уменьшение моды (Мо), стандартного отклонения полного массива кардиоинтервалов (SDNN), вариационного размаха динамического ряда кардиоинтервалов (MxDMn), мощности высоко-, низко- и очень низкочастотных составляющих спектра (HF, LF, VLF, мс2). В общей (суммарной) мощности спектра (TP) у групп I и II преобладала низкочастотная составляющая (LF > HF > VLF). Рост LF-компоненты в покое связывают с выраженной деятельностью сердечно-сосудистой системы, в результате чего наблюдается экстренный механизм повышения сократимости миокарда, способствующий формированию негативных метаболических и реологических отклонений [2]. В группах III и IV преобладали дыхательные волны (HF > LF > VLF), отражая физиологическую дыхательную аритмию у здоровых лиц. Однако в группе IV, несмотря на аналогичное соотношение спектральных составляющих, показатель SDNN превышал нормативные значения 40-80 мс [1, 5]. Показатели MxDMn у этих спортсменов сочетались с высокими значениями TP >8000 мс², что может указывать на «многофакторный» характер влияний на ритм сердца, часто наблюдаемый при различных дисфункциях синусового узла. Выяснить, соответствуют физиологической или патологической вегетативной регуляции сердечного ритма данные изменения ВСР, возможно только при динамическом анализе показателей кардиоритма и проведении функциональных проб [5].

Установлено, что оптимальная реакция в ответ на ортостатическое воздействие характеризуется умеренной активацией центрального контура регуляции и снижением парасимпатических воздействий. Это отражается в следующих изменениях показателей ВСР: наряду с увеличением ЧСС, SI и АМо₅₀ отмечается снижение показателей Mo, MxDMn, SDNN, спектральных компонентов BCP - TP, HF, LF, VLF [5]. В нашем исследовании между типизированными группами различия по анализируемым показателям ВСР при ортостазе сохранились, кроме показателя НГ-волн (таблица), что может свидетельствовать о различном уровне реактивности автономного контура регуляции в обеспечении деятельности сердца. У обследованных лиц функциональный резерв регуляции сердца и вегетативный ответ на стресс неодинаков (рисунок). В группе III изменения статистических показателей ВСР соответствуют оптимальной реакции на ортостатическое воздействие, с увеличением медианы показателя SI в 2,2 раза от исходных значений, p<0,05. Суммарная (общая) мощность спектра изменилась за счет статистически значимого уменьшения только НГ-волн, отражая ингибирование ваготонических влияний [4]. Показатели LF- и VLF-волн достоверно не изменились, указывая на незначительную реактивность вазомоторных и эрготропных надсегментарных центров соответственно.

В группе IV реакция на ортостаз характеризовалась выраженными изменениями всех рассматриваемых показателей ВСР с увеличением показателя SI в 7,8 раза от исходных значений, р<0,05. Такой функциональный ответ на АОП характерен для высокотренированных или перетренированных спортсменов, у последних он может рассматриваться как гиперреакция. У юных спортсменов выраженный функциональный ответ может свидетельствовать об ускоренном, нерациональном пути повышения адаптации сердца к тренировкам и его перенапряжении [5]. Неизвестно, имели ли место выявленные изменения до начала занятий спортом или возникли в процессе занятий. Поэтому объяснить наблюдаемые изменения в регуляции сердечного ритма у учащихся из группы не представляется возможным.

В группах с преобладанием центрального контура регуляции установлена другая реакция на ортостатическую пробу, которая в основном выражалась в отсутствии изменений большинства показателей ВСР по отношению к исходным значениям, а в группе II - диаметрально противоположной направленностью реакции низкочастотных составляющих спектра LF и VLF-волн (рисунок). В группах I и II показатель SI. согласно медиане. увеличился в 1,2 и 1,7 раза от исходных значений. Доказано, что чем более выражено напряжение центральных структур регуляции, тем больше увеличение SI и показателей спектра LF и VLF. Это может свидетельствовать о преобладании низкой реактивности отделов ВНС и уменьшении ее адаптивных возможностей. Подобные изменения ВСР чаще всего встречаются при выраженном утомлении, донозологических состояниях и патологиях [2, 5].

Как отмечают исследователи, для занятий спортом необходимо отбирать лиц с умеренным преобладанием автономного контура регуляции, так как они имеют готовую физиологическую «платформу». У таких спортсменов наблюдается нормальный уровень функционирования синусового узла, экономизация дыхательной и сердечно-сосудистой систем в условиях исходного состояния, быстро наступает восстановление после физических нагрузок. Включение в процесс управления центрального контура регуляции дестабилизирует управляемую систему орга-

Показатели вариабельности сердечного ритма у борцов с различным типом вегетативной регуляции, Ме (С₁₅; С₁₅).

Показатель	I гру n =	⁄ппа, = 11		уппа, : 14		уппа, : 30	IV гр n =	уппа, = 5	разли	начимости чий по l-Wallis
	Фон	Ортопроба	Фон	Ортопроба	Фон	Ортопроба	Фон	Ортопроба	Фон	Ортопроба
HR, уд./мин	75 (71; 83)	96 (85; 103)	83 (75; 85)	99 (91; 106)	69 (62; 75)	84 (79; 93)	60 (56; 64)	90 (83; 93)	p<0,001	p=0,011
Мо, мс	807 (732; 831)	623 (572; 667)	714 (698; 823)	592 (558; 644)	868 (796; 960)	712 (624; 764)	876 (871; 1128)	680 (589; 705)	p<0,01	p=0,011
AMo ₅₀ , %	55 (50; 60)	50 (43; 74)	56 (47; 62)	63 (52; 84)	35 (31; 42)	45 (38; 54)	20 (19; 21)	46 (42; 48)	p<0,001	p=0,002
МхDМп, мс	221 (193; 245)	206 (154; 251)	170 (151; 202)	150 (130; 207)	315 (278; 345)	240 (195; 273)	480 (471; 499)	250 (228; 250)	p<0,001	p=0,003
SDNN, MC	43 (36; 45)	39 (28; 45)	34 (29; 37)	31 (26; 37)	60 (51; 67)	44 (39; 53)	100 (92; 111)	51 (44; 52)	p<0,001	p<0,001
SI, усл. ед.	150 (142; 189)	180 (142; 363)	223 (186; 273)	374 (195; 527)	62 (52; 84)	137 (105; 193)	20 (20; 25)	155 (131; 158)	p<0,001	p=0,002
TР, мс ²	1809 (1618; 2253)	1651 (684; 2044)	1142 (967;1485)	796 (464; 1760)	3304 (2422; 4476)	1742 (1468; 2216)	8376 (8261; 9118)	2335 (2319; 2715)	p<0,001	p=0,010
HF, Mc ²	438 (251; 664)	200 (57; 567)	408 (290; 586)	125 (71; 246)	1197 (783; 1730)	258 (190; 393)	3273 (3000; 3832)	296 (198; 309)	p<0,001	p=0,076
LF, Mc ²	492 (377; 861)	498 (258; 1351)	295 (167; 495)	399 (155; 540)	1085 (610; 1383)	857 (496; 1086)	2856 (1616; 3162)	1174 (938; 1185)	p<0,001	p=0,024
VLF, mc ²	325 (291; 412)	252 (137; 546)	135 (111; 171)	183 (114; 295)	425 (326; 629)	420 (344; 675)	1798 (1273; 1817)	425 (396; 666)	p<0,001	p=0,004

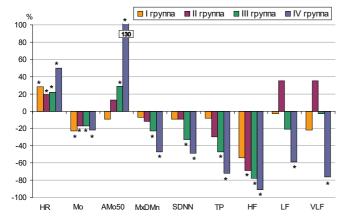
Примечание. В таблице и на рисунке показатели вариабельности сердечного ритма: HR – частота сердечных сокращений; Мо – мода; AMo₅₀ – амплитуда моды; MxDMn – вариационный размах динамического ряда кардиоинтервалов; SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов; SI – стресс-индекс; TP – общая мощность спектра; HF – мощность высокочастотного компонента спектра; LF – мощность низкочастотного компонента спектра; VLF – мощность очень низкочастотного компонента спектра.

низма, полностью подавляя процессы саморегуляции [5]. Симпатикотонический тип вегетативной регуляции не согласуется с понятиями тренированности и адаптированности в спорте [2]. При планировании спортивных тренировок необходимо принимать во внимание исходный тип вегетативной регуляции спортсмена, так как одинаковая физическая нагрузка может вызвать разные качественные адаптивные реакции организма. Особое внимание заслуживают лица, у которых установлено выраженное влияние на сердечный ритм как автономного, так и центрального звена ВНС (группа II и IV) [5]. Как показали многолетние исследования Шлык Н.И. [6], данные

> типы вегетативной регуляции явпяются приобретенными в результате различных длительных стрессосостояний. вых У лиц с данными типами регуляции часто встречаются выраженные или низкие варианты вегетативной реактивности, которые являются неблагоприятными для организма [2, 5, 8].

Заключение. Среди обследуумеренное емых (группа III) и вы-

раженное (группа IV) преобладание автономного контура регуляции установлено у 50.0 и 8.4% учащихся соответственно. Умеренное (18,3%) и выраженное (23,3) преобладание центральной и симпатической регуляции ритма сердца у обследуемых (группа I и II, всего 41,6%) является неблагоприятным показателем в спорте. У них наблюдается напряжение регуляторных систем организма по сравнению с группой III. С преобладанием централизации в регуляции ритма сердца отмечается направленное уменьшение показателей Mo, SDNN, MxDMn, TP, HF, LF, VLF и увеличение ЧСС, AMo₅₀ и SI, что согласуется с физиологическими подходами к их интерпретации других авторов. В группе III преобладал оптимальный функциональный ответ (умеренное увеличение симпатической и уменьшение парасимпатической активности). В группах I и II изменения в управлении ритмом сердца были менее выражены относительно исходных значений фона, указывая на низкие функциональные возможности организма. В группе IV выраженная вегетативная реактивность в ответ на АОП требует динамического наблюдения



Изменения медианы показателей вариабельности сердечного ритма при ортопробе относительно фонового (исходного)

* Наличие статистической достоверности между показателями в положении лежа и после активной ортостатической пробы (стоя), p < 0.05.

за спортсменами для выяснения причин реакции, так как может отражать донозологические состояния и срыв адаптации.

Таким образом, при занятиях спортом необходимо учитывать исходный тип вегетативной регуляции, что позволит избежать во время тренировок перенапряжения регуляторных систем организма и оптимально подготовить спортсмена к соревнованиям.

Литература

 Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 65-87.

Baevskiy R.M. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines) / R.M. Baevskiy, G.G. Ivanov, L.V. Chireikin [et al.] // Vestnik aritmologii. – 2001. – №24. – P. 65-87.

2. Гаврилова Е.А. Ритмокардиография в спорте / Е.А. Гаврилова. – СПб: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2014. – 164 с.

Gavrilova E.A. Rhythmocardiography in sports / E.A. Gavrilova. – SPb: I.I. Mechnikov Publ House SZGMU. – 2014. – 164 p.

3. Морфофункциональные признаки организма спортсменов-единоборцев Якутии. / Л.И. Константинова, Е.И. Семенова, Е.Д. Охлопкова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – №1(65). – С. 24-27.

Konstantinova L.İ. Morphofunctional indicators of organism of the athletes-wrestlers of Yakutia / L.I. Konstantinova, E.I. Semenova, E.D. Okhlopkova [et al.] // Yakut medical journal. – 2019. – №1(65). – P. 24-27. DOI: 10.25789/ YMJ.2019.65.07

4. Степанова Г.К. Особенности вегетативного управления сердечным ритмом у юношей-якутов / Г.К. Степанова, С.М. Дмитриева, М.В. Устинова // Бюл. СО РАМН. – 2009; – №6(140). – С. 61-66.

Stepanova G.K. Features of vegetative control of the heart rate at young yakut men / G.K. Stepanova, S.M. Dmitrieva, M.V. Ustinova // Siberian Branch of Medical Sciences. – 2009; – №6 (140). – P. 61-66.

5. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов / Н.И. Шлык. – Ижевск: УдГУ. – 2009. – 259 с.

Shlyk N.I. Heart rhythm and type of regulation in children, adolescents and athletes / N.I. Shlyk. – Izhevsk: UdGU. – 2009. – 259 p.

6. Шлык Н.И. Ритм сердца и тип регуля-

ции при оценке функциональной готовности организма юных и взрослых спортсменов (по данным экспресс-анализа вариабельности сердечного ритма) / Н.И. Шлык // Ритм сердца и тип вегетативн. регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональн. подготовленности спортсменов: мат-лы VI всероссийск. симпозиума с международ. участием. -2016. — С. 20-40.

Shlyk N.I. Rhythm of heart and type of the regulation at assessment of the functional readiness of the organism of young and adult athletes (according to the snap analysis of variability of the cardiac rhythm) / Shlyk N.I. // Proceedings of the VI All Russia Symposium with international participation: The heart rhythm and the type of autonomic regulation in assessing the health of the population and functional training of athlete. — Izhevsk: UdGU, 2016; 20-40.

- 7. Strategies for assessing the prevalence of cardiovascular sudden deaths in young competitive athletes / B.J. Maron, C.J. Murphy, T.S. Haas [et al.] // Int. J.Cardiology. 2014. Vol. 173(3) P. 369-372. DOI: 10.1016/j.ij-card.2014.02.021
- 8. Topcu B. The autonomic nervous system dysregulation in response to orthostatic stress in children with neurocardiogenic syncope / B. Topcu, F. Akalin // Cardiol. in the young. 2010. Vol. 20(2), P. 165-172. DOI: 10.1017/ S1047951109991211

М.С. Саввина, Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, Г.И. Образцова, В.Г. Часнык, Т.М. Климова, В.Б. Егорова

ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.22 УДК 616-053.2(571.56)

Изучена связь между риском развития врожденных пороков сердца (ВПС) у детей и некоторыми факторами перинатального периода, состоянием здоровья и этнической принадлежностью родителей. Установлено, что диагноз ВПС статистически значимо чаще встречался у детей представителей коренных народов Республики Саха (Якутия). Наличие ВПС у родителей ассоциировалось с большей частотой подтвержденных пороков у детей. Не установлено статистически значимых связей между изученными факторами перинатального периода и частотой ВПС у детей. Вероятно, генетические факторы следует рассматривать как одну из основных причин развития ВПС у населения Якутии.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, врожденные пороки сердца, коренные малочисленные народы Севера, Якутия, факторы риска развития ВПС.

The aim of the study was to study the relationship between the risk of developing CHD in children and some factors of the perinatal period, the state of health and ethnicity of parents. According to the data of the Perinatal Center of the Republican Hospital No. 1 – National Center of Medicine (PC of the Republic of Belarus No. 1-NCM) for the periods 2001-2003 and 2013-2015, the diagnosis of CHD was statistically significantly more common in children of parents of indigenous nationality. The presence of CHD in parents was associated with higher frequency of confirmed mal-

formations in children. There were no statistically significant relationships between the studied factors of the perinatal period and the frequency of CHD in children. Probably, genetic factors should be considered as one of the main reasons for the development of CHD in the population of Yakutia.

Key words: congenital malformations, congenital heart defects, indigenous small-numbered peoples of the North, Yakutia, risk factors for the development of CHD.

САВВИНА Майя Семеновна - к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, maya_savvina@mail.ru; НЕЛУ-НОВА Туяра Ивановна – врач-кардиолог Перинатального центра Якутской республиканской клинической больницы, аспирант СПбГПМУ; БУРЦЕВА Татьяна Егоровна - д.м.н., проф. СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; ОБРАЗЦОВА Галина Игоревна – д.м.н., доцент НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург; ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич – д.м.н., проф. СПбГПМУ; КЛИМОВА **Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedykt@mail.ru; ЕГОРОВА Вера Борисовна - к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

Введение. Врожденные пороки сердца (ВПС) являются одной из основных проблем современной педиатрии. В регионах Российской Федерации ВПС занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей и остаются ведущей причиной их смерти [5,6].

Поражения сердечно-сосудистой

системы, по данным общенационального регистра врожденных пороков развития, имеют наибольший удельный вес, занимая 18,1% [1]. В 2014 г. заболеваемость ВПС составила 400,5 случая на 100 тыс. детей, в 2015 г. – 439,0 [3]. В различных регионах РФ показатели заболеваемости и структура ВПС в значительной степени отличаются друг от друга. В Республике



Саха (Якутия) с 2000 г. работает региональный регистр, в который вносятся данные о рождении детей с пороками развития, в том числе с врожденными пороками сердца. Данные этого регистра являются основой для исследовательской и статистической работы по изучению ВПС. В 2011 г. в РС (Я) заболеваемость ВПС составила 29,1 случая на 100 тыс. детей. Количество выявляемых ВПС стабильно повышается на протяжении лет, и пороки сердца в течение длительного времени занимают второе место в структуре младенческой смертности [4].

В генезе ВПС следует говорить о сочетании социальных, наследственных, медицинских факторов, а также факторов окружающей среды. Очень часто эти воздействия могут комбинироваться. Генетические факторы рассматривают как одну из основных причин развития ВПС (хромосомные мутации и делеции, свежие мутации). В изолированных популяциях (например, в местах компактного проживания коренных жителей) генетические проявления могут возникнуть в результате гомолокальных и национальных браков.

По данным Якутского республиканского медицинского информационного центра, за период 2002-2006 гг. ВПС оказались второй по распространенности причиной смерти пациентов в возрасте до 14 лет среди эвенков, эвенов, долганов и юкагиров. При анализе заболеваемости ВПС в различных зонах Якутии значительный рост описан в промышленных, арктических и вилюйской группах районов республики [2].

В структуре ВПС в Якутии наиболее распространенными являются пороки так называемой «большой шестерки»: дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, транспозиция магистральных сосудов, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, коарктация аорты [3].

В связи с высокой значимостью проблемы ВПС целью исследования было изучение связи между риском развития ВПС у детей и некоторыми факторами перинатального периода, состоянием здоровья и этнической принадлежностью родителей.

Материалы и методы. Ретроспективное клиническое исследование проведено на базе Перинатального центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины (ПЦ РБ№1-НЦМ). В исследование были включены все случаи ВПС (n=1824) среди новорожденных, родившихся живыми за периоды: 2001-2003 гг. и 2013-2015 гг. Первичной документацией стали статистические карты стационарного больного (форма №066/у-02) и стационарные журналы (форма №010у).

Все случаи ВПС были разделены на 2 группы (подтвержденные и неподтвержденные ВПС). У всех пациентов со сложными ВПС, кроме эхокардиографических методов, диагноз был подтвержден компьютерной томографией с контрастным усилением сосудов, аортографией, селективной коронароангиографией.

Национальность родителей определялась по самоидентификации. К представителям коренных народов Якутии были отнесены якуты и коренные малочисленные народы Севера (КМНС) - эвены, эвенки, долганы, юкагиры, чукчи. Для анализа использовали 2 подхода: 1-й - с объединением в одну группу детей, один или оба родителя которых были представителями коренных народов Республики Саха (Якутия) - якуты или КМНС (n=1319); при 2-м подходе эта группа была разделена на 2 подгруппы -1246 случая, где оба родителя были представителями коренных народов Якутии, и 73 случая, где один из родителей был представителем коренных народов Якутии. В 503 случаях родители были представителями других этнических групп (русские; народы Средней Азии (киргизы, таджики, узбеки); народы Кавказа (чеченцы, ингуши, армяне); представители других национальностей (кумыки, хакасы, украинцы, поляки, немцы, татары, буряты)).

Статистические расчеты были выполнены с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 17 (IBM®, США). При сравнении групп использовали критерии Пирсона х2 и Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принималось рав-

Результаты и обсуждение. Диагноз ВПС был подтвержден у 625 из 1822 детей (34,3%). Статистически значимо чаще это были дети родителей коренной национальности (табл.1). Эти различия сохранялись и при делении коренной группы на подгруппы.

Из числа детей с подтвержденным ВПС у 549 (87,8%) был установлен простой порок сердца, у 76 (12,2%) сложный. При сравнении структур подтвержденных ВПС не установлено статистически значимых различий в доле простых и сложных пороков у детей разных национальностей (табл.2).

Таблица 1

Частота подтвержденных ВПС в разных этнических группах, п (%)

Г	Подтвержд	енный ВПС	
Группа	Нет (n=1197)	Есть (n=625)	р
1-й по	одход		
Коренные (n=1319)	836 (63,4)	483 (36,6)	0.001
Некоренные (n=503)	361 (71,8)	142 (28,2)	0,001
2-й по	одход		
Оба родителя коренные (n=1246)	785 (63,0)	461 (37,0)	
Один из родителей коренной (n=73)	51 (69,9)	22 (30,1)	0,002
Родители другой национальности (n=503)	361 (71,8)	142 (28,2)	

Примечание. р — достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона χ2).

Таблица 2

Структура подтвержденных ВПС, п (%)

Группа	Простые (n=549)	Сложные (n=76)	p
1-й по	одход		
Коренные (n=483)	422 (87,4)	61 (12,6)	0.500
Некоренные (n=142)	127 (89,4)	15 (10,6)	0,508
2-й по	одход		
Оба родителя коренные (n=461)	403 (87,4)	58 (12,6)	
Один из родителей коренной (n=22)	19 (86,4)	3 (13,6)	0,794
Родители другой национальности (n=142)	127 (89,4)	15 (10,6)	

Примечание. р — достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона γ2).

Таблица 3

Сравнение групп по возрасту родителей и порядковому номеру беременности

Показатель	Группа	N	Me (Q1-Q3)	р	
Ворие от мотому, тот		142	28 (23-34)	0,262	
Возраст матери, лет		481	27 (23-32)	0,202	
Вормост откус, тот	Некоренные	125	30 (26-35)	0,055	
Возраст отца. лет	коренные	435	29 (25-35)		
Попаниовуй момор боломому отм	Некоренные	142	2 (1-4)	0.400	
Порядковый номер беременности	Коренные	482	2 (1-4)	0,490	

Примечание. р — достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

Таблица 4

Частота ВПС у родителей, п (%)

Гауулга дарай	ВПС у род	цителей		
т руппа детеи	Группа детей Heт (n=1753) E		p	
1-й подход				
Коренные (n=1319)	1262 (95,7)	57 (4,3)	0.052	
Некоренные (n=503)	491 (97,6)	12 (2,4)	0,053	
	2-й подход			
Оба родителя коренные	1191 (95,6)	55 (4,4)		
Один из родителей коренной	71 (97,3)	2 (2,7)	0,118	
Родители другой национальности	491 (97,6)	12 (2,4)		

Примечание. р — достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона $\chi 2$).

Таблица 5

Частота подтвержденных ВПС у детей при ВПС у родителей, п (%)

ВПС	Подтвержденный I	ОШ (95%ДИ)	р	
у родителей	нет	есть		
	Вся гру	уппа (n=1822)		
Нет (n=1753)	1169 (66,7)	584 (33,3)	20(1949)	<0.001
Есть (n=69)	28 (40,6)	41 (59,4)	2,9 (1,8-4,8)	<0,001
	Корен			
Hет (n=1262)	814 (64,5)	448 (35,5)	20(1750)	<0.001
Есть (n=57)	22 (38,6)	35 (61,4)	2,9 (1,7-5,0)	<0,001
	Некоре			
Heт (n=491)	355 (72,3)	136 (27,7)	26(0.92.9.2)	0.000
Есть (n=12)	6 (50,0)	6 (50,0)	2,6 (0,83-8,2)	0,089

Примечание. р — достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона χ2); ОШ - отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

Различия в частоте ВПС между коренными и некоренными этносами могли быть обусловлены различиями в возрасте родителей, более низким качеством здоровья, наличием неблагоприятных факторов во время беременности, более высокой частотой генетических нарушений. Для проверки этих гипотез был последовательно проведен сравнительный анализ в 2 группах.

Сравнение групп по возрасту родителей и порядковому номеру беремен-

ности не выявило статистически значимых различий (табл.3).

При изучении анамнеза установлено, что в общей группе в 3,8% случаев у одного из родителей имелся ВПС. При этом этот фактор несколько чаще отмечался в группе родителей коренной национальности, уровень значимости был близок к критическому. При делении коренных на 2 подгруппы в группе, где оба родителя коренные, частота ВПС у родителей составила 4,4% (табл. 4).

Наличие ВПС у родителей ассоциировалась с большей частотой подтвержденных пороков сердца у детей. Причем эти различия более четко прослеживались у детей коренного населения. Шансы иметь данный фактор риска были в 2,9 раза выше у детей с ВПС (табл. 5).

Все изучаемые факторы перинатального периода были сгруппированы в 5 модулей. Модуль 1 - отягощенный акушерский анамнез, модуль 2 – патология беременности, модуль 3 – вредные факторы окружающей среды, модуль 4 – нарушения здоровья матери, 5 – вредные привычки матери. При сравнении групп детей без ВПС и с подтвержденным ВПС не выявлено статистически значимых различий в частоте факторов риска (табл.6, р>0,05). Разделение на группы по этнической принадлежности также не показало наличия статистически значимой зависимости. Качество здоровья беременных было крайне низким вне зависимости от этнической принадлежности.

Генетический синдром наблюдался у 24 детей, из них в 14 случаях у ребенка имелся подтвержденный ВПС (р=0,013). Частота генетического синдрома составила 15 (1,1%) случаев у детей коренного населения и 9 (1,8%) – у некоренного (р=0,275). У коренных наличие генетического синдрома статистически значимо чаще ассоциировалось с наличием подтвержденного ВПС (табл.7). Следует отметить, что отсутствие аналогичной связи у некоренных может быть обусловлено малым числом наблюдений с генетическим синдромом.

Не установлено статистически значимых различий в частоте множественных пороков развития между детьми коренной и некоренной национальности (5,2% в обеих группах, p=0,991). В 44 случаях из 94 у детей с множественными пороками развиятия имелся подтвержденный ВПС (p=0,009).

Заключение. Таким образом, по данным Перинатального центра Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины (ПЦ РБ№1-НЦМ), за периоды 2001-2003 гг. и 2013-2015 гг. диагноз ВПС статистически значимо чаще встречался у детей родителей коренной национальности. Наличие ВПС у родителей ассоциировалось с большей частотой подтвержденных пороков сердца у детей. Не установлено статистически значимых различий в доле простых и сложных пороков у детей разных национальностей. Качество здоровья

Таблица 7

Таблица 6

Факторы риска ВПС у детей со стороны матери, п (%)

	ВПС нет	ВПС есть	p				
Модуль1							
(Отягощенный акушерский анамнез)							
Нет ФР	610 (66,7)	305 (33,33)	0,381				
Есть ФР	587 (64,7)	320 (35,3)	0,381				
Модул	ь 2 (Патолог	ия беременно	сти)				
Нет ФР	80 (65,6)	42 (34,4)	0,976				
Есть ФР	1117 (65,7)	583 (34,3)	0,976				
	Моду	ль 3					
(Вредны	е факторы о	кружающей с	реды)				
Нет ФР	937 (66,1)	480 (33,9)	0,471				
Есть ФР	260 (64,2)	145 (35,8)	0,4/1				
Модуль 4	4 (Нарушені	ия здоровья ма	тери)				
Нет ФР	579 (65)	312 (35)	0.520				
Есть ФР	0,530						
Модуль	Модуль 5 (Вредные привычки матери)						
Нет ФР	1106 (66, 2)	564 (33,8)	0.114				
Есть ФР	91 (59,9)	61 (40,1)	0,114				

Примечание. р – достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона γ2).

матерей обследованных детей с ВПС характеризуется как "низкое" вне зависимости от этнической принадлежности. Не установлено статистически значимых связей между изученными факторами перинатального периода и частотой ВПС у детей. Вероятно, генетические факторы следует рассматривать как одну из основных причин развития ВПС у коренного населения Якутии.

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.23 УДК 613.0; 159.9.07; 159.97

САВОСТЬЯНОВ Александр Николаевич к.б.н., д. филос. н., доцент, в.н.с. НИИ физиологии и фундаментальной медицины, зав. лаб. ИЦиГ СО РАН, проф. и зав. кафедрой Гуманитарного института Новосибирского госуниверситета, a-sav@mail. ru, http://orcid.org/ 0000-0002-3514-2901; Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск: БОРИСОВА Наталья Владимировна – д.м.н., проф., Borinat@ yandex.ru, http://orcid.org/ 0000-0001-9583-3424, КАРПОВА Александра Георгиевна аспирант, karpova74@list.ru, http://orcid. org/ 0000-0001-9622-8496, AΦAHACLEBA **Елена Борисовна** – аспирант, e.cassi@ http://orcid.org/ 0000-0001-7566mail.ru, 6315. ТАМОЖНИКОВ Сергей Сергеевич - н.с. НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, s.tam@physiol. ru, http://orcid.org/ 0000-0002-7991-861X;

Частота подтвержденного ВПС у детей с генетическим синдромом, п (%)

Гъущно	Гонотино окий онильом	ВПС подт			
Группа	Генетический синдром	нет	есть	Р	
Hayan ayyyy ya (n=404)	Нет	356 (72,1)	138 (27,9)	0,276	
Некоренные (n=494)	Есть	5 (55,6)	4 (44,4)		
Vanarry (n=1204)	Нет	831 (63,7)	473 (36,3)	0.015	
Коренные (n=1304)	Есть	5 (33,3)	10 (66,7)	0,015	

Примечание. р — достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона χ2).

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035 Арктика).

Литература

1. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение легочного сердца у детей / Л.И. Агапитов // Лечащий врач. – 2012. - №8. – С. 47-54.

Agapitov L.I. Diagnosis and treatment of the pulmonary heart in children / L.I. Agapitov // Attending physician. - 2012. - №8. - P. 47-54.

2. Актуальные вопросы кардиологии / под. ред. Якушина С.С. - М.: ГЭОТАР - Медиа. -2019. - C. 15-18.

Topical issues of cardiology / Yakushin S.S. -M.: GAOTAR - Media. - 2019. - 15-18 p.

3 Бойко F P Проблема адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера / Е.Р. Бойко. - СПб.: Политехника-сервис. 2009. - 264 с.

Boyko E.R. The problem of human adaptation

to the environmental and social conditions of the North / E.R. Boyko. - St. Petersburg.: Polytechnic-service, 2009. - 264 p.

4. Основные показатели деятельности педиатрической службы Республики Саха (Якутия). - Якутск, 2007. - 153 с.

Key performance indicators of the pediatric service of the Republic of Sakha (Yakutia). - Yakutsk, 2007. - 153 p.

5. Полунина Н.В. Частота врожденных аномалий как составляющая показателя здоровья детского населения региона / Н.В. Полунина, А.Ю. Разумовский, В.А. Саввина, А.Р. Варфоломеев, В.Н. Николаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - №5. C.47-51.

Polunina N.V. The frequency of congenital anomalies as a component of the index of health of children population of the region / N.V. Polunina, A.Y. Razumovsky, V.A. Savvina, A.R. Varfolomeev, V.N. Nikolaev // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. - 2014. - № 5. - 47-51 p.

6. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца: проблемы плода и новорожденного ребенка / A.C. Шарыкин // Consilium medicum. – 2012. - №3. – C. 54-58.

Sharikin A.S. Congenital heart defects: problems of the fetus and newborn child / A.S. Sharikin // Consilium medicum. - 2012. - №3. - 54-58 p.

А.Н. Савостьянов, Н.В. Борисова, С.С. Таможников, А.Г. Карпова, Е.Б. Афанасьева

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ И МИГРАНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Проведено сопоставление психологических маркеров депрессивного расстройства у коренных жителей и мигрантов в приполярных районах Якутии. В исследовании приняли участие здоровые студенты медицинского колледжа в пос. Хандыга Якутии и студентымедики, переехавшие в Якутию из южных регионов.

Ключевые слова: предрасположенность к депрессии, мигранты, приполярный регион, нейротизм, коллективизм, экстраверсия.

The comparison of psychological markers of depressive disorder in indigenous people and migrants in the polar regions of Yakutia is carried out. The study involved healthy students of the medical college in the village Khandyga of the Republic Sakha (Yakutia) and medical students who moved to Yakutia from the southern regions.

Keywords: predisposition to depression, migrants, circumpolar region, neuroticism, collectivism, extraversion.

Введение. Адаптация к экстремальному климату часто сопровождается повышением риска аффективной патологии, включая расстройства тревожно-депрессивного спектра [5, 6]. Ранняя диагностика таких нарушений необходима для их своевременной профилактики и снижения негативных последствий. До недавнего времени большинство медицинских исследований депрессии было направлено на сопоставление клинических пациентов со здоровыми контрольными испытуемыми. Такие сравнения имеют несколько существенных недостатков. В первую очередь, они не позволяют выявить тех людей, которые по какой-либо причине скрывают симптомы депрессии от окружающих и не обращаются за врачебной помощью. Кроме того, клинические обследования проводятся на пациентах, которые уже получают медикаментозную помощь, что не позволяет выявить исходных причин депрессии, поскольку эффект терапии искажает соотношение разфакторов, определяющих личных предрасположенность к заболеванию [31]. В связи с этим представляется актуальным проведение исследований, направленных на установление маркеров предрасположенности к депрессии у здоровых людей [13, 14, 20, 32].

Наиболее часто в качестве психологических маркеров депрессии рассматриваются индивидуальные оценки по различным шкалам психологических тестов, предложенных в рамках концепции «Большой пятерки», разработанной Г. Айзенгом [15] и его последователями [11, 26, 27, 33]. В серии исследований, выполненных под руководством Г.Г. Князева [1,3, 22], было показано, что такой фактор «Большой пятерки», как нейротизм и его фасеты, имеет положительную корреляцию с риском депрессии, а оценки экстраверсии, и в особенности дружелюбия (agreeableness), наоборот, отрицательно коррелируют с риском депрессии. Согласно большинству нейробиологических концепций личностных особенностей, маркеры «Большой пятерки» преимущественно определяются генетически [11, 26] и незначительно зависят от условий формирования и проживания личности. Наоборот, социокультурные факторы, относящиеся к выбору различных морально-этических регуляторов человеческого поведения, оказываются крайне зависимыми от социальной среды и могут изменяться в течение жизни человека. В качестве таких социокультурно определяемых маркеров депрессии часто называются показатели индивидуализма и коллективизма [17, 33]. Эти два понятия относятся в первую очередь к способу самооценки личности в контексте социальных отношений. Коллективизм отражает желание индивида определять свои собственные свойства через принадлежность к какому-либо сообществу (семья, государство, религиозная группа и т.д.). Индивидуализм, наоборот, связан с желанием определить свою личность вне зависимости от коллектива. Необходимо отметить, что на уровне культуры коллективизм и индивидуализм являются противопоставленными характеристиками [29]. Однако на уровне отдельных людей эти два показателя оказываются ортогональными друг к другу, т.е. персональные оценки выраженности индивидуализма и коллективизма при помощи психологических тестов статистически не связаны между собой [30].

В ряде исследований показано, что коллективизм и индивидуализм ассоциированы с нейрофизиологическими показателями, отражающими функциональное состояние так называемых структур «социального мозга» [23]. Также показано, что эти два психологических показателя изменяют взаимосвязи между поведенческими, психогенетическими и нейрофизиологическими маркерами депрессии у неклинических испытуемых [21, 25]. Однако такие взаимосвязи носят непостоянный характер и могут меняться в разных сообществах. Так, для большинства азиатских выборок показана значимая отрицательная зависимость риска развития депрессии от уровня коллективизма [18]. В то же время Г.Г. Князев с соавт. показали, что в России высокий уровень коллективизма не снижает риска развития депрессии [24]. Таким образом, вопрос о роли социокультурных личностных черт в формировании риска депрессии остается открытым.

Целью данного исследования является изучение взаимосвязи между психологическими маркерами депрессивного расстройства среди здоровых молодых людей, переехавших на долговременное жительство в приполярные районы Республики Саха (Якутия) из южных регионов в сравнении с людьми, постоянно проживающими в этих регионах.

Материалы и методы. В обследовании участвовало 50 мигрантов, приехавших в г. Якутск в 2018 г. (все мужчины, средний возраст 24,1±3,2 года). Мигранты были обследованы дважды:

первое обследование состоялось в сентябре-октябре 2018 г., примерно через месяц после переезда в Якутск, а повторное - в апреле 2019 г., т.е. через полгода после переезда. В первом обследовании участвовало 50 мигрантов. Однако 3 чел. впоследствии уехали из Якутии и не приняли участия во втором обследовании. Большинство участников-мигрантов прибыли в Якутию из республик Средней Азии (Таджикистан – 28 чел., Кыргызстан – 11, Туркмения – 4, Узбекистан – 2 чел.). Кроме того, часть мигрантов приехали в Якутию из Египта (5 чел.), Замбии (1 чел.) и Перу (1 чел.). Все участникимигранты были студентами-медиками или врачами-стажерами, проходившими обучение на базе Северо-Восточного федерального университета. Они либо получили высшее образование на русском языке, либо были студентами очной формы обучения в СВФУ, обучаясь на русскоязычных програм-

В качестве контрольной выборки в 2019 г. была обследована группа студентов медицинского колледжа в пос. Хандыга Томпонского района Якутии (23 мужчин, 27 женщин, средний возраст 25,2±3,1 года), который официально отнесен к региону с арктическим климатом. Все обследуемые дали добровольное письменное согласие на участие в обследовании. Обследование проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации по биомедицинской этике. Протоколы обследования были рассмотрены и одобрены на этическом комитете СВФУ.

Все участники обследования проходили психологическое тестирование при помощи пакета опросников и имплицитного ассоциативного теста. Для измерения личности в рамках пятифакторной модели был использован опросник «Маркеры факторов «Большой пятерки»» (Big Five Factor Markers [10]. Кроме этого, мы использовали хорошо известные опросники для измерения личностной тревожности (State Trait Anxiety Inventory) [7] и агрессивности (Aggression Scale) [10]. Эмоциональный интеллект измерялся с помощью опросника К. Барчард, переведенного и валидизированного Г.Г. Князевым с соавт. [4]. Для оценки выраженности индивидуалистических и коллективистских тенденций были использованы два опросника. Первый – это известный опросник Сингелиса (Self Construal Scale) [28] для оценки коллективной и независимой Я-концепции. Второй опросник



измеряет аффилиативные тенденции избирательно к ближайшим родственникам или любимому человеку (RISC, Relational-Interdependent Construal) [12]. Оба опросника переведены и валидизированы [2]. Для оценки выраженности депрессивной симптоматики использовали опросник A.T. Бека (Beck depression inventory) [9], опросник Ахенбаха для взрослых на выраженность широкого спектра психопатологической симптоматики (Adult Behavior Checklist) [8] и опросник самооценки BO3 (Self Reporting Questionnaire, SRQ20) [16]. Также был использован опросник Холмса и Рейха [19] для измерения чувствительности к стрессу и наличия стресса в окружении. Необходимо отметить, что результаты психологического тестирования были тщательно перепроверены при повторном обследовании мигрантов. По показателям личностных шкал, которые не должны меняться под воздействием адаптации (экстраверсия, нейротизм, ответственность, интеллект и др.), выявлены высокие значения коэффициентов внутрисубъектной самокорреляции (r > 0,95; p < 0,0001), что говорит о понимании участниками вопросов тестов и об осмысленности их заполнения.

Для определения взаимосвязи между риском развития депрессии и личностными психологическими особенностями обследуемых вычислялись двусторонние коэффициенты корреляции Пирсона между индивидуальными оценками различных шкал личностных опросников и оценками по различным шкалам депрессивности опросника А.Т. Бека и шкалам опросника Т. Ахенбаха. Однако нами было выявлено, что шкалы опросников Бека и Ахенбаха высоко коррелировали между собой (г > 0,4; р < 0,03). Поэтому в рамках данной публикации будут представлены только корреляции оценок личностных шкал с оценками по суммарной шкале

Для сопоставления мигрантов и коренного населения использовался однофакторный ANOVA с фактором «группа» (мигранты vs коренное население). Для внутригрупповых сопоставлений мигрантов использовался ANOVA для повторных измерений с фактором «период адаптации» (первое обследование vs второе обследование).

Результаты и обсуждение. Корреляции выраженности депрессии с личностными особенностями в обеих группах. В обеих группах обследованных выраженность депрессивной

симптоматики, опененная при помощи опросника Бека, показала высокозначимые положительные корреляции с оценками личностных черт опросника Г. Айзенга: нейротизма (r = 0,43; р < 0,0001) и его фасетов «тревожность» (r = 0.34; p < 0.0001), «неустойчивость к неопределенности» (r = 0.46; р < 0,0001), а также психотизма (r = 0,30; р < 0,0001) и его фасетов «импульсивность» (r = 0.28; p = 0.001) и «безответственность» (r = 0.29; p < 0.0001). Кроме того, выраженность депрессии положительно коррелировала с уровнем нейротизма по опроснику маркеров «Большой пятерки» (r = 0.24; p = 0.003), а также со шкалой гнева (r = 0,25; p = 0,002) и враждебности (r = 0,19; = 0.002) опросника Басса-Перри.

Негативные корреляции были выявлены между выраженностью депрессии и уровнем экстраверсии по тесту Айзенга (r = -0.25; p = 0.002) и ее фасета «активность» (r = -0.26; p = 0.009), а также для экстраверсии (r = -0,36; < 0,00010), дружелюбия (r = -0,24; p = 0,003), сознательности (r = -0,27; p = 0.001) и интеллекта (r = -0.23; p =0,005) опросника маркеров «Большой пятерки». Кроме того, выраженность депрессии отрицательно коррелировала с показателем коллективизма опросника Сингелиса (r = -0,38; p < 0,0001) и уровнем аффилиативных тенденций избирательно к ближайшим родственникам (RISC, r = -0.25; р = 0.002), а также со способностью к эмпатии по опроснику эмоционального интеллекта К. Барчард (r = -0,24; р 0.004).

Сравнение психологических показателей у мигрантов и коренного населения. Степень выраженности депрессии по суммарной шкале Бека у мигрантов при их первом обследовании была значимо выше (11,6±1,2), чем у коренного населения (7,2±1,2), F(1, 97) = 6.31; p = 0.014 (puc. 1,A).

Выраженность депрессии у мигрантов положительно коррелировала с уровнем стресса (r = 0.65; p < 0.0001). Также уровень личностной тревожности по тесту Ч. Спилбергера был существенно выше у мигрантов (34,3±1,0) в сравнении с коренным населением $(25,1\pm1,0)$, F(1, 99) = 38,16; p < 0,0001 (рис. 1,Б). Повышенный уровень у мигрантов наблюдался и для показателя ситуативной тревожности. Кроме того, мигранты показали сниженные в сравнении с коренным населением аффилиативные тенденции к ближайшим родственникам (тест RISC: у мигрантов - 4,3±0,1; у коренных жителей - 4,8±0,1, F(1, 99) = 3,48; p = 0,055), сниженныйуровень коллективизма (опросник Сингелиса: у мигрантов - 4,5±0,1; у коренных жителей - 4.9 ± 0.1 , F(1.99) =3,40; р = 0,050), но повышенный уровень социальной активности (опросник Айзенга: у мигрантов - 34,4±0,8; у коренных жителей - 32,1±0,8, F(1, 98) = 4.43; p = 0.038).

Сравнение психологических показателей у мигрантов при их первичном и повторном обследовании. Уровень личностной тревожности у мигрантов при повторном измерении через полгода после переезда в Якутию был значимо ниже (32,2±0,9), чем при первом измерении сразу же после переезда $(34,4\pm0,9)$, F(1,46) = 4,34; p =0,042. Аналогичные изменения наблюдались и для показателя ситуативной тревожности. Все показатели личностных черт, а также показатели выраженности депрессии у мигрантов в течение полугода их проживания в Якутии значимо не изменялись. Однако при сопоставлении показателя выраженности депрессии по шкале Бека индивидуально для каждого из 47 дважды обследованных мигрантов было отмечено, что этот показатель снизился у 29 чел., повысился у 15 чел. и не изменился у 3 чел. Таким образом, вы-





Рис. 1. Межгрупповое сравнение мигрантов при первичном обследовании и постоянных жителей Якутии по степени выраженности депрессии (А) и уровню личностной тревожности (Б)

раженность депрессии снизилась для большинства мигрантов, но у 1/3 из них она выросла. Мы провели дополнительный статистический анализ для выяснения того, с каким из психологических факторов могут быть связаны эти различия. Для этого у мигрантов по каждой из шкал личностных черт был проведен одномерный ANOVA с фактором «подгруппа» (с тремя уровнями: выраженность депрессии снизилась, выросла или не изменилась). Большинство анализируемых личностных показателей не дало никаких достоверных эффектов для динамики депрессии. Значимые значения были выявлены для показателя коллективизма по тесту Сингелиса и аффилиативным тенденциям к ближайшим родственникам (тест RSIC). Уровень коллективизма был максимален для мигрантов, у которых выраженность депрессии в течение жизни в Якутии снижалась (4,8±0,2); был незначительно ниже у мигрантов, у которых выраженность депрессии не изменилась (4,7±0,4); и был существенно снижен у мигрантов, для которых выраженность депрессии

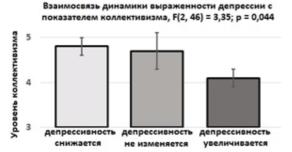


Рис. 2. Различия в показателе коллективизма в подгруппах мигрантов с разной динамикой выраженности депрессии

выросла (4,1±0,2), F(2, 46) = 3,35; р = 0,044 (рис. 2). Похожие результаты выявлены для шкалы RISC. Усиление выраженности депрессии связано с низкой выраженностью аффилиации с родственниками.

Общий анализ зависимости выраженности депрессии от психологических личностных свойств в обеих группах, как у мигрантов, так и у коренного населения в Якутии, в целом подтвердил те результаты, которые были ранее получены отечественными [1, 16] и международными [26] исследователями. Депрессия более выражена у людей с высокими значениями нейротизма и его фасетов, а также с показателями психотизма и его фасетов. Наоборот, высокие значения экстраверсии, дружелюбия и интеллекта связаны с низкими значениями выражен-

ности депрессии. Однако нами также выявлена существенная взаимосвязь коллективизма с низкой выраженностью депрессии. По данным Г.Г. Князева [24], такая связь не выявляется для русской выборки, хотя она типична для респондентов из азиатских стран, таких как Китай [18]. Можно отметить, что обследованные нами респонденты относятся либо к коренному населению Якутии (якуты и эвенки), либо являются представителями азиатских (таджики, узбеки, киргизы) или североафриканских (арабы) народов. Соответственно, по этому показателю мы получили результат типичный для азиатских стран, но нетипичный для русского населения России.

В первый месяц после переезда в Якутию мигранты показали повышенные значения уровня тревожности и выраженности депрессии. Через полгода после переезда уровень тревожности у всей группы мигрантов существенно снизился, что можно рассматривать как результат адаптации к новым условиям. Показатель уровня выраженности депрессии у мигрантов

показал разнонаправленную динамику. У большинства мигрантов выраженность депрессии снизилась, но примерно у 30% - наоборот, повысилась. Два близких по значению психологических показателя - коллективизм и аффилиация с родственниками - оказались значимыми для формирования динамики выраженности депрессии. Низкий уровень коллективизма оказывается предиктором плохой динамики депрессии, когда в процессе жизни в

Якутии депрессивная тенденция нарастает, тогда как высокий уровень коллективизма определяет снижение выраженности депрессии с течением времени адаптации.

Заключение. Таким образом, показатель «коллективизм» может рассматриваться как один из основных маркеров, определяющих риск развития депрессии у мигрантов при их адаптации к субэкстремальным условиям жизни.

Исследование выполнено при поддержке грантов РФФИ № 18-415-140021 и 18-29-13027. Работа А.Н. Савостьянова также поддержана из средств бюджетного проекта ИЦиГ СО РАН № 0324- 2019-0040-C-01.T.

Литература

1. Депрессивная симптоматика и актив-

ность осцилляторных сетей в покое / Г.Г. Князев, А.Н. Савостьянов, А.В. Бочаров [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015;65:344-349.

Knyazev G.G., Depressive symptoms and activity of oscillator networks at rest / G.G. Knyazev, A.N. Savostyanov, A.V. Bocharov, A.E. Saprygin, S.S Tamozhnikov // I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. - 2015; 65: P. 344-349. doi:10.7868/S0044467715030041

2. Дорошева Е.А. Валидизация русскоязычных версий двух опросников Я-концепции / Е.А. Дорошева, Г.Г. Князев, О.С. Корниенко // Психологический журнал. — 2016. — Т. 37, № 3. — С.99—112.

Dorosheva E.A. Validation of Russian-language versions of two self-concept questionnaires / E.A. Dorosheva, G.G. Knyazev, O.S. Kornienko // Psychological journal. - 2016; No.3 (37). - P.99–112.

3. Князев Г.Г. Валидизация русской версии маркеров факторов большой пятерки из международного пула личностных вопросов Гольдберга / Г.Г. Князев, Л.Г. Митрофанова, А.В. Бочаров // Психологический журнал. — 2010. — Т. 31, №5. — С. 100-110.

Knyazev G.G. Validation of the Russian version of the Big Five factor markers from the international pool of Goldberg's personality questions. G.G. Knyazev, L.G. Mitrofanova, A.V. Bocharov // Psychological journal. - 2010; 5 (31). P. 100-110.

4. Князев Г.Г. Адаптация русскоязычной версии "Опросника эмоционального интеллекта" К. Барчард / Г.Г. Князев, Л.Г. Митрофанова, О.М. Разумникова // Психологический журнал. – 2012. – Т. 33, № 4. – С.112-121.

Knyazev G.G. Adaptation of the Russian-language version of the Emotional Intelligence Questionnaire K. Barchard / G.G. Knyazev, L.G. Mitrofanova, O.M. Razumnikova // Psychological journal. – 2012. - No.4 (33). P. 112-121.

5. Кривощеков С.Г. Психофизиологические аспекты незавершенной адаптации / С.Г. Кривощеков, В.П. Леутин, М.Г. Чухрова. – Новосибирск, 2013. – С.100.

Krivoshchekov S.G., Leutin V.P., Chukhrova M.G. Psychophysiological aspects of incomplete adaptation / S.G. Krivoshchekov, V.P. Leutin, M.G. Chukhrova // SB RAMS. – 2013. – P.100.

6. Кузнецова И.Б. Здоровье мигрантов как социальная проблема / И.Б. Кузнецова, Л.М. Мухарямова, Г.Г. Вафина // Организация здравоохранения. – 2013. – Т. 94, №3. – С.367-372.

Kuznetsova I.B. Migrants' health as a social problem / I.V. Kuznetsova, L.M. Mukharyamova, G.G. Vafina // Health care organization. – 2013. - No.3 (94). – P. 367-372.

7. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. - ЛНИИФК. 1976. – 18 с.

Khanin Yu.L. A brief guide to the scale of reactive and personal anxiety by C. D. Spielberger. LNIIFK. – 1976. - 18.

- 8. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Manual for the Beck Depression Inventory II. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996
- 9. Buss A.H. The Aggression Questionnaire / A.H. Buss, M. Perry // Journal of Personality and Social Psychology. 1992. No.63. P.452-459
- 10. Corr P.J. Reinforcement sensitivity theory and personality / P.J. Corr. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2004. No.28(3). P.317-332
- 11. Cross S.E. The relational-interdependent self-construal and relationships / S.E. Cross, P.L. Bacon & M.L. Morris // Journal of Personality and Social Psychology. 2000. No.78. P.791–808.

12. Cuthbert B.N. The role of RDoC in future

classification of mental disorders / B.N. Cuthbert // Dialogues Clin Neurosci. - 2020. - No.22(1). P.81-85. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/bcuthbert.

- 13. Cuthbert B.N. The RDoC framework: continuing commentary / / B.N. Cuthbert // World Psychiatry. - 2014. - No.13(2). - P.196-7.
- 14. Eysenck H. Biological dimensions of personality. Theory and Research, Pervin, L.A., Ed., New York: Guilford. -1990, - P.244-276.
- 15. Harding T.W. Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries / Harding T.W., Arango M.V., Baltazar J., Climent C.E., Ibrahim H.H.A., Ignacio L.L., Murthy R.S. Wig, N.N // Psychological Medicine. - 1980. - No.10. - P.231-
- 16. Hofstede G. Culture's consequences / G. Hofstede (2nd ed.) Sage, Thousand Oaks, CA.
- 17. Hofstede G., McCrae R.R. Personality and culture revisited: Linking traits and dimensions of culture / G. Hofstede, R.R. McCrae // Cross-Cultural Research. - 2004. - No.38. - P.52-88.
- 18. Holmes T.H. The social readjustment rating scale / T.H. Holmes, R.H. Rahe // Journal of Psychosomatic Research. - 1967. - No.11. -P.213-218.
- 19. Insel T. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders / T. Insel, B. Cuthbert M. Garvey, R. Heinssen, D.S. Pine, K. Quinn, C. Sanislow, P. Wang // Am. J. Psychiatry. 2010. - No.167(7). P.748-751. doi: 10.1176/appi. ajp.2010.09091379.
- 20. Knyazev G.G. Resting state connectivity mediates the relationship between collectivism

- and social cognition / Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Merkulova E.A // Int J Psychophysiol. - 2018. - No.123. - P.17-24. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.12.002.
- 21. Knyazev G.G. Depressive symptomatology and activity of oscillatory resting state networks / G.G. Knyazev, A.N. Savostyanov, A.V. Bocharov, A.E. Saprigyn, S.S.Tamozhnikov // Neuroscience and Behavioral Physiology.- 2016. No.46. – P.942-947. doi:10.1007/s11055-016-
- 22. Knyazev G.G. EEG correlates of spontaneous self-referential thoughts: a cross-cultural study / G.G. Knyazev, A.N. Savostyanov, N.V. Volf , M. Liou, A.V. Bocharov // Int J Psychophysiol. – 2012. – No.86(2). – P.173-81. doi: 10.1016/j. ijpsycho.2012.09.002
- 23. Knyazev G.G. Does collectivism act as protective factor for depression in Russia? / G.G. Knyazev, V.B.Kuznetsova, A.N. Savostyanov, E.A. Dorosheva // Personality and Individual Differences. - 2017. - No.108 - P.26-31. doi: 10.1016/j.paid.2016.11.066
- 24. Knyazev G.G. Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression / G.G. Knyazev, D.V. Bazovkina, A.N. Savostyanov, V.S. Naumenko, V.B. Kuznetsova, E.A. Proshina // Scand J Psychol. - 2017. - No.58(5). - P.373-378.
- 25. McAdams D.P. Psychopatology and self: Human actors, agents, and authors / D.P. McAdams // Journal of Personality.- 2020. - No.8(1).
- 26. McCrae R.R., Costa Jr.P.C. Personality trait structure as a human Universal / R.R. Mc-Crae, Jr.P.C. // Costa American Psychologist. -1997. - No.52(5), P.509-516.

- 27. Singelis T.M. The measurement of independent and interdependent self-construals / T.M. Singelis // Personality and Social Psychology Bulletin. - 1994. - No.20(5). P.580-591
- 28. Triandis H.C. Individualism–collectivism and personality / H.C. Triandis // Journal of Personality. - 2001. - P.907-924
- 29. Triandis H.C. Converging measurement of horizontal and vertical individualism and collectivism / H.C. Triandis, M. Gelfand // Journal of Personality and Social Psychology. - 1998. - No.74
- 30. Van Tol M.J. Regional brain volume in depression and anxiety disorders / M.J. Van Tol, N.J. Van der Wee, O.A.Van den Heuvel, M.M.A. Nielen, L.R. Demenescu, A. Aleman, R. Renken, M.A. Van Buchem, F.G. Zitman, D.J. Veltman // Arch Gen Psychiatry. - 2010. - No.67(10). P.1002-11. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.121.
- 31. Wakschlag L.S. Clinical Implications of a Dimensional Approach: The Normal: Abnormal Spectrum of Early Irritability / L.S. Wakschlag, R. Estabrook, A. Petitclerc, D. Henry, J.L. Burns, S.B. Perlman, J.L.Vos., D.S. Pine, E. Leibenluft, M.L. Briggs-Gowan // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 2015. – No.54(8). – P.626-34. doi: 10.1016/j.jaac.2015.05.016.
- 32. Watson D. Structures of personality and their relevance to psychopathology / D. Watson, L.A. Clark, A.R. Harkness // Journal of Abnormal Psychology. - 1994. - No.103. - P.18-31
- 33. Yamaguchi S. Collectivism among the Japanese: A perspective from the self / S. Yamaguchi. Edit by U. Kim, H.C. Triandis // Individualism and collectivism: Theory, method, and applications. - 1994. - No.18. P.175-188

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.В. Ефремова, В.А. Алексеев, Л.И. Константинова, Е.Д. Охлопкова, Е.И. Семенова, Л.Д. Олесова

АКТИВАЦИЯ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.24 УДК 612.123:612.592.1

В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии физиологических факторов, таких как холод, питание и голодание, на активацию бурой жировой ткани в организме взрослого человека. Активация данной ткани стимулирует метаболизм человека и может быть потенциальным терапевтическим способом в борьбе с ожирением и сопутствующими ему заболеваниями.

Ключевые слова: холод, бурая жировая ткань, термогенез, инсулин, позитронно-эмиссионная томография, постпрандиальный, ожи-

This literature review presents current data on the influence of physiological factors such as cold, nutrition, and starvation, on the activation of brown adi-pose tissue in the adult body. Activation of this tissue stimulates human me-tabolism and may be a potential therapeutic way to fight obesity and related diseases

Keywords: cold, brown adipose tissue, thermogenesis, insulin, positron emission tomography, postprandial, obesity.

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна – к.б.н., Phd, с.н.с., a.efremova01@ mail.ru, АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович - м.н.с., **КОНСТАНТИНОВА Лена Иванов**на - н.с., ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна - к.б.н., в.н.с.-руковод.лаб., ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна - к.б.н., в.н.с., СЕМЕНО-ВА Евгения Ивановна - к.б.н., с.н.с.

Ожирение Введение. является главной проблемой здоровья общества в настоящем десятилетии, оно достигло масштабов эпидемии в странах не только с высоким, но и со средним доходом.

По данным ВОЗ, за последнее время количество людей с ожирением повысилось более чем в 2 раза по всему миру [37]. Так, с 1980 г. и по нынешнее время у 65 % людей избыточная масса тела и ожирение являются более частой причиной смертности, чем недостаточный вес [10]. Ожирение выявлено приблизительно у 1/3 взрослого населения, у такого же количества людей выявлен избыточный вес [37].

Бурая жировая ткань (БЖТ) - это уникальная жировая ткань, ее главной функцией является генерация тепла путем рассеивания химической энергии. Эта ткань в прошлом была тщательно исследована у мелких млекопитающих и до недавнего времени считалось, что у людей БЖТ присутствует только у новорожденных [6]. Во

многих исследованиях было доказано. что БЖТ-термогенез повышает энергетический расход у млекопитающих, влияет на избыток липидов и накопление жира. Активная БЖТ контролируется симпатической нервной системой, адренергетический ответ инициирует поглощение энергии в жирных кислотах и углеводах в БЖТ и стимулирует термогенетическую активность. Эта активность связана, в частности, с гипоталамусом и регулируется широким диапазоном транскрипционных факторов и регуляторов. В настоящее время возникло убеждение, что БЖТ активна не только у мелких млекопитающих и новорожденных, но и у взрослых людей. Сканирование, включая распознавание и измерение массы и активности БЖТ у людей, современные исследования расширили понимание о распространенности клинических корреляций, активаторов и регуляторов систем БЖТ. Эти выводы доказывают способность БЖТ быть метаболически активной у взрослых людей и, возможно, активация этой ткани может стать потенциальным терапевтическим способом в борьбе с ожирением и метаболическими заболе-ваниями.

Активация бурой жировой ткани холодом. В организме человека при голодании и при комнатной температуре функции бурой жировой ткани нейтральны по метаболической активности и сравнимы с белой жировой тканью [19, 32]. Холод - один из действенных естественных и физиологических активаторов БЖТ человека [32]. У лиц с активной БЖТ в течение острой экспозиции на холоде температура кожного покрова не снижается в надключичной области, на этом участке находится наиболее значимое депо БЖТ человека [35]. В ряде исследований было показано, что влияние холода повышает расход энергии в состоянии покоя в организме человека [14, 22, 27, 32], особенно у лиц с высокой метаболической активно-стью БЖТ на холоде [35].

Для определения тканеспецифической активности БЖТ у людей in vivo используется неинвазивный, комбинированный метод визуализации ПЭТ/ КТ (позитронно-эмиссионная томография/ компьютерная томография). Физиологические и метаболические функции БЖТ могут быть определены с различными трассерами. Чаще всего в изучении БЖТ используется тканеспецифичеколичественный уровень поглощения СКИЙ глюкозы полуколичественный уровень (8F-фтор-D-18ФДГ поглощения

дезоксиглюкоза). Индикатор 18ФДГ является аналогом глюкозы, и поглощение индикатора дает общую оценку метаболической активности ткани.

Повышенное поглощение 18ФДГ в надключичной и шейной областях в организме взрослых исследуемых было чаще описано в холодное время года, чем летом [27]. В дополнение к сезонным колебаниям острое воздействие холода может спровоцировать метаболическую активность БЖТ. Так, в исследовании Orava при коротком 2-часовом воздействии холодом скорость поглощения глюкозы в бурой ткани у здоровых исследуемых была более чем в десять раз выше, чем при нормальной комнатной температуре [19]. Следует отметить, что лишь немногие ткани в организме человека способны так интенсивно увеличивать скорость своего метаболизма во время короткой стимуляции холодом.

Острое воздействие холода увеличивает вероятность обнаружения метаболической активности БЖТ, так, у лиц с нормальной массой тела эта вероятность может составить 60-90% [14,19]. При отсутствии воздействия холода повышенная метаболическая активность БЖТ может быть обнаружена лишь у 0,6-25% пациентов [8, 12]. При регулярном ежедневном нахождении на холоде в группе исследуемых был повы-шен уровень метаболической активности БЖТ [2, 9, 36], который был свойственен естественной сезонной акклиматизации при термальной зиме.

Окислительный метаболизм при активной бурой жировой ткани. Окиспительный метаболизм в БЖТ может быть косвенно измерен с использованием 11С-ацетат-ПЭТ радиоводы, а также непосредственно измерением поглощения кислорода в БЖТ с помощью 15О-О2-ПЭТ [19, 22, 30]. Показатели окислительного метаболизма являются более описательными показателями термогенеза и окисления митохондриального субстрата, чем поглощение субстрата как такового, так как воздействие холода значительно активирует окислительный метаболизм [22]. Также значительно, примерно в два раза, во время холода повышается перфузия БЖТ [19], что еще больше подтверждает повы-шенную окислительную роль бурой жировой ткани при воздействии холода. Было выявлено, что потребление кислорода было выше на 50% у испытуемых с функционально активной БЖТ – их потребление кислорода тканью также было высоким в состоянии покоя по сравнению с контрольной

группой с нефункциональной БЖТ [15]. В целом поглощение кислорода БЖТ удваивается во время острого холодового воздействия наряду с удвоенной перфузией [30], а потребление кислорода и перфузия взаимно связаны. В совокупности они указывают на активацию термогенеза в БЖТ человека во время воздействия холода.

потребле-

Тканеспецифическое ние кислорода также может быть использовано для оценки энергетических затрат в БЖТ, которые сильно ассоциируются с поглощением жирных кислот бурой тканью как при холодной, так и при комнатной температуре [30]. Поглощение жир-ных кислот в БЖТ измеряется с помощью ПЭТ и 18F-фтор-ТИА-гептадеканоидной кислоты (18F-FTHA), аналога пальмитата, который может поступать либо во внутриклеточный липидный пул, либо непосредственно в митохондрии. Во время холода активированная БЖТ использует как глюкозу, так и жирные кислоты, но если внутриклеточный липолиз триглицеридов ингибируется никотиновой кислотой во время холода, окислительный метаболизм в БЖТ замедляется, а интенсивность дрожи в мышцах увеличивается [4]. Важность внутриклеточного липолиза для окислительного метаболизма в БЖТ дополнительно подтверждается данными о том, что радиоплотность БЖТ не изменяется при введении никотиновой кислоты [4]. Рентгеноплотность ткани измеряется с помощью компьютерной томографии (КТ) в единицах Хаунсфилда (ЕХ) для ткани в качестве косвенной ме-ры содержания триглицеридов. При 3-часовой экспозиции на холоде у исследованных был выявлен повышенный уровень ЕХ, отражающий степень окисления одной трети внутриклеточного пула липидов[22]. При мягком холоде (-4°C) наблюдалось высокое потребление жирных кислот в БЖТ [3]. Кроме того, для оценки содержания липидного профиля и триглицеридов в ткани могут быть использованы другие методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и протонная спектроскопия (ПС). Содержание триглицеридов в БЖТ, измерен-ное с помощью ПС, значительно ниже у испытуемых с функционально активной БЖТ, по сравнению с испытуемыми с неактивной БЖТ, и связано с чувствительностью всего организма к инсулину [25]. Интересно, что при экспозиции на холоде в течение от 2 до 3 ч преобладает окисление липидов [30], в то время как длительное холодовое воздей-ствие (от 5 до 8 ч) у пациентов



с функционально активной БЖТ и повышенной чувствительностью к инсулину повышает расход глюкозы [7].

Стимулированное инсулином поглощение глюкозы в бурой жировой ткани. Несмотря на то, что холод является мощным активатором функции БЖТ, в настоящее время люди не проводят значительного времени на холоде. Рядом авторов выявлено что питание и физические нагрузки также влияют непосредственно на активацию этой ткани [5, 26].

Прием пиши - это сложная цепочка реакций, в которой первые сигналы об изменении метаболизма и подготовке организма к приему пищи и использованию питательных веществ происходят еще до начала приема пищи. Головная фаза аппетита и приема пищи начинается с мыслей о еде или запаха пищи, ускоряя выделение слюны. Во время этой фазы передается ряд гормональных сигналов, и среди других распознаются раннее высвобождение инсулина и пик его концентрации [28]. Интересно, что у лабораторных животных температура тела повышается перед едой, и это сопровождается повышением температуры в подлопаточной области тела, где локализуется эта ткань, примерно за 15 мин до еды [1] - возможно таким образом в БЖТ идет под-готовка митохондрий к потоку субстрата и инициируется термогенез за счет использования внутриклеточных липидов задолго до того, как происходит эффективное окисление питательных субстратов.

Инсулин играет важную роль и после еды, в постпрандиальном состоянии. После первой фазы повышения инсулина концентрация постепенно увеличивается, чтобы облегчить пищеварение. Как правило, у здоровых людей уровень инсулина в плазме натощак составляет примерно 3-10 МЕ/л (20-60 пмоль/л), а в постпрандиальном состоянии он повышается до 70-100 МЕ/л (420-600 пмоль/л). Постпрандиальный уровень отражает уровень инсулина натощак, чем выше концентрация инсулина натощак, тем выше постпрандиальная концентрация. Знание постпрандиальных концентраций инсулина используется в экспериментальных условиях, и стимуляция инсулина, производимая методом эугликемического гиперинсулинемического зажима, направлена на достижение концентрации инсулина 70-100 МЕ/л, аналогичной уровням постпрандиального зажима. Во время такого рода стимуляции инсулином поглощение тканеспецифического субстрата может быть измерено с помощью ПЭТ. и особенно увеличивается скорость поглощения глюкозы [17]. Частично стимуляцию инсулина, производимую методом зажима, можно рассматривать как имитацию постпрандиального состояния, по крайней мере, с точки зрения концентрации инсулина в плазме.

Подобно холоду, инсулин активирует симпатическую нервную систему (СНС), и через активацию СНС инсулин может способствовать повышению термогенеза БЖТ. Однако во время устойчивого состояния гиперинсулинемического зажима перфузия в БЖТ не увеличивается, как при воздействии холода [19], что позволяет предположить, что инсулин может не оказывать прямого влияния на термогенез БЖТ. Примечательно, что устойчивое состояние при гиперинсулинемическом зажиме обычно достигается через 45-60 мин после начала инфузии инсулина. и острое действие инсулина может уже пройти.

Стимуляция инсулином увеличивает поглощение глюкозы БЖТ примерно в пять раз по сравнению с кратковременным голоданием [19]. Уровень инсулинстимулированной скорости поглощения глюкозы в БЖТ сравним со скоростью поглощения глюкозы в скелетных мышцах, которые, как известно, являются высокочувствительными к инсулину тканями [17, 19). Таким образом, БЖТ может быть рассмотрена как чувствительный к инсулину тип ткани. Несмотря на то, что БЖТ представляет собой небольшую ткань по размеру и вклад этой ткани в расходование глюкозы и в чувствительность всего организма к инсулину невелик, скорость поглощения глюкозы инсулином в БЖТ коррелирует с М-значением, мерой чувствительности всего организма к инсулину [19].

Влияние холода и стимуляция инсулином на метаболизм БЖТ отчасти различны. Обе стимуляции увеличивают поглощение глюкозы БЖТ и расход энергии во всем организме [19], в то время как концентрация глюкозы в плазме крови остается неизменной. Однако при холодовой симпатической активации приводит к высокой концентрации жирных кислот в плазме, а при стимуляции инсулином наблюдается снижение до низких концентраций жирных кислот.

Так, при воздействии холода в адипоцитах белой жировой ткани преобладает липолиз, а при инсулиновой стимуляции он подавляется высокой концентрацией инсулина. Это связано с высоким уровнем норадреналина в плазме крови во время холода. но во время стимуляции инсулином такие изменения концентрации норадреналина обнаружить невозможно. Очевидно, что концентрация инсулина в плазме крови высока во время гиперинсулинемического зажима, но во время экспозиции на холоде уровень инсулина снижается у всех испытуемых, даже у тех, кто имеет более высокие уровни натощак (больные, страдающие ожирением, и инсулинорезистентные субъекты) [19]. Уровни тиреоидных гормонов, тироксина (Т4) и особенно трийодтиронина (Т3), снижаются во время воздействия холода у пациентов с функционально активной БЖТ [19]. При стимуляции инсулином изменений в содержании гормонов щитовидной железы не было обна-ружено.

Активация бурой жировой ткани посредством приема пиши и голодания. Термогенез, вызванный приемом пищи, относится к производству тепла, происходящему в ответ на прием пищи. Термогенез отражает тканевое дыхание, в котором митохондрии играют ключевую роль. Таким образом, ткани с более высоким содержанием и функцией митохондрий имеют более значительный вклад в термогенез все-

Роль БЖТ человека, содержащей большое количество митохондрий, была в центре внимания в этой дискуссии, и было поставлено под сомнение, играет ли термогенез БЖТ какую-либо роль в энергетическом балансе, особенно при ожирении. В 1980-х гг. результаты исследований на мышах [26] побудили исследователей предположить, что термогенез, вызванный голоданием или приемом пищи, может объяснить, почему некоторые люди набирают вес легче, чем другие [13]. Тем не менее вопрос о том, играет ли индуцированный приемом пищи термогенез определенную роль в метаболизме человека, остается недостаточно изученным.

Во время диагностического 18ФДГ-ПЭТ сканирования для выявления опухоли цель состоит в том, чтобы уменьшить накопление индикатора другими метаболически активными тканями. К таким тканям относятся, в частности, скелетные мышцы и бурая жировая ткань. Накопление трассеров 18ФДГ в БЖТ при диагностических сканированиях было успешно уменьшено с помощью бета-блокаторов [23], но столь же эффективных результатов можно достичь, если держать пациента в тепле до и во время сканирования. В дополнение к премедикации и контролируемой температуре окружающей среды во время сканирования жирная пища использовалась для снижения поглощения 18ФДГв БЖТ [34]. Одна группа пациентов (n = 741) готовилась к сканированию с высоким содержанием жиров, очень низким содержанием углеводов, разрешенной белковой пищей, а другая группа пациентов (n = 1229) - натощак. Группа с высоким содержанием жиров имела более низкую частоту высокого поглощения 18ФДГ в БЖТ [34]. Таким образом, состав пищи может влиять на предпочтение субстрата в БЖТ, и цикл Рэндла, по-видимому, функционирует также в БЖТ, в дополнение к другим тканям, таким как миокард и скелетные мышцы [16]. При условии если здоровому человеку дают высококалорийную, богатую углеводами пищу, то постпрандиальное поглощение 18ФДГ в БЖТ выше, чем в подкожной или висцеральной жировой ткани [33], но увеличивается ли поглощение 18ФДГ после приема пищи по сравнению с состоянием натошак, предшествующим приему пищи, неизвестно. В целом постпрандиальное поглощение 18ФДГ остается более низким, чем при остром холодовом воздействии [33].

При пероральном введении глюкозы через 3,5 ч при температуре окружающей среды 20 или 25°C инсулиновый ответ, по-видимому, выше при 20°C, основываясь на более высоком соотношении инсулина и глюкозы при 2 ч ГТТ (глюкозотолерантный тест) [24]. При температуре 20°C концентрация инсулина снижается в крови исследуемых, так как процесс липолиза активируется катехоламинами, глюкозная нагрузка может вызвать выраженное и компенсаторное высвобождение инсулина в пользу окисления глюкозы после воздействия умеренным холодом. Однако концентрации инсулина при различных температурах не были показаны, как не были измерены уровни катехолами-нов или жирных кислот, и поэтому предыдущее предположение остается подтвержденным в контролируемых условиях.

Таким образом, на поглощение субстрата БЖТ в постпрандиальном состоянии может влиять состав пищи, хотя можно ожидать, что постпрандиальные уровни инсулина достаточны для увеличения поглощения глюкозы этой тканью. Поскольку поглощение глюкозы не является идеальным показателем термогенеза, постпрандиальный окислительный метаболизм может дать лучшее пред-

ставление о термогенезе, вызванном едой. Так, прием пищи с калорийностью в пределах нормы, с преобладанием углеводов увеличивает кровоснабжение и поглошение кислорода в БЖТ так же, как и при холодовом воздействии [29]. Длительное голодание в течение 54 ч приводит к снижению ин-дуцированной холодом скорости поглощения глюкозы в БЖТ, которая составляет примерно половину скорости, измеренной в условиях нормальной температуры окружающей среды [15]. Кроме того, ожирение снижает вероятность обнаружения метаболически активной БЖТ, и только у 30% пациентов с ожирением было показано значительное увеличение индуцированного холодом поглощения глюкозы в БЖТ [20]. Метаболическая активность БЖТ при ожирении нарушается, а также стимулированное инсулином поглощение глюкозы составляет менее половины поглощения, измеренного у испытуемых с нормальным весом [20]. Возможно, бурые адипоциты тучных испытуемых трансдифференцированы в белые адипоциты, полностью заполненные триглицеридом, или изоляция толстой подкожной жировой тканью при ожирении достаточно эффективна, чтобы предотвратить анало-гичную степень активации БЖТ, чем у худых субъектов. С другой стороны, некоторые люди могут быть склонны к ожирению из-за плохо функционирующей БЖТ.

БЖТ Рекрутирование (процесс браунинга) в другие жировые депо, такие как висцеральное белое жировое депо или периренальное белое жировое депо, может быть полезным при борьбе с ожирением. Пациенты с болезненным ожирением имеют более низкое содержание раз-общающего белка 1 (UCP1) во внутрибрюшинной жировой ткани, чем худые субъекты [18]. Снижение веса преимущественно нацелено на внутрибрюшной жир, и таким образом экспрессия и функция UCP1 могут быть повышены после потери веса в этих депо.

Обычное снижение веса с помощью диеты и физических упражнений в течение 5 мес. приводит к снижению исходного веса на 12%, и одновременно метаболическая активность БЖТ, вызванная холодом, имеет тенденцию быть выше, чем до потери веса [20].

Было выявлено, что у пациентов с тяжелой формой ожирения бариатрическая хирургия приводит к заметному снижению веса (примерно на 30% от исходного веса), а через год после операции метаболическая активность

БЖТ у этих пациентов повышается [31].

Заключение. Современные исследования, посвященные изучению физиологии бурой жировой ткани, показали, что влияние холода повышает расход энергии в организме человека в состоянии покоя, особенно у лиц с высокой метаболической активностью этой ткани, что способствует снижению массы тела.

Активация бурой жировой ткани наиболее эффективно происходит во время экспозиции на холоде, но в современном мире мы все меньше проводим время в условиях естественного холода, поэтому факторы питания могут служить ингибиторами для активации метаболической активности этой ткани. Краткосрочное регулирование функциональной активности бурой жировой ткани факторами питания возможно главным образом благодаря инсулину. Инсулин способствует снижению поглощения глюкозы в бурой жировой ткани в условиях голодания в 5 раз. Окислительный метаболизм в бурой ткани повышается почти в два раза как при нахождении на холоде, так и при голодании. Бурая жировая ткань чело-века является инсулиночувствительным типом ткани и резистентность к инсули-ну ухудшает ее функции, что было обнаружено у пациентов с ожирением.

Литература

- 1. Blessing W. Heating and eating: brown adipose tissue thermo- genesis precedes food ingestion as part of the ultradian basic rest-activity cycle in rats / Blessing W, Mohammed M, Ootsuka Y // Physiol Behav. 2012. 105(4):966–974. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.009
- 2. Blondin D.P. Increased adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans / Blondin D.P., Labbé S.M., Tingelstad H.C., Noll C., Kunach M., Phoenix S., Guérin B., Turcotte E.E., Carpentier A.C., Rich-ard D., Haman F. // J Clin Endocrinol Metab. 2014. 99(3):E438–E446. https://doi.org/10.1210/ic.2013-3901
- 3. Blondin D.P. Dietary fatty acid metabolism of brown adipose tissue in cold- acclimated men / Blondin D.P., Tingelstad H.C., Noll C., Frisch F., Phoenix S., Guérin B., Turcotte É.E., Richard D., Haman F., Carpentier A.C. // Nat Commun 2017. 8:14146. https://doi.org/10.1038/ncomms14146
- 4. Richard D. Inhibition of intracellular triglyceride lipolysis suppresses cold-induced brown adipose tissue metabolism and increases shivering in hu-mans / Blondin D.P., Frisch F., Phoenix S., Guérin B., Turcotte É.E., Haman F., Richard D., Carpentier A.C. // Cell Metab. 2017. 25(2):438–447. https://doi. org/10.1016/j.cmet.2016.12.005
- 5. Boström P.A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like de-velopment of white fat and thermogenesis / Boström P., Wu J., Jedrych-owski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M.

- // Nature. 2012. 481(7382):463-468. https://doi. org/10.1038/nature10777
- 6. Cannon B. Brown adipose tissue: function and physiological significance / Cannon B., Nedergaard J. // Physical Rev. - 2004; 84: 277-359. https://doi. org/10.1152/physrev.00015.2003
- 7. / Chondronikola M. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans / Chondronikola M., Volpi E., Børsheim E., Porter C., Annamalai P., Enerbäck S., Lidell M.E., Saraf M.K., Labbe S.M., Hurren N.M., Yfanti C., Chao T., Andersen C.R., Cesani F., Hawkins H., Sidossis L.S. (2014 Diabetes 63(12):4089-4099. https://doi.org/10.2337/ db14-0746
- 8. Cohade C. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor tempera-ture-evaluation with 18F-FDG PET/CT / Cohade C., Mourtzikos K.A., Wahl R.L. // J Nucl Med. - 2003. 44(8):1267-1270
- 9. Van der Lans A.A. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis // Van der Lans A.A., Hoeks J,, Brans B., Vijgen G.H., Visser M.G., Vosselman M.J., Hansen J., Jörgensen J.A., Wu J., Mottaghy F.M., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // J Clin Invest 123. – 2013. (8):3395–3403. https://doi.org/10.1172/JCI68993
- 10. Hales C.M. Prevalence of Obesity among Adults and Youth: United States / Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden, C.L. // National Center for Health Statistics Website. - 2015-2016. 2017 Available online: https://www.cdc.gov/nchs/ products/databriefs/db288.htm (accessed on 7 July 2020).
- 11. Glucose uptake in human brown adipose tissue is impaired upon fasting-induced insulin resistance / Hanssen M.J., Wierts R., Hoeks J., Gemmink A., Brans B., Mottaghy F.M., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // Diabetologia. - 2015. 58(3):586-595. https://doi. org/10.1007/ s00125-014-3465-8
- 12. Hany T.F. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region / Hany T.F., Gharehpapagh E., Kamel E.M., Buck A., Himms-Hagen J., von Schulthess G.K. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2002. 29(10):1393-1398
- 13. Himms-Hagen J. Obesity may be due to a malfunctioning of brown fat // Can Med Assoc J. 1979. 121 (10):1361-1364
- 14. van Marken Lichtenbelt W.D. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men / van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J. // N Engl J Med . - 2009. 360(15):1500-1508. Erratum in: N Engl J Med. 2009;360(18):1917
- 15. Muzik O. 150 PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat / Muzik O., Mangner T.J., Leonard W.R., Kumar A., Janisse J., Granneman J.G. // J Nucl Med. - 2013. 54(4):523-531. https://doi. org/10.2967/jnumed.112.11336
- 16. Nuutila P. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skele-tal muscle in vivo / Nuutila P., Koivisto V.A., Knuuti J., Ruotsalainen U., Teräs M., Haaparanta M., Bergman

- J., Solin O., Voipio-Pulkki L.M., We-gelius U et al // J Clin Invest . - 19992. 89(6):767-1774
- 17. Nuutila P. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal mus-cles. Studies using positron emission tomography / Nuutila P., Knuuti M.J., Mäki M., Laine H., Ruotsalainen U., Teräs M., Haaparanta M., Solin O., Yki-Järvinen H. // Diabetes. - 1995. 44(1):31-36
- 18. Oberkofler H. Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans / Oberkofler H., Dal-linger G., Liu Y.M., Hell E., Krempler F., Patsch W. // J Lipid Res. - 1997. 38(10):2125-2133
- 19. Orava J. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin / Orava J., Nuutila P., Lidell M.E.. Oikonen V., Noponen T., Viljanen T., Scheinin M., Taittonen M., Niemi T., Ener-bäck S., Virtanen K.A. // Cell Metab. - 2011. 14(2):272-279. https:// doi.org/10. 1016/j.cmet.2011.06.012
- 20. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adi-pose tissue of obese humans / Orava J., Nuutila P., Noponen T., Parkkola R., Viljanen T., Enerbäck S., Rissanen A., Pietiläinen K.H., Virtanen K.A. // Obesity (Silver Spring). - 2013. 21(11):2279-2287. https:// doi.org/10. 1002/oby.20456
- 21. Brown adipose tissue function is accompanied by cerebral activation in lean but not in obese humans / Orava J., Nummenmaa L., Noponen T., Viljanen T., Parkkola R., Nuutila P., Virtanen K.A. // J Cereb Blood Flow Metab. - 2014. 34(6):1018-1023. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.50
- 22. Ouellet V. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to ener-gy expen- diture during acute cold exposure in humans / Ouellet V., Labbé S.M., Blondin D.P., Phoenix S., Guérin B., Haman F., Turcotte E.E., Richard D., Carpentier A.C. // J Clin Invest. - 2012. 122(2):545-552
- 23. Parysow O. Low-dose oral propranolol could reduce brown adipose tissue F-18 FDG uptake in patients undergoing PET scans / Parysow O., Mol-lerach A.M., Jager V., Racioppi S., San Roman J., Gerbaudo V.H. // Clin Nucl Med. 2017. 32(5):351-357
- 24. Pathak K. Fasting and glucose induced thermogenesis in response to three ambient temperatures: a randomized crossover trial in the metabolic syn-drome / Pathak K., Woodman R.J., James A.P., Soares M.J. // Eur J Clin Nutr. - 2018. https://doi.org/10.1038/s41430-017-0058-x
- 25. Raiko J. Brown adipose tissue triglyceride content is associated with de-creased insulin sensitivity, independently of age and obesity / Raiko J., Holstila M., Virtanen K.A., Orava J., Saunavaara V., Niemi T., Laine J., Taittonen M., Borra R.J., Nuutila P., Parkkola R. // Diabetes Obes Metab. - 2015. 17 (5):516-519. https://doi. org/10.1111/dom.12433
- 26. Rothwell N.J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogen-esis / Rothwell N.J., Stock M.J. // Nature. - 1979. 281(5726):31-
- 27. Saito M. High incidence of active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of

- cold exposure and adiposity / Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M. // Diabetes. - 2009. 58(7):1526-1531
- 28. Siegel E.G. Importance of preabsorptive insulin release on oral glucose tol-erance: studies in pancreatic islet transplanted rats / Siegel E.G., Trimble E.R., Renold A.E., Berthoud H.R. // Gut. - 1998. 21 (11):1002–1009
- 29. U Din M. Human brown adipose tissue oxygen consumption after meal is similar to cold activated consumption / U Din M., Raiko J., Saari T., Kudomi N., Parkkola R., Nuutila P., Virtanen K.A. // Diabetologia . – 2015. 58(Suppl 1):S331, 691
- 30. U Din M. Human brown adipose tissue [(15)O]O2 PET imaging in the presence and absence of cold stimulus / U Din M., Raiko J., Saari T., Kudomi N., Tolvanen T., Oikonen V., Teuho J., Sipilä H.T., Savisto N., Parkkola R., Nuutila P., Virtanen K.A. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2016. 43 (10):1878-1886. https://doi. org/10.1007/s00259-016-3364y
- 31. Vijgen G.H. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects / Vijgen G.H., Bouvy N.D., Teule G.J., Brans B., Hoeks J., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // J Clin Endocrinol Metab. - 2012. 97(7):E1229-E1233. https://doi. org/10.1210/jc.2012-1289
- 32. Virtanen K.A. Functional brown adipose tissue in healthy adults / Virtanen K.A., Lidell M.E., Orava J., Heglind M., Westergren R., Niemi T., Taitto-nen M., Laine J., Savisto N.J., Enerbäck S., Nuutila P. // N Engl J Med. - 2009. 360(15):1518-1525. Erratum in: N Engl J Med. 2009:361(11):1123
- 33. Vosselman M .J. Brown adipose tissue activity after a high-calorie meal in humans / Vosselman M.J., Brans B., van der Lans A.A., Wierts R., van Baak M.A., Mottaghy F.M., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D. // Am J Clin Nutr - 2013. 98(1):57-64. https://doi.org/10.3945/ ajcn.113.059022
- 34. Williams G. Method for decreasing uptake of 18F-FDG by hypermetabolic brown adipose tissue on PET / Williams G., Kolodny G.M. // AJR Am J Roentgenol. - 2008. 190(5):1406-1409. https://doi.org/10. 2214/AJR.07.3205
- 35. Yoneshiro T. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men / Yoneshiro .T, Aita S., Matsushita M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Saito M. // Obesity (Silver Spring). - 2011. 19(1):13-16
- 36. Yoneshiro T. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans / Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kayahara T., Kameya T., Kawai Y., Iwanaga T., Saito M. // J Clin Invest. – 2015. 123 (8):3404–3408. https:// doi.org/10.1172/JCI67803
- 37. WHO. Obesity Report; World Health Organization Website. Available online: https:// www.who.int/news- room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (accessed on 25 January

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.25 УДК 618.36-06:577.125.3]616-092.19(577.121+616-002)

Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская, М.Н. Герман

СИГНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЛАЦЕНТЕ

Проведен анализ современных достижений о механизмах сигнальной трансдукции жирных кислот (ЖК) в плаценте в базах данных PubMed, Google Scholar. В настоящем обзоре обобщены современные представления о системах сигнальной трансдукции в плаценте, активируемых ЖК. Показано их действие на мембранные и ядерные рецепторы, а также участие в сопряженных с G-протеин-связанными рецепторами (GPCR) процессах децидуализации и модуляции воспаления в плаценте. Описаны эффекты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR) у, опосредованных ЖК в плаценте. Особое внимание уделено Toll-опосредованным воспалительным (TLR) сигнальным путям ЖК в плаценте. Суммированы данные исследований по изучению влияния ЖК на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез в плаценте.

Ключевые слова: липиды, жирные кислоты, рецепторы, сигнальные трансдукторные системы, осложнения беременности.

This review summarizes the current understanding of FA-activated signal transduction systems in the placenta in the data PubMed, Google Scholar. Their effect on membrane and nuclear receptors, as well as their participation in the processes of decidualization and modulation of inflammation in the placenta, associated with G-protein-coupled receptors, have been shown. The effects of peroxisome proliferator-activated receptors mediated FAs in the placenta are described. Particular attention is paid to the Toll-mediated inflammatory signaling pathways of the FAs in the placenta. Research data on the effect of FAs on the expression of genes involved in placenta angiogenesis are summarized.

Keywords: lipids, fatty acids, receptors, signal transduction, pregnancy, placenta.

В настоящее время установлено, что жирные кислоты (ЖК) являются не только структурными компонентами клеточных мембран и энергетическими субстратами, но также действуют как сигнальные молекулы, регулирующие функцию клеток. ЖК модифицируют активность фосфолипаз, протеинкиназ, G-белков, аденилат- и гуанилатциклазы, а также ионные каналы и другие биохимические события, участвующие в механизмах взаимодействия стимул-ответ.

Действие ЖК на пути передачи сигнала может быть прямым и/или косвенным (путем катаболического превращения арахидоновой кислоты-АК в эйкозаноиды). Тем не менее, исследования ясно показывают, что ЖК сами по себе являются молекулами мессенджера и модулятора нескольких путей сигнальной трансдукции [14, 25, 34].

ЖК могут функционировать как сигнальные молекулы, действуя через рецепторы в цитозоле или на поверхности клетки. Большинство эффектов ЖК в плаценте опосредуется их ядерными рецепторами, регулирующими транскрипцию. Взаимодействие ядерных рецепторов с лигандом ЖК приводит к формированию комплекса лиганд - рецептор с последующей транслокацией

в ядро и активацией экспрессии специфических генов.

В зависимости от структуры углеродной цепи ЖК могут выступать в роли ингибиторов или активаторов экспрессии генов путем прямой регуляции активности ядерных рецепторов (PPAR, X-рецептор печени, ядерный фактор гепатоцитов 4α) и факторов транскрипции (белки, связывающие стерол-регулирующие элементы (SREBPs), белки, связывающие элементы, чувствительные к углеводам и NF-kB) или косвенно, через физико-химические изменения свойств мембраны и активацию путей передачи сигнала [26]. Изучение сигнальных функций ЖК и их производных в течение длительного времени остается важнейшей областью исследований в медицине и биологии по причине разнообразия и важности функций, выполняемых этими соединениями. Несмотря на наблюдаемый прогресс в данной области исследований, комплексных обзоров, включающих новые данные о механизмах сигнальной трансдукции ЖК в плаценте, до настоящего времени не проводилось.

Проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar, поиск информации о сигнальной функции ЖК в плаценте. Было сосредоточено внимание на исследованиях сигнальных путей ЖК, опосредованных рецепторами, связанными с G-белками (G-протеиновые рецепторы 120, 41, 43), PPAR γ, Toll-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4). Поиск статей производился на английском и русском языках с использованием ключевых слов в различных комбинациях. Все рефераты и полнотекстовые

статьи были рассмотрены, а наиболее актуальные включены в данный обзор. В обзоре литературы использовался аналитический метод исследования.

Действие жирных кислот через мембранные рецепторы. Как указывалось выше, ЖК могут оказывать воздействие на клетки через несколько различных механизмов, включая рецепторы на поверхности клетки. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что ЖК естественными лигандами для группы рецепторов, связанными с G-белками (GPCR), которые назвали рецепторами свободных ЖК. по существу переплетая метаболизм и иммунитет несколькими способами, например, через регуляцию воспаления и секрецию пептидных гормонов. Было идентифицировано и охарактеризовано несколько рецепторов, которые активируются свободными ЖК с различной длиной цепи. Так, А. Hirasawa et al. (2005) идентифицировали G-протеиновый рецептор (GPR) 120 как рецептор для длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ ПНЖК) [15], который участвует в регуляции различных клеточных и физиологических функций, в том числе при беременности, и опосредует противовоспалительные и инсулиносенсибилизирующие эффекты докозагексаеновой кислоты (ДГК) [10].

Данные, полученные при исследовании плаценты у женщин с ожирением, показали, что GPR120 экспрессируются преимущественно в микроворсинках плаценты человека, и уровень его экспрессии не изменяется в зависимости от индекса массы тела матери. Тем самым, было установлено, что

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск: ИШУТИНА Наталия Александровна — д.б.н., в.н.с., ishutina-na@mail.ru, ORCID 0000-0002-1024-1532, АНДРИЕВ-СКАЯ Ирина Анатольевна — д.б.н., проф. РАН, ORCID 0000-0003-0212-0201, ГЕР-МАН Марина Николаевна — лаборант-исследователь, marina.german.1975@mail.ru, ORCID 0000-0001-9112-5893.



ЖК в материнском кровообращении могут влиять на клеточную передачу сигналов трофобласта, опосредованную активацией рецептора GPR120 [13]. Другие исследователи показали участие GPR120 в процессах децидуализации при беременности. GPR120 стимулирует процессы децидуализации путем усиления поглощения глюкозы и пентозофосфатного пути стромальных клеток эндометрия человека. Усиление децидуализации с помощью GPR120, по мнению исследователей, может быть опосредовано сигнальным путем ERK1/2-MAPK-FOXO1 [29]. Однако функциональное значение и последующие эффекты активации GPR120 в плаценте еще предстоит определить.

Другими изученными в плаценте рецепторами, связанными с G-белком, являются GPR41 и GPR43, которые были идентифицированы как рецепторы короткоцепочечных ЖК (КЦЖК). Проведенные исследования C. Voltolini et al. [4] показали роль экспрессии GPR43 в тканях матки и плаценты человека, а также значение самих КЦЖК в модулировании воспалительных реакций у плода от женщин, родивших в срок и с преждевременными родами. При этом отмечалась повышенная экспрессия GPR41 и GPR43 в миометрии и плодных оболочках у женщин с преждевременными родами. Действие КЦЖК способствовало снижению липополисахарид-индуцированной экспрессии воспалительных генов, включая IL-6, IL-8, COX-2, IL-1α, молекулу межклеточной адгезии-1 и молекулу-1 адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов. Тем самым, изучая взаимодействие GPR43 - КЦЖК, авторы показали новые пути регуляции воспалительных процессов в период родов.

Действие жирных кислот через ядерные рецепторы. Другие механизмы, связанные с эффектами ЖК, касаются их способности связываться с PPAR. Существует три изотипа PPAR: PPARα, PPARγ и PPARβ/δ. Несколько исследований продемонстрировали роль PPAR в имплантации, плацентации, дифференцировке трофобластов и ангиогенезе [35]. PPARy, как и другие ядерные рецепторы, связывает липофильные лиганды и регулирует транскрипцию в активном состоянии. Среди эндогенных лигандов PPARy выявлены ненасыщенные, окисленные и нитроксилированные ЖК, метаболиты АК: 15-дезокси- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 9-гидроксиоктадекадиеновая кислота, 13-оксо-октадекадиеновая

кислота, фосфатидиновая кислота, ненасыщенные жирнокислотные компоненты окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [34]. Некоторые исследования показывают, что PPARy способны связывать не одну конкретную ЖК, а целые паттерны ЖК, в том числе две молекулы ЖК одновременно. Такое связывание лиганда, по мнению исследователей, свидетельствует о том, что PPARy - не специфический фактор одной ЖК, а сенсор внутриклеточной смеси ЖК, соотношение между которыми может оказывать влияние на физиологические процессы. Более того показано, что ЖК и их производные (эйкозаноиды) регулируют экспрессию генов посредством прямого взаимодействия с PPAR и PPAR (22).

Обобщив результаты исследований о роли PPARy в процессах инвазии трофобласта и развития плаценты человека, F. Wieser, L. Waite, C. Depoix, R.N. Taylor (2008) указывают, что PPARy в первом триместре беременности экспрессируется в инвазивном трофобласте, тогда как во втором триместре экспрессия PPARy показана в синцитио и цитотрофобласте якорных ворсин. В третьем триместре РРАКу локализуется преимущественно в экстравиллезном трофобласте и синцитиотрофобласте ворсин, где данный фактор транскрипции осуществляет регуляцию секреции плацентарных гормонов [27].

Важная роль РРАКу в дифференцировке трофобластов и развитии плаценты также подчеркивается исследованиями с использованием агонистов. Основные процессы развития плаценты были оценены V. Garnier et al. (2015) в отсутствие или в присутствии антагонистов прокинетиновых рецепторов (PROKR) 1 и PROKR2. Как в клетках трофобласта человека, так и в плацентарных эксплантатах исследователи продемонстрировали, что росиглитазон, агонист РРАКу, увеличивал секрецию ингибиторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (EG-VEGF), экспрессию мРНК EG-VEGF и его рецепторов, а также повышал процесс васкуляризации плаценты через PROKR1 и PROKR2; однако ингибировал миграцию и инвазию трофобласта через PROKR2 [28].

J. Zhang et al. (2017) показали, что PPARy оказывает проангиогенное действие на развитие плаценты животных. Данный фактор транскрипции опосредует процесс васкуляризации посредством модуляции изоформ и рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF): VEGF120/VEGFRs,

VEGF188/VEGFRs и PIGF/VEGFRs. усилением экспрессии мРНК ангиопоэтина-1. Кроме того, авторы полагают, что PPARy может взаимодействовать с индуцируемым гипоксией фактором (HIF) и, тем самым, активировать транскрипцию VEGF. Следовательно, PPARy может быть вовлечен в процесс ангиогенеза посредством стимуляции адгезии, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также путем усиления образования и стабильности капилляроподобных канальцев [25]. Тем самым исследователи доказали, что различные изоформы VEGF и подтипы VEGFR могут быть по-разному вовлечены в различные стадии ангиогенного процесса и дифференциально регулировать процессы васкуляризации.

PPARу также известен своей ролью в содействии накоплению липидов в плаценте. Повышение активности PPARy увеличивает поглощение и накопление ЖК в первичных клетках трофобласта человека путем регуляции экспрессии белков, связывающих жирные кислоты (FABP). В свою очередь, было показано, что окисленные ЛПНП способны активировать PPARy в первичных клетках цитотрофобластов и даже ингибировать инвазию трофобластов [21]. Следовательно, авторы делают вывод, что РРАКу регулирует и сам регулируется липидными метаболитами. При этом подчеркивается потенциальная роль PPARv в регулировании окислительного стресса в плаценте во время беременности. РРАКу играют важную роль во многих метаболических путях во время плацентации и при беременности. К ним относятся дифференциация трофобластов, воспалительные и окислительные реакции, чувствительность к питательным веществам, в частности метаболизм ЖК. Таким образом, одним из механизмов сигнальной трансдукции ЖК в плаценте является регуляция экспрессии генов путем прямой активации ядерного рецептора PPARy.

Toll-опосредованные сигнальные пути жирных кислот в плаценте. ЖК способны стимулировать воспалительный ответ через сигнальный путь Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR относятся к паттерн-распознающим рецепторам, реагирующим на составные элементы различных патогенов, так называемые молекулярные паттерны. В частности, они различают молекулярные структуры различных возбудителей инфекционных заболеваний, экспрессируются на поверхности клеток миеломоноцитарного ряда,

эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также на поверхности клеток плаценты, эпителиальных клеток матки и трофобласта [17]. Лигандами этих рецепторов являются как компоненты микроорганизмов, так и насыщенные жирные кислоты (НЖК). НЖК представляют собой важный компонент бактериальных эндотоксинов. В состав липида А липополисахарида (ЛПС) входят 6 НЖК и 2 фосфатных остатка. Длина углеродной цепи данных кислот в липиде А варьирует от 12 до 16 атомов углерода. Интересен тот факт, что замена НЖК моно- или ПНЖК снижает провоспалительную активность ЛПС. Показано, что НЖК, ацилированные на липиде А ЛПС или бактериальных липопротеинов, играют важную роль в распознавании лиганда и активации TLR4 и TLR2 [14]. Для TLR4, представляющего собой одноцепочный трансмембранный белок, специфичным лигандом является ЛПС из стенки грамнегативных бактерий. Специфическим лигандом TLR2 является бактериальный липопротеин. В процессе связывания TLRs с лигандами также участвуют их корецепторы: CD14 (не имеющий внутриклеточной части) и MD-2, повышающие аффинность и стабильность всего комплекса. Проведение активационного сигнала после связывания ЛПС или бактериального липопротеина обеспечивается преимущественно молекулой адаптора МуD88 (миелоидный дифференцированный фактор 88). На конечном этапе внутриклеточных сигнальных цепей находится нуклеарный фактор транскрипции NF-кB, который, перемещаясь из цитозоля в ядро клетки, стимулирует экспрессию генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины и другие компоненты иммунитета [20]. Однако показано, что TLR4 также могут передавать сигналы независимо от MyD88. Данная передача сигналов происходит через адаптерный белок, содержащий домен рецептора Toll/IL-1, индуцирующий IFN-β (TRIF), который не только активирует путь NF-кВ, но также приводит к фосфорилированию регуляторного фактоpa-3 IFN (IRF-3) [17].

В плаценте человека установлена экспрессия мРНК десяти TLR, корецепторов и вспомогательных белков. Однако мы сосредоточили свое внимание на TLR4- и TLR2-опосредованных сигнальных путях ЖК в плаценте.

В настоящее время установлено, что НЖК и ПНЖК по-разному регулируют жизнеспособность плаценты, ан-

тиоксидантную способность, воспаление и действие грамположительных и грамотрицательных эндотоксинов [32].

Совокупность многих исследований показывает активацию TLR4 НЖК и их ингибирование ПНЖК, вызванную как НЖК, так и ЛПС. Однако получены данные, доказывающие взаимное модулирование активации TLR4 НЖК (лауриновая – ЛК) и ПНЖК (ДГК) путем регуляции димеризации и рекрутирования TLR4 в липидные рафты. Кроме того, было установлено, что димеризация и рекрутирование TLR4 в липидные рафты были сопряженными событиями, опосредованными генерированием NADPH-оксидазозависимых активных форм кислорода. Эти результаты дают новое понимание механизма, с помощью которого ЖК дифференциально модулируют TLR4опосредованный сигнальный путь и последующие воспалительные реакции, которые участвуют в развитии и прогрессировании многих хронических заболеваний [14]. X. Yang et al. (2015) исследовали влияние ЖК на синтез и секрецию цитокинов в клетках трофобласта, выделенных из плаценты человека. Было продемонстрировано, что НЖК (стеариновая - СК и пальмитиновая - ПК) стимулируют синтез и высвобождение TNFα, IL-6 и IL-8 клетками трофобласта, тогда как ННЖК (пальмитолеиновая, олеиновая – ОК, линолевая - ЛНК) существенно не влияют на экспрессию провоспалительных цитокинов. При этом авторы отмечают, что индуцированные пальмитатом воспалительные эффекты опосредованы активацией TLR4. фосфорилированием и ядерной транслокацией NF-kB [31]. В экспериментах на животных также показано, что высокая концентрация ПК в эндометрии матки индуцирует развитие окислительного стресса и высокую секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNFα) путем активации сигнального пути NF-кВ [24]. Следовательно, активация TLR4 в плаценте приводит к рекрутированию транскрипционного фактора NF-kB и увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, а индукция путей TLR4 под действием ЖК во многом зависит от длины их углеродной цепи и количества двойных связей

Другие авторы показали, что НЖК (ЛК, ПК и СК) могут индуцировать экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) через NF-кВ-зависимые механизмы в клеточной линии макрофагов. При этом отмечалось, что ЛК обладала наибольшей способностью активации

СОХ-2 через TLR4. В отличие от НЖК, мононенасыщенные и ПНЖК не способствовали активации сигнала TLR4. Кроме того, указывается, что предварительная обработка клеток in vitro ДГК и ОК значительно снижала провоспалительный эффект, вызванный ЛК, и способствовала снижению воспаления [30]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сигнальный путь TLR4 может модулироваться ПНЖК.

Есть данные, показывающие участие TLR2 в индукции COX-2 и простагландина E2 в клетках трофобласта через пути NF-кВ и MAPK [33]. Таким образом, НЖК и бактериальные продукты (ЛПС) вызывают провоспалительные реакции путем связывания с TLR, активируя передачу сигналов JNK и р38 MAPK и нижестоящие факторы транскрипции.

Другими вариантами того, что ЖК могут функционировать в качестве модуляторов сигнального пути TLR, являются исследования S. Lager, F. Gaccioli, V.I. Ramirez (2013), которые показали, что ОК регулирует клеточную сигнализацию и плацентарный транспорт аминокислот через TLR4, путем повышения фосфорилирования сигнального белка JNK и активатора транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3 [18]. Позже было установлено, что ДГК, ОК и ПК ЖК дифференциально регулируют транспорт аминокислот трофобласта. ДГК способствует ингибированию клеточной передаче сигналов трофобласта (p38 MAPK, STAT3 и механическая мишень рапамицина (mTOR)) и активности транспорта аминокислот. Напротив, ОК повышает транспорт аминокислот и фосфорилирование ERK, mTOR, S6 киназы 1 и rpS6. Комбинация ДГК с ОК увеличивает транспорт аминокислот и фосфорилирование rpS6. ПК не оказывает влияние на транспорт аминокислот, однако способствует уменьшению экспрессии Ικ-Βα [19].

Таким образом, ЖК опосредуют воспалительный ответ в плаценте через сигнальный путь TLR. Однако точные молекулярные механизмы, регулирующие провоспалительные реакции в плаценте, предстоит еще выяснить.

В последнее время большой интерес представляют исследования, посвященные изучению TLR-опосредованного апоптоза трофобласта. Показано, что некоторые патогенные микроорганизмы могут вызывать апоптоз в трофобласте, а TLR опосредуют данный процесс. В трофобласте



процесс апоптоза может быть активирован через TLR2 и TLR4 [3].

Было идентифицировано три микроРНК (miR), которые регулируют TLR2-опосредованные ответы в клетках трофобласта человека: miR-329, miR-23a и let-7c. Активация TLR2 с помощью бактериального пептидогликана (PDG) индуцирует экспрессию miR-329, играющего ключевую роль в регуляции апоптоза трофобласта и ингибировании экспрессии IL-6 путем нацеливания на субъединицу NF-кВ, р65. Другие исследователи указывают, что гиперэкспрессия TLR6 приводит к блокировке апоптоза, выработке IL-6 и IL-8 клетками трофобласта [3].

Получены результаты, свидетельствующие о высокой экспрессии TLR10 в клетках трофобласта на ранних сроках беременности, а также о важной роли TLR10 в стимулировании апоптоза. вызванного PDG. Имеются публикации, в которых показано, что клетки трофобласта отвечают на вирусный лиганд через систему TLR3. TLR3 способен распознавать мРНК вирусов, находящихся в половых путях женщины - вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, вируса гепатитов В и С, цитомегаловируса, ВИЧ. Также представлены данные о роли TLR2 в идентифицикации вируса простого герпеса I типа и цитомегаловируса [3].

Апоптоз трофобласта, связанный с инфекцией, привлекает к себе пристальное внимание в качестве альтернативного механизма патологии плаценты. На сегодняшний день имеется достаточно сведений о роли ЖК в реализации апоптоза в клетках трофобласта. Показано, что ЖК могут выступать как индукторами апоптоза в случае высокого содержания во внеклеточном пространстве, так и ингибировать данный процесс в плаценте[8]. Нами была установлена цитомегаловирусзависимая индукция окислительного стресса и дисбаланс ЖК, запускающих апоптоз клеток трофобласта [1]. Однако следует указать, что молекулярные механизмы реализации апоптоза клеток определяются не только действисвободнорадикальных молекул, но и сигнал-передающей системой липидной природы, включающей АА и ПК. Индукция апоптоза плаценты при вирусной инфекции, по-видимому, является результатом действия ПК на мембрану эндоплазматического ретикулума, что вызывает, как показывают исследования, модуляцию липидных компонентов и создает неблагоприятную среду для правильной конформа-

ции белка, как по протеасомным, так и непротеасомным путям. Согласно Т. Liu et al. [24], ПК может вызывать эндоплазматический ретикулум стресс, связанный с повышенной экспрессией проапоптотического транскрипционного фактора CHOP и активацией Akt. По данным Y. Zhang et al. (2011), ПК индуцирует каспазу-3 и апоптоз [12], что также подтверждается нашими исследованиями [2]. Механизм, с помощью которого ПК вызывает эндоплазматический ретикулум стресс, может быть связан с TNF-индуцированным апоптозом, реализуемым через активацию ядерного фактора транскрипции NK-kB [23]. Представленные данные подчеркивают необходимость дальнейшего исследования для выяснения подробных молекулярных механизмов, лежащих в основе сигнальной трансдукции ЖК в плаценте.

Жирные кислоты и экспрессия генов, вовлеченных в ангиогенез. Был проведен ряд исследований по изучению влияния ЖК на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез. G.M. Johnsen et al. (2011) на клеточной линии трофобласта HTR8/SVneo исследовали влияние ПНЖК (АК, эйкозапентаеновой – ЭПК, ДГК и ОК) на формирование трубки (как мера ангиогенеза) и на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез (VEGF и ангиопоэтинподобный белок 4 – ANGPTL4). Было показано, что только ДГК способствовала повышению уровня экспрессии мРНК VEGF, тогда как остальные ПНЖК стимулировали экспрессию мРНК ANGPTL4. Данное исследование продемонстрировало, что ПНЖК избирательно влияют на процесс плацентации посредством проангиогенного действия [11]. Доказательством избирательного действия различных ЖК на ангиогенез, экспрессию липидных метаболических генов на клеточной модели явилось исследование S. Basak, А.К. Duttaroy (2013), в котором показана зависимость ангиогенных свойств ЖК (АК, ЭПК, ДГК, ОК) от уровня их насыщения. Было продемонстрировано, что наибольшими ангиогенными свойствами обладает ДГК, далее ангиогенный эффект ЖК уменьшается в следующем порядке: ЭПК>АК>ОК [7]. Также было подтверждено, что ДГК и конъюгированная линолевая кислота (ЛНК) опосредуют ангиогенез в клетках плаценты первого триместра через стимуляцию экспрессии генов не только основных ангиогенных факторов (VEGF и ANGPTL4), но и путем повышения экспрессии внутриклеточных белков, связывающих ЖК (FABP),

FABP4 и FABP3, которые, как известно, непосредственно модулируют ангиогенез [5].

На проангиогенную роль FABP4 в клетках плацентарного трофобласта первого триместра указывают также исследования S. Basak, A. Sarkar, S. Mathapati, A.K. Duttaroy (2018), которые показали эффекты экзогенно добавленного FABP4 (Exo-FABP4) и его ингибитора (BMS309403) на клеточный рост, пролиферацию и образование трубок (как мера ангиогенеза in vitro) в HTR8/SVneo. Был отмечен дозозависимый проангиогенный эффект FABP4. Exo-FABP4 стимулировал экспрессию генов таких проангиогеных медиаторов, как тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТІМР1), инсулинподобный фактор роста (IGF1), а также прокинетин 2 (PROK2) [9].

Следует указать, что экспрессия FABP4 в клетках трофобласта повышается под действием ОК и VEGF [36]. Также показано, что регуляция экспрессии FABP1, FABP3, FABP4 и FATP2 осуществляется HIF-1α и/или HIF-2α в плацентах женщин с преэклампсией [16]. Кроме того, было установлено, что изомер с9, t11-цисЛНК может регулировать ангиогенные процессы во время ранней плацентации посредством повышенной экспрессии и других проангиогенных факторов, таких как СОХ-2 и белок, связанный с дифференцировкой жировой ткани (ADRP), с сопутствующим увеличением поглощения ДГК в этих клетках [6]. Следовательно, ПНЖК стимулируют ангиогенез в плаценте посредством экспрессии генов как основных ангиогенных факторов (VEGF, ANGPTL4), так и других проангиогенных медиаторов (FABPs, эйкозаноиды, COX-2, ADRP).

Заключение. Таким образом, в настоящее время ученые уделяют большое внимание механизмам сигнальной трансдукции ЖК в плаценте. Вопреки достаточно большому количеству исследований, многие регулирующие механизмы и компоненты сигнальных систем в плаценте, связанные с ЖК и их производными, остаются неизвестными. Однако. несмотря на нерешенные вопросы, убедительные данные свидетельствуют о том, что ЖК представляют собой отдельный класс липидных медиаторов, действующий на РРАКу, TLR1, TLR2, GPR120, GPR41, GPR43 рецепторы, активирующих различные системы сигнальной трансдукции и имеющий широкий диапазон регуляторных эффектов в плаценте. РРАКу, TLR, GPR и другие рецепторы ЖК оказались задействованы в процессах имплантации, плацентации, дифференцировке трофобластов и ангиогенезе, модулировании воспалительных реакций, апоптоза в плаценте, патогенезе наиболее распространенных нарушений во время беременности. Данный факт обеспечивает устойчивый интерес к исследованиям рецепторов ЖК как со стороны фундаментальной науки, так и фармакологической индустрии. Представленные данные расширяют представления о механизмах сигнальной трансдукции ЖК и подчеркивают необходимость дальнейшего целенаправленного изучения уникальных аспектов сигнальных функций ЖК в плаценте, что позволит перейти от фундаментально-поисковых работ к практическим аспектам применения данных веществ в акушерстве и перинатологии.

Литература

1. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности / Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова [и др.] //Acta biomedica scientifica. –2019. Vol.4, № 2. – Р. 16-22. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.2.

Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester / N.A. Ishutina, I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova [et al.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Vol. 4, №2. – 16-22. doi: 10.29413/ ABS.2019-4.2.2.

2. Ишутина Н.А. Роль пальмитиновой кислоты в реализации апоптоза при цитомегаловирусной инфекции / Н.А. Ишутина, М.Т. Луценко, Н.Н. Дорофиенко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2017. – №. 1. – С. 11-14.

Ishutina N.A. The role of Pamitic acid in implementation of apoptosis in cytomegalovirus infection in the gestation period / N.A. Ishutina, M.T. Lutsenko, N.N. Dorofienko // Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2017. – №1. – P. 11-14.

3. Роль рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в поддержании гомеостаза генитального тракта женщин, в развитии беременности и при внутриутробной инфекции. Инфекция и иммунитет / А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А.Алешкин [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т.8, №3. — С.251-262. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-251-262.

The role of innate immunity receptors (TLRs) in maintaining the homeostasis of the female genital tract in developing pregnancy and intrauterine infection / A.V. Karaulov, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2018. – Vol. 8, №3. – P. 251-262. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-251-262.

- 4. A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor / C. Voltolini, S. Battersby, S.L. Etherington [et al.] // Endocrinology. 2012. Vol. 153, №1. P. 395-403. doi:10.1210/en.2011-1457.
- 5. Basak S. Fatty acid-induced angiogenesis in first trimester placental trophoblast cells: pos-

- sible roles of cellular fatty acid-binding proteins / S. Basak, M.K. Das, A.K. Duttaroy // Life Sci. 2013. –Vol. 93, №21. P.755-762. doi:10.1016/j. lfs 2013 09 024
- 6. Basak S. Cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid stimulates expression of angiopoietin like-4 in the placental extravillous trophoblast cells / S. Basak, A.K. Duttaroy // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1831, №4. P. 834-843. doi:10.1016/j.bbalip.2013.01.012.
- 7. Basak S. Effects of fatty acids on angiogenic activity in the placental extravillious trophoblast cells / S. Basak, A.K. Duttaroy // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2013. –Vol. 88, №2. P. 155-162. doi:10.1016/j.plefa.2012.10.001.
- 8. CD36 Mediated Fatty Acid-Induced Podocyte Apoptosis via Oxidative Stress / W. Hua, H.Z. Huang, L.T. Tan [et al.] // PLoS One. 2015. Vol. 22, № 10(5). e0127507. doi: 10.1371/journal.pone.0127507.
- 9. Cellular growth and tube formation of HTR8/SVneo trophoblast: effects of exogenously added fatty acid-binding protein-4 and its inhibitor / S. Basak, A. Sarkar, S. Mathapat [et al.] // Mol. Cell. Biochem. 2018. –Vol. 437, №1-2. P. 55-64. doi:10.1007/s11010-017-3095-9.
- 10. Docosahexaenoic acid inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced cell migration via the GPR120/PP2A/ERR1/2/eNOS signaling pathway in human umbilical vein endohelial cells / C.Y. Chao, C.K. Lii, S.Y. Ye [et al.] // J. Agric. Food. Chem. 2014. Vol. 62, №18. P. 4152-4158. doi:10.1021/jf5007165.
- 11. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cells, HTR8/SVneo / G.M. Johnsen, S. Basak, M.S. Weedon-Fekjær [et al.] // Placenta. 2011. Vol. 32, №9. P. 626-632. doi:10.1016/j.placenta.2011.06.009.
- 12. Effect of α-linolenic acid on endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of palmitic acid lipotoxicity in primary rat hepatocytes / Y. Zhang, X. Yang, H. Shi [et al.] // Lipids Health Dis. 2011. №10:P. 122-127. doi: 10.1186/1476-511X-10-122.
- 13. Expression and localization of the omega-3 fatty acid receptor GPR120 in human term placenta / S. Lager, V.I. Ramirez, F. Gaccioli [et al.] // Placenta. 2014. Vol. 35, №7. P. 523-525. doi:10.1016/j.placenta.2014.04.017.
- 14. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner / S.W. Wong, M.J. Kwon, A.M. Choi [et al.] // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284, Ne40. P. 27384-27392. doi:10.1074/jbc.M109.044065.
- 15. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120 / A. Hirasawa, K. Tsumaya, T. Awaji [et al.] // Nat. Med. 2005. Vol. 11, №1. P. 90-94. doi: 10.1038/nm1168.
- 16. Jadoon A. Regulation of fatty acid binding proteins by hypoxia inducible factors 1α and 2α in the placenta: relevance to preeclampsia / A. Jadoon, P. Cunningham, L.C. McDermott // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2015. №93. P. 25-29. doi:10.1016/j. pleЖK.2014.09.004.
- 17. Koga K. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders / K. Koga, G. Mor // Am. J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 63, №6. P. 587-600. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x.
- 18. Lager S. Oleic acid stimulates system A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by tollike receptor 4 / S. Lager , F. Gaccioli, V.I. Ramirez // J. Lipid. Res. 2013. Vol. 54,

- №3. P. 725-733. doi:10.1194/jlr.M033050.
- 19. Lager S. Differential regulation of placental amino acid transport by saturated and unsaturated fatty acids / S. Lager, T. Jansson, T.L. Powell // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2014. Vol. 307, №8. P. 738-C744. doi:10.1152/ajpcell.00196.2014.
- 20. LPS enhances TLR4 expression and IFN γ production via the TLR4/IRAK/NF κB signaling pathway in rat pulmonary arterial smooth muscle cells / P. Wang, X. Han , B. Mo [et al.] // Mol. Med. Rep. 2017. Vol. 16, №3. P. 3111-3116. doi: 10.3892/mmr.2017.6983.
- 21. Maternal High-Fat Feeding Increases Placental Lipoprotein Lipase Activity by Reducing SIRT1 Expression in Mice / L. Qiao, Z. Guo, C. Bosco [et al.] // Diabetes. –2015. Vol. 64, №9. P. 3111-3120. doi: 10.2337/db14-1627.
- 22. Omega-3 fatty acids prevent hepatic steatosis, independent of PPAR-α activity, in a murine model of parenteral nutrition-associated liver disease / E. Prince, F.B. Lazare, W.R. Treem [et al.] // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. 2014. Vol. 38, №5. P. 608-616. doi: 10.1177/0148607113491436.
- 23. Palmitic Acid and β-Hydroxybutyrate Induce Inflammatory Responses in Bovine Endometrial Cells by Activating Oxidative Stress-Mediated NF-κB Signaling / P. Li , L. Li, C. Zhang [et al.] // Molecules. 2019. Vol. 24, №13. P. 2421. doi:10.3390/molecules24132421.
- 24. Palmitic Acid-Induced Podocyte Apoptosis via the Reactive Oxygen Species-Dependent Mitochondrial Pathway / T. Liu, X.M. Chen, J.Y. Sun [et al.] // Kidney Blood Press. Res. 2018. Vol. 43. №1. P. 206-219. doi: 10.1159/000487673.
- 25. Peroxisome proliferator-activated receptor γ mediates porcine placental angiogenesis through hypoxia inducible factor-, vascular endothelial growth factor-and angiopoietin mediated signaling / J. Zhang, X. Peng, A. Yuan [et al.] // Mol. Med. Rep. 2017. Vol. 16, Ne3. P. 2636-2644. doi:10.3892/mmr.2017.6903.
- 26. Placental DNA and mRNA levels of PPARγ and LXRα and their relationship to birth weight / A.P. Meher, N. Wadhwani, K. Randhir [et al.] // J. Clin. Lipidol. 2016. Vol. 10, №4. P. 767-774. doi:10.1016/j.jacl.2016.02.004.
- 27. PPAR Action in Human Placental Development and Pregnancy and Its Complications / F. Wieser, L. Waite, C. Depoix [et al.] // PPAR Res. 2008. №2008. P. 527048. doi:10.1155/2008/527048.
- 28. PPARγ controls pregnancy outcome through activation of EG-VEGF: new insights into the mechanism of placental development / V. Garnier, W. Traboulsi, A. Salomon [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 309, №4. e357-e369. doi:10.1152/ajpendo.00093.2015.
- 29. Protective role of GPR120 in the maintenance of pregnancy by promoting decidualization via regulation of glucose metabolism / J. Huang, M. Xue, J. Zhang [et al.] // EBioMedicine. 2019. № 39. P. 540-551. doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.019.
- 30. Rogero M.M. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids / M.M. Rogero // Nutrients. 2018. –Vol. 10, №4. –P. 432. doi:10.3390/nu10040432.
- 31. Saturated fatty acids enhance TLR4 immune pathways in human trophoblasts / X. Yang, M. Haghiac, P. Glazebrook [et al.] // Hum. Reprod. 2015. Vol. 30, №9. P. 2152-2159. doi:10.1093/humrep/dev173.
- 32. Saturated and unsaturated fatty acids differentially regulate in vitro and ex vivo placental antioxidant capacity / C.R. Manuel, M.J. Charron, C. Ashby [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. 2018.

- Vol. 80, №3. - e12868. doi:10.1111/aji.12868.

33. Schistosome egg antigens elicit a proinflammatory response by trophoblast cells of the human placenta / E.A. McDonald, J.D. Kurtis, L. Acosta [et al.] // Infect. Immun. - 2013. - Vol. 81, №3. – P. 704-712. doi: 10.1128/IAI.01149-12.

34. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic

targets for the regulation of immunity and inflammation / T. Shimizu //Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2009. - № 49. - P.123-50. doi: 10.1146/ annurev.pharmtox.011008.145616.

35. The peroxisome proliferator-activated receptors under epigenetic control in placental metabolism and fetal development / A. Lendvai, M.J. Deutsch, T. Plösch [et al.] // Am. J. Physiol.

Endocrinol. Metab. - 2016. - Vol. 310, №10. e797-e810. doi:10.1152/ajpendo.00372.2015.

36. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acids / D. Pandya, M.K. Das, A. Sarkar [et al.] // Cell. Biol. Int. - 2016. – Vol. 40, №6. – P. 652-661. doi:10.1002/ cbin.10601.

О.В. Кочетова, З.А. Шангареева, Т.В. Викторова, Г. Ф. Корытина

РОЛЬ ГЕНОВ ЛЕПТИНА И РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА ПРИ РАЗВИТИИ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.20201.73.26 УДК - 575.113.2

Проведена оценка роли полиморфных вариантов генов лептина (LEP rs2167270) и рецептора лептина (LEPR rs1137100) при развитии детского ожирения и пищевого поведения. Ассоциации с развитием ожирения при сравнении детских групп между собой не выявлено. Вместе с тем установлена ассоциация полиморфного локуса гена LEP (rs2167270) по следующим шкалам опросника CEBQ: «удовольствие от еды, EF», «медлительность в приеме пищи, SE» и уровнем глюкозы. Для локуса rs1137100 гена LEPR ассоциации показаны с такими антропометрическими показателями, как масса тела при рождении, в настоящее время, Z-score, с уровнем перцентилей.

Ключевые слова: ожирение у детей, пищевое поведение, CEBQ, полиморфизм, лептин, рецептор лептина.

The role of polymorphic variants of leptin (LEP rs2167270) and leptin receptor (LEPR rs1137100) genes in the development of child obesity and eating behavior was estimated. There was no association with the development of obesity when comparing children's groups with each other. At the same time, the association of LEP (rs2167270) was established according to the following scales of the CEBQ questionnaire: "pleasure of eating, EF", "slowness in eating, SE" and glucose level. For the rs1137100 locus of the LEPR gene, the associations are shown with such anthropometric parameters as birth weight, weight at present, Z-score, and percentile level.

Keywords: obesity in children, eating behavior, CEBQ, polymorphism, leptin, leptin receptor.

Введение. По данным ВОЗ, количество случаев детского ожирения достигло тревожного уровня во многих странах и продолжает расти (https:// www.who.int/end-childhood-obesity/ facts/ru/). Исследования российских авторов отмечают рост числа детей с ожирением, особенно у мальчиков в возрасте 11 лет [4]. Установлено, что лишь 60% обследуемых школьников имели нормальную массу тела. тогда как 40% имели избыточную массу тела с ожирением, а 10% относились к группе детей с недостаточной массой [4]. Известно, что основной причиной детского ожирения является энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма (BO3 https://www.who.int/end-childhoodobesity/facts/ru/). Однако только изменениями физической активности и высоким потреблением жирной пищи нельзя объяснить случаи семейного

КОЧЕТОВА Ольга Владимировна – к.б.н., н.с. Института биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, olga mk78@mail.ru; ШАН-ГАРЕЕВА Зиля Асгатовна – к.м.н., доцент Башкирского ГМУ; ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой БГМУ, КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна д.б.н., с.н.с., зав. лаб. ИБГ УФИЦ РАН.

ожирения, к тому же известно более 79 синдромов, связанных с ожирением. Выявление генов морбидного ожирения позволит проводить корректирующую терапию начиная с детства [9].

Одним из наиболее известных генов ожирения является ген пептидного гормона лептина, отвечающего за анорексигенное действие или подавление аппетита. Лептин, с одной стороны, снижает образование инсулина. с другой - повышает чувствительность клеток к инсулину. В свою очередь это может способствовать развитию резистентности к инсулину и формированию СД2 (сахарного диабета 2-го типа) у обладателей повышенного уровня лептина. Полиморфный маркер rs2167270 гена LEP коррелирует с уровнями лептина, а также ассоциирован с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 14, 16]. Полиморфный маркер, обуславливающий замену А на G в положении -2548 выше стартового сайта ATG в 5'-области промотора гена лептина, отвечает за измененную экспрессию. Так, по сравнению с аллелем G аллель A ассоциирован с повышенной в два раза экспрессией гена [18]. Независимо от механизмов, участвующих в возникновении резистентности к лептину у лиц с ожирением, важно отметить наличие как высоких концентраций лептина в крови, так и очень низких. Высокая концентрация может быть причиной резистентности к лептину. И отвечает за активацию молекулярных механизмов, лежащих в основе резистентности к лептину. С другой стороны, известный дефект лептина, приводящий к нарушению структуры, и снижение уровня лептина приводят к постоянному чувству голода у больных, соответственно ожире-

Проявление лептина также опосредовано связыванием с соответствующим рецептором (LEPR), расположенным на мембране гипоталамических клеток [12]. LEPR принадлежит к семейству рецепторов цитокинов класса [13]. Известны функционально значимые полиморфные варианты гена рецептора лептина с возможным биологическим воздействием на метаболическую регуляцию. Полиморфный маркер rs1137100 гена LEPR расположен в 4-м экзоне и приводит к замене аминокислоты в белковой последовательности (K109R). В нашем исследовании была выявлена ассоциация локуса rs1137100 этого гена с уровнем ИМТ в популяции татар с СД2 [1]. Лептин действует с рецепторами гипоталамуса, вызывая чувство сытости, ингибируя нейрональную активность орексигенного нейропептида Y (NPY) / агути-родственного пептида (AgRP) и стимулируя анорексигенную активность нейронов.

Пищевое поведение, являющееся основным фактором формирования ожирения, также определяется генетическими факторами [17]. В исследовании Martín-Pérez С. с соавт. было показано нарушение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы при переедании и ожирении у подростков, нарушение пищевого поведения определялось с использованием опросника CEBQ [11].

Целью нашей работы явился анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *LEP* (rs2167270) и *LEPR* (rs1137100) с детским ожирением и оценкой пищевого поведения у детей.

Материал и методы исследования. В исследовании были использованы образцы ДНК 380 детей, проживающих в г. Уфа. Из них 170 пациентов с ожирением и избыточной массой тела и 210 детей без признаков ожирения (табл. 1). Средний возраст детей в группе с ожирением составил 7,1±2,3, в контрольной группе 7,3±2,5 года (возраст варьировал от 2 до 10 лет). Антропометрическое измерение было осуществлено в соответствии со стандартными методами. Для оценки антропометрического статуса использовались справочные таблицы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2006 и 2007 гг., которые основаны на Z-баллах для индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от пола и возраста. Для статистического анализа избыточный вес был определен следующим образом: для детей до 5 лет (z>+2 балла) (http://who.int/childgrowth/ standards/ru/), для детей в возрасте от 5 до 10 лет (z>+1) (http://who.int/ growthref/who2007 bmi for age/en/ index.html). Выборка сформирована на базе многопрофильного стационара ГКБ №17 г. Уфа.

Генотипирование. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием метода фенольно-хлороформной очистки. Условия проведения ПЦР, последовательности праймеров представлены в работе Крылова М. Ю. с соавт. [2]. Результаты амплификации и рестрикции оценивали при помощи вертикального электрофореза в 6—8%-ном полиакриламидном геле. Гель окрашивали раствором бромистого этидия (0,1 мкг/мл) в течение 15 мин и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете.

Для определения размеров продукта использовали маркер молекулярной массы с шагом 100 пн (СибЭнзим, Россия). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Анализ пищевого поведения (ПП) проводили по опроснику Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) [8], состоящему из 8 шкал, измеряемых в баллах: реагирование на еду (Food responsiveness, FR); удовольствие от еды (Enjoyment of food, EF); ощущение сытости (Satiety responsiveness, SR); медлительность в приеме пищи (Slowness in eating, SE); суетливость, привередливость в еде (Food fussiness, FF); эмоциональное переедание (Emotional over-eating, EOE): эмоциональное недоедание (Emotional under-eating, EUE); желание частого употребления напитков (Desire to drink, DD). Опросник CEBQ обладает хорошими психометрическими свойствами: внутренней согласованностью, надежностью тестирования и стабильностью в динамике. Используется для анализа пищевого поведения детей младшего возраста.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ SPSS Statistics 22. Ассоциацию между полиморфными вариантами исследуемых генов и ожирением оценивали с использованием критерия χ 2-Пирсона. Сравнивали попарно группы пациентов ожирением и детей контрольной группы. Рассчитывали частоту аллелей и генотипов, соответствие распределения частоты генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2 и Р). Логистическую регрессию использовали для выявления ассоциации полиморфных вариантов изученных генов с развитием ожирения и пищевого поведения; экспоненту отдельного коэффициента регрессии (beta) интерпретировали как отношение шансов (OR) с расчетом 95%-ного доверительного интервала. Вклад аллельных вариантов изучаемых генов-кандидатов в вариабельность количественных клинико-биохимических показателей (уровень глюкозы) и баллов CEBQ определяли с помощью критерия Крускела-Уоллиса (в случае трех групп) или Манна-Уитни (в случае двух групп).

Результаты и обсуждение. Были проведены анализ на соответствие распределения частоты генотипов полиморфных локусов равновесию Харди–Вайнберга и оценка частоты

Таблица 1

Клиническая и биохимическая характеристика детей

Параметр	Нормальная масса тела (N=210)	Ожирение (N=170)	P
Мальчики,% (N)	118 (56,2%)	92 (54,1%)	0,67
Девочки,% (N)	92 (43,8%)	78 (45,9%)	0,71
Возраст, лет	7,3±2,5	7,1±2,3	0,81
Масса тела, кг	19,7±3,5	22,4±2,6	0,002
Рост, см	113,1±8,9	106,8±7,3	0,08
Процентиль	38,9±10,1	92,5±3,2	0,0001
ИМТ, кг/м ²	15,5±2,1	19,6±3,4	0,0001
Гестационный возраст, недель	39,1±1,1	39,0±1,4	0,78
Масса тела при рождении, г	3313±100	3376±110	0,69
CEBQ			
FR реакция на пищевые продукты	1,9±0,47	2,2±0,77	0,01
ЕОЕ эмоциональное переедание	1,6±0,54	1,7±0,63	0,89
ЕГ наслаждение пищей (удовольствие от еды)	3,0±0,63	3,35±0,82	0,03
DD желание пить	2,9±0,84	2,8±0,81	0,13
SR реакция на насыщение	3,1±0,57	2,99±0,60	0,22
SE медлительность в еде	2,5±0,58	2,6±0,70	0,94
EUE эмоциональное недоедание	2,8±0,78	2,8±0,87	0,87
FF суетливое питание	2,9±0,43	3,1±0,49	0,73

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия, P — уровень значимости.

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей генов LEP и LEPR

Генотип и аллель	Ожирение (N=170) N (%)	Контроль (N=270) N (%)	P *	P**	P***
		LEP rs2167270			
GG AG AA G	73 (42,94) 73 (42,94) 24 (14,12) 219 (64,41) 121 (35,59)	126 (46,67) 113 (41,85) 31 (11,48) 365 (67,59) 175 (32,41)	0,63	0,07	0,66
	(,)	LEPR rs1137100	1 -,	<u> </u>	ļ
AA AG GG A G	69 (40,59) 84 (49,41) 17 (10,00) 222 (65,29) 118 (34,71)	125 (46,30) 127 (47,04) 18 (6,67) 377 (69,81) 163 (30,19)	0,31	0,13	0,36

Примечание. N - количество индивидов в группе. Р* - уровень значимости Р при сравнении частоты аллелей или генотипов контрольной группы и группы больных, Р**- уровень значимости трендового теста Армитажа, Р*** -уровень значимости с учетом пола, возраста гестации, вскармливания. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (P<0,05).

редкого аллеля (minor allele frequency, МАГ) в выборках больных и в контроле. Получены следующие результаты при изучении группы контроля: для локуса rs1137101 гена LEPR (PX-B= 0,06, MAF = 0,3019), для локуса rs2167270гена *LEP* (P=0,53, MAF=0,3241), в группе больных для локуса rs1137101 гена

LEPR (PX-B=0,23, MAF=35,59) и для локуса rs2167270 гена LEP (PX-B=0,23, MAF=35,59).

Анализ шкал опросника CEBQ показал различия в сравниваем группах детей по показателям «реакция на пищевые продукты, FR» (P=0.01) «удовольствие от еды, EF» (Р=0.03). Эти показатели определяли низкую степень насыщения, повышенный аппетит и интерес к пище, способствующих развитию избыточной массы тела. Сходные результаты были выявлены в работе Гирш Я. В. с соавт. [3].

При сравнительном анализе частоты аллелей и генотипов по изученным полиморфным маркерам генов LEP и LEPR между пациентами с ожирением и детьми контрольной группы статистически значимых различий получено не было (табл.2). Далее мы провели анализ количественных параметров ожирения и пищевого поведения (табл. 3). Была установлена ассоциация полиморфных вариантов гена *LEP* с такими параметрами, как «удовольствие от еды, EF» (Р=0.03) и «медлительность в приеме пищи, SE»

Таблица 3

Ассоциации полиморфных локусов генов LEP, LEPR, клинико-антропометрических параметров и шкал пищевого поведения (CEBQ) у детей

П	L	EP rs2167270)	P^*	P^{**}	I	EPR rs113710	0	P^*	P**
Параметр	GG	AG	AA			AA	AG	GG		
FR, балл	1,82 (0,09)	1,81 (0,1)	1,95 (0,45)	0,89	0,72	1,78 (0,08)	1,90 (0,24)	(0,14)	0,51	0,12
ЕОЕ, балл	1,53 (0,12)	1,73 (0,14)	1,69 (0,53)	0,58	0,75	1,52 (0,1)	1,86 (0,21)	2 (0,49)	0,16	0,07
ЕҒ, балл	2,62 (0,2)	3,04 (0,13)	3,62 (0,41)	0,03	0,04	2,9 (0,13)	3,08 (0,29)	0,86 (0,75)	0,84	0,12
DD, балл	3,12 (0,22)	2,79 (0,19)	2,92 (0,25)	0,52	0,15	2,87 (0,15)	3,5 (0,25)	2,75 (0,21)	0,34	0,36
SR, балл	3,25 (0,12)	3,12 (0,17)	3,05 (0,39)	0,75	0,79	3,19 (0,11)	3,1 (0,25)	2,95 (0,15)	0,75	0,37
SE, балл	2,92 (0,15)	3,75 (0,37)	2,64 (0,14)	0,0096	0,045	2,88 (0,12)	2,96 (0,25)	3,19 (0,58)	0,43	0,29
EUE, балл	2,84 (0,19)	2,62 (0,19)	2,81 (0,43)	0,72	0,83	2,76 (0,14)	2,71 (0,31)	2,94 (0,68)	0,80	0,73
FF, балл	3,05 (0,12)	2,81 (0,09)	3,38 (0,22)	0,063	0,19	2,96 (0,09)	3,11 (0,09)	3,12 (0,38)	0,49	0,56
ИМТ, кг/м²	15,86 (0,31)	20,68 (2,25)	18,24 (1,18)	0,17	0,19	18,35 (2,07)	19,05 (1,38)	18,18 (1,03)	0,96	0,80
Возраст, месяц	52,11 (7,53)	56,55 (7,91)	28,36 (9,42)	0,2	0,14	47,35 (6,41)	63,12 (9,52)	26,58 (7,14)	0,076	0,04
Масса тела при рождении, г	3226,32 (109,4)	3237,17 (112,93)	3282,5 (169,04)	0,97	0,96	3248,19 (110,19)	3264,92 (112,13)	2855,56 (226,15)	0,02	0,03
Масса тела, кг	18,16 (1,68)	20,92 (2,31)	14,84 (3,47)	0,34	0,32	17,37 (1,52)	23,3 (2,88)	12,38 (1,94)	0,032	0,03
Z-score	-0,29 (0,3)	0,67 (0,35)	1,01 (0,92)	0,13	0,05	-0,22 (0,31)	0,78 (0,41)	1,53 (0,79)	0,028	0,015
Прецентили	40,06 (5,02)	55,44 (4,73)	60,13 (10,47)	0,059	0,06	70,74 (9,95)	52,21 (5,43)	44,12 (4,56)	0,041	0,015
Глюкоза, ммоль/л	5,32 (0,23)	5,18 (0,16)	6,25 (0,45)	0,032	0,04	5,35 (0,18)	5,46 (0,22)	5,1 (0,38)	0,73	0,46

Примечание. Р*-уровень значимости, Р**- уровень значимости с поправками на пол, срок рождения, кормление.

(P=0.0096). Hосители аллеля *A* имели более высокие баллы по параметру EF и низкие по параметру SE (табл. 3). Ассоциация для локуса *rs2167270* гена LEP была установлена при анализе уровня глюкозы-натощак (Р=0.032). Носители генотипа АА имели высокий уровень глюкозы крови, достигавший 6.25 ммоль/л. Можно предположить, что аллель А является аллелем риска при формировании нарушений пищевого поведения у детей, а также приводит к развитию инсулиновой резистентности. В работе Poitou C. с соавт. было выявлено снижение уровня лептина у детей с морбидным ожирением носителей генотипов GG (rs2167270) [15]. По данным других авторов, аллель G ассоциировал с пониженным уровнем лептина в крови [6]. Наше исследование подтверждает отсутствие взаимосвязи полиморфного локуса *rs2167270* гена *LEP* с риском развития ожирения у детей [7] и указывает на неоднозначность получаемых результатов.

Ассоциации с массой тела при рождении, массой тела в настоящее время, показателями Z-score и уровнем перцентилей были установлены для локуса rs1137100 гена LEPR (P=0.02, Р=0.032, Р=0.028, Р=0.04) (табл. 3). Носители аллеля A (генотипы AA и AG) имели более высокую массу при рождении и в настоящее время, высокие показатели Z-score и уровня перцентилей. По этому локусу получены неоднозначные результаты. Ассоциация с ожирением у подростков выявляется как с аллелем A, так и G [10]. Для аллеля А локуса rs1137100 гена LEPR показано наличие повышенного уровня лептина и нарушения толерантности к глюкозе у девочек с андроидным морфотипом, для аллеля G выявлена ассоциация у девочек с гиноидным морфотипом ожирения [10].

В ряде исследований была показана выраженная резистентность к лептину у лиц с ожирением, его уровень намного превышал у таких пациентов. Скорее всего, ассоциация связана с лептиновой резистентностью, обусловленной рецептором лептина.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлена ассоциация локуса

rs2167270 гена LEP с пищевыми особенностями детей (CEBQ) и уровнем глюкозы. Выявлена ассоциация с антропометрическими характеристиками у детей по локусу rs1137100 гена LEPR

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350031-4) и при частичной поддержке грантов РФФИ (проект №20-013-00261).

Литература

1. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228) и LPL (rs320) с риском развития сахарного диабета 2-го типа / О. В. Кочетова, Д. Ш. Авзалетдинова, Л. Ф. Шарипова [и др.] // Генетика. - 2019. - Т. 55. - №4. - С. 458-467.

Analysis of associations of polymorphic variants of LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus / O. V. Kochetova, D. S. Avzaletdinova, L. F. Sharipova [et al.] // Russian Journal of Genetics. - 2019. – V. 55.- №.4. -P. 495-503.

2. Крылов М. Ю. Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы GIn223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе / М.Ю. Крылов, Л.И. Беневоленская, В.А. Мякоткин // Научнопрактическая ревматология. - 2010. - №.5. – С. 27—31.

Krylov M.Yu. Leptin A19G polymorphism and Leptin receptor Gln223Arg and Lys109Arg polymorphisms in postmenopausal osteoporosis/ M.Yu. Krylov, L.I. Benevolenskaya, V.A. Myakot-kin //Scientific-practical rheumatology. - 2010. - No.5. – P. 27—31.

3. Особенности пищевого поведения детей младшей возрастной группы, проживающих в условиях урбанизированного города и районных центров / Я.В. Гирш, Т.А. Юдицкая, А.А. Тепляков [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. — 2018. - №2. - С. 47-51.

Food behavior features of children of younger age group living in urbanized cities and district centers / Y.V. Girsh, T.A. Yuditskaya, A.A. Teplyakov [et al.]// Vestnik SurGU. Medicina. – 2018 - № 2. – P. 47-51.

4. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования / Л.С. Намазова-Баранова, К.А. Елецкая, Е.В. Кайтукова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – V.15. - №4. – С. 333–342.

Namazova-Baranova L.S. Assessment of the physical development of children of middle and senior school age: analysis of the results of a cross-sectional study/ L.S. Namazova-Baranova, K.A. Eletskaya, E.V. Kaitukova [et al.] // Pediatric Pharmacology. 2018. – V.15. - Nº4. – P. 333–342.

5. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus /

- M. Romanowski, V. Dziedziejko, A Maciejewska-Karlowska [et al.] // Pharmacogenomics. – 2015. V.16. - №11. -P. 1243-51.
- 6. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low Leptin levels / J. Hager, K. Clement, S. Francke [et al.] // Int J Obes. 1998. V. 22. P. 200–5.
- 7. Associations of maternal diet and placenta leptin methylation / T.E. Daniels, A.I. Sadovnikoff, K.K. Ridout [et al.] // Mol Cell Endocrinol. 2020. V. 505.- P.110739.
- 8. Carnell S. Measuring behavioural susceptibility to obesity: Validation of the child eating behaviour questionnaire / S. Carnell, J. Wardle // Appetite. 2007. V. 48. №1. P. 104-113.
- 9. Comprehensive identification of pleiotropic loci for body fat distribution using the NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies / Y. Kaur, D.X. Wang, H.Y. Liu [et al]. // Obes Rev. -2019. V. 20. №3.- P. 385-406.
- 10. GP222 Clinical and metabolic parameters in girls-carriers of LEPR rs1137100 with android and gynoid obesity / E. Sheneman, T. Bairova, K. levleva, L. Rychkova [et al.]// ADC. 2019. 104. Suppl 3 A1–A428.
- 11. Hypothalamic Networks in Adolescents With Excess Weight: Stress-Related Connectivity and Associations With Emotional Eating/ C. Martín-Pérez, O. Contreras-Rodríguez, R. Vilar-López [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2019. V. 58. №2.- P. 211-220.e5.
- 12. Lavens D. Review: negative regulation of leptin receptor signaling/ D. Lavens, J. Piessevaux, J. Tavernier // Eur Cytokine Netw. 2006. -V.17.- P. 211-219.
- 13. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice / C. Vaisse, J.L. Halaas, C.M. Horvath [et al.] // Nat Genet. — 1996. —V.14.- P. 95-97.
- 14. Leptin and incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S.S. Martin, M.J. Blaha, E.D. Muse [et al.] // Atherosclerosis. 2014. –V. 239. №1.- P 67–72
- 15. Relationship between single nucleotide polymorphisms in Leptin, IL6 and Adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery / C. Poitou, J.M. Lacorte, M. Coupaye [et al.] // Obes Surg. 2005. V.15. №1.- P. 11–23.
- 16. The effect of leptin promoter and leptin receptor gene polymorphisms on lipid profile among the diabetic population: modulations by atorvastatin treatment and environmental factors / S.I. Al-Azzam, O.F. Khabour, K.H. Alzoubi [et al.] // J. Endocrinol. Invest. 2014. V. 37.- №9.- P. 835–842.
- 17. M.B. Van den Bree. Genetic and environmental influences on eating patterns of twins aged >50 y/ M.B. Van den Bree, L.J. Eaves, J.T. Dwyer // Am J Clin Nutr. 1999. V. 70. -P. 456 465
- 18. Wu L. Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis/ L. Wu, D. Sun // Int J Environ Res Public Health. 2017. –V. 14.- №4.- P. 375.



DOI 10.25789/YMJ.2021.73.27 УДК 616-006.66

М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова

РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В обзоре литературы на примере рака предстательной железы рассматриваются новые развивающиеся области - радиомика, связанная с извлечением высокопроизводительных данных из количественных характеристик изображений и последующим объединением этой информации с клиническими данными, дающая прогностическую информацию только по характеристикам изображений, и радиогеномика, сопоставляющая полученные особенности изображений с геномными данными. Цель этого обзора - представление последних данных о применении подходов, основанных на радиомике, и обсуждение потенциальной роли радиогеномики при раке предстательной железы, что позволит в дальнейшем разработать новые биомаркеры для диагностики, прогноза и оценки реакции на лечение и получать положительные результаты лечения у пациентов с раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радиомика, радиогеномика.

This literature review looks at a new emerging field of radiomics, using prostate cancer as an example, to extract high-throughput data from quantitative image characteristics and then combine this information with clinical data, providing prognostic information only on the characteristics of images, and radiogenomics, which compares the obtained features of images with genomic data. The purpose of this review is to provide an update on the application of radiomics-based approaches and to discuss the potential role of radiogenomics in prostate cancer, which will further work out new biomarkers for diagnosis, prognosis and assessment of treatment response and to obtain positive treatment outcomes in patients with prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, radiomics, radiogenomics.

Эпидемиология рака предстательной железы. Смерть от онкологических заболеваний является второй из основных причин смерти в мире. В 2018 г. по этой причине в мире умерло 9,6 млн чел. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно регистрируют около 1,6 млн случаев РПЖ, а 366 тыс. мужчин ежегодно погибают от этой патологии. В связи с этими данными диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания, как в Российской Федерации, так и за рубежом. Высокие показатели заболеваемости раком предстательной железы отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. По данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ сре-

ЛОГИНОВА Мария Владиславовна - врач онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан, аспирант ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ, ORCID iD: 0000-0002-1550-6069, SPIN-код: 4118-7770, AuthorID: 1016837 mariialoginova25@ gmail.com; ПАВЛОВ Валентин Николаевич – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ, зав. кафедрой ИДПО; ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна - к.б.н., доцент, с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН.

ди белого населения вырос на 108 % и на 102 % среди афроамериканцев [1]. Глобальная заболеваемость РПЖ возросла в большинстве стран, такой рост был наиболее заметным в Азии, Северной и Западной Европе [13]. В Российской Федерации заболеваемость РПЖ постоянно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,5% всех диагностированных новообразований у мужчин [1].

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается рост продолжительности жизни [3]. С 2000 по 2015 г. ожидаемая продолжительность жизни мужского населения во всем мире увеличилась с 64,1 года до 69,1 года [37]. Это создает серьезные проблемы для глобального здравоохранения, поскольку некоторые заболевания, такие как рак, имеют тенденцию развиваться с возрастом [36]. Было обнаружено, что 5% мужчин в возрасте до 30 лет и 59% мужчин старше 79 лет имели РПЖ при аутопсии [21]. Это распространенное и серьезное заболевание, которое несет серьезное трудности для системы здравоохранения.

Генетическая предрасположенность, геномика и эпигеномы при раке предстательной железы. Многочисленные исследования, особенно исследования эпидемиологические, близнецов и крупномасштабный полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWA study, GWAS) продемонстрировали генетический компонент этиологии

рака предстательной железы [34]. В частности, эпидемиологические исследования установили, что семейный анамнез рака простаты значительно увеличивает риск развития РПЖ [33]; исследования близнецов показали, что рак простаты является одним из наиболее наследуемых видов рака [8]; GWAS идентифицировали локусы предрасположенности к раку простаты [11], такие как однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs339331, который увеличивает экспрессию гена RFX6, способствующего развитию рака, посредством функционального взаимодействия с геном НОХВ13, роль которого заключается в нормальном развитии ткани предстательной железы, а изменения в его структуре указывают на наличие предрасположенности к злокачественным изменениям клеток в простате) [4]; геномные исследования выявили семейные мутации в НОХВ13 [5] и генах репарации ДНК, таких как BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, RAD51D и PALB2 [14]. Более того, различия в заболеваемости и исходах рака простаты наблюдались у мужчин из разных расовых/этнических групп. У мужчин африканского происхождения наблюдались самые высокие показатели заболеваемости и смертности [6]. что частично может быть связано с генетическими факторами [9].

Каталогизация генетических факторов РПЖ лежит в основе определения подтипов заболеваний и связанных терапевтических стратегий. Несколько крупномасштабных геномных исследований первичной опухоли простаты, а также метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, выявили повторяющиеся изменения числа копий ДНК, мутации, перестройки и слияния генов [10, 35]. Первичные опухоли предстательной железы и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы отличаются увеличением измененного числа копий в масштабе всего генома, но показывают лишь небольшое увеличение числа мутаций [15]. Генетические изменения нацелены на пути AR, PI3K - PTEN, WNT, а также репарацию ДНК и компонентов клеточного цикла почти во всех метастатических опухолях простаты и в высокой доле первичного рака простаты

Применение «искусственного интеллекта» визуализации при раке предстательной железы. Визуализация играет важную роль в диагностике и определении стадии рака, а также в планировании лечения пациента и оценке терапевтического ответа. В последнее время проявился значительный интерес к извлечению количественной информации из изображений, соответствующих стандарту клинической помощи, то есть радиомики, чтобы обеспечить более полную характеристику фенотипов изображения опухоли. Ряд исследований продемонстрировали, что более глубокий радиомный анализ может выявить новые функции изображения, которые могут предоставить полезную диагностическую и прогностическую информацию помимо стандартных данных о размере и объеме опухоли. Кроме того, фенотипы, полученные с помощью изображений, могут быть связаны с геномными данными, то есть с радиогеномикой, чтобы понять их биологическую основу или еще больше повысить точность прогноза клинических результатов.

Перемещение интереса от качественной интерпретации медицинской визуализации с уклоном на получение количественной информации к медицинской визуализации (радиомике) обусловлено гипотезой о том, что макроскопическая гетерогенность на изображении отражает биологическое разнообразие основного заболевания [25, 29]. Применение радиомики при локализованном раке предстательной железы особенно интересно, учитывая широко распространенное, но малоиспользуемое применение изображений. В настоящее время основным методом стратификации риска у мужчин является диагноз локализованного рака предстательной железы. Диагноз «рак предстательной железы» выставляется после оценки биопсийного материала, уровня ПСА в сыворотке крови и клинического стадирования [12]. Однако сложное анатомическое строение и неполный забор тканей приводит к пространственному смещению выборки при использовании стандартных методов биопсии. Предполагается, что этот высокий уровень ошибочной классификации вызван пространственной неоднородностью.

Помимо морфологической изменчивости растет число доказательств существования генетической неоднородности РПЖ у одного и того же пациента [32]. Недостаточная оценка биологической гетерогенности может привести к недооценке риска при локализованном РПЖ.

Таким образом, необходимы прогностические тесты, которые могут дать полную модель или быть дополнением к современным методам лечения РПЖ.

Многопараметрическая магнитнорезонансная томография является стандартным методом визуализации для обнаружения локализованного заболевания, демонстрирует высокую чувствительность при выявлении и локализации поражения в предстательной железе [20]. Но несмотря на высокую чувствительность, многопараметрическая МРТ (mpMRI) ограничена ложноположительными результатами.

Радиомика относится к способу извлечения объектов более высокого порядка из изображений. Существует несколько функций радиомики - это извлечение из медицинских изображений на основе задачи исследования или цели исследования (рис. 1). Отбор и анализ количественной характеристики остаются весьма спорной темой в последние годы из-за большого количества доступных функций для использования и изменения методов реализации. Техническое описание и реализация радиомического анализа выходят за рамки данного обзора, однако краткие описания особенностей радиомики, касающиеся оценки исследования, перечислены ниже. С методологической точки зрения, большая часть может быть классифицирована как описание интенсивности, текстуры или формы области интереса.

Схема работы процесса радиомики складывается из четырех основных этапов [2]:

- получение и сбор изображений;
- сегментация изображений (процесс разделения цифрового изображения на несколько сегментов (су-

перпикселей): точная сегментация простаты важна для многих областей применения, включая планирование лучевой терапии, подготовку к биопсии, оценку ПСА, а также локализации опухоли. УЗИ наиболее часто используют для визуализации предстательной железы из-за его реализации в реальном времени и низкой стоимости [30]. Из-за этого многие исследователи предприняли попытку создать полуавтоматические и автоматические алгоритмы сегментации для снижения рабочей нагрузки и стандартизации результатов [19]. В последнее время в ряде исследований была проведена сегментация зональных структур предстательной железы [38];

- извлечение признаков, их статистическая обработка (собственно радиомика);
- 3D-визуализация и создание модели [24] (рис.1)

На рис. 2 представлена схема радиомического процесса при раке предстательной железы с использованием данных мультипараметрической МРТ (mpMRI).

- 1. Стандартный mpMRI-анализ предстательной железы включает в себя Т2- взвешенные изображения (визуализация) (Т2W), диффузионновзвешенные изображения (b2000) и расчетные карты коэффициента диффузии (ADC), MPT с динамической контраст-усиленной последовательностью изображений (DCE).
- 2. Выполняется определение областей интереса и сегментация предстательной железы. В предстательной железе областями интереса являются ее периферическая зона, затем переходная зона, уретра, ткани с нормальной структурой, очаг или очаги опухоли. Извлекаются количественные характеристики изображения, связанные с объемом/формой (показано синим) или объемом поражения (показано розовым), гистограммой объема интенсивности (функции первого порядка), функциями текстур (функции второго порядка) и функциями анализа преобразования. Извлечение радиомических признаков может быть выполнено на воксельной (воксел - элемент объемного изображения, содержащий значение элемента растра в трехмерном пространстве) или объемной основе в зависимости от метода.
- 3. Данные, полученные с помощью радиомического анализа, соединяются с клиническими, геномными, протеомными и метаболомическими данными.
- 4. Карта сканирующего коэффициента диффузии (ADC) рассчиты-

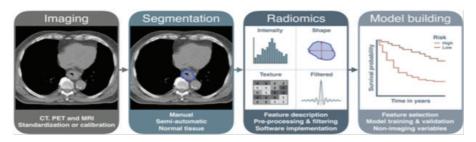


Рис.1. Этапы радиомического процесса с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

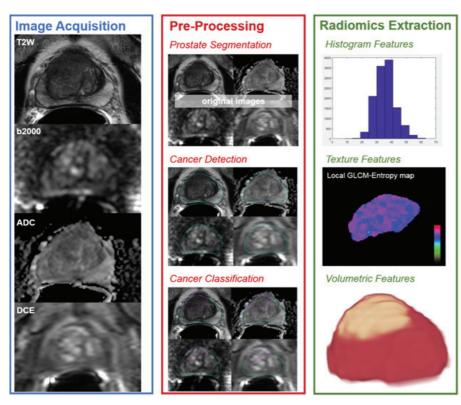


Рис.2. Радиомический процесс при раке поджелудочной железы

вается на консоли аппарата МРТ. Полученные изображения передаются на станцию обработки изображений. Существует множество платформ для обработки медицинских изображений. Выбор объемов для анализа влияет на весь дальнейший процесс анапиза.

Таким образом, радиомический анализ может стать «виртуальной биопсией», предоставляющей дополнительную информацию о заболевании, но не заменяющей стандартную биопсию, которая на данный момент остается необходимой для более детального анализа патологического процесса.

Радиогеномика в диагностике рака предстательной железы. В последние годы публикуется все больше статей о радиомике при раке предстательной железы. Термины радиомика и радиогеномика легко спутать, и они часто используются как синонимы. Но

оба термина описывают различные области визуальной диагностики. Радиогеномика изначально была описана как метод связывания диагностической визуализации до лечения с геномными профилями, которые связаны с различными токсическими реакциями на радиационную терапию. Изменение понятия о радиогеномике произошло совсем недавно [31, 27]. Термин «радиогеномика» представляет собой комбинацию морфем «радиомика» и «геномика». Радиомика - это метод извлечения визуальных признаков из диагностических изображений [28]. Полученные данные могут использоваться в качестве неинвазивных биомаркеров для выявления [17], а также оценки агрессивности рака предстательной железы [22]. Геномика дает другой подход к персонализированной медицине и коррелирует геномные профили, полученные из образцов биопсии,

с клиническими результатами [26]. Появляются новые технологии, следующего поколения (NGS) [7], такие как микроматрицы [23] и секвенирование, геномный анализ становится широко доступным. Радиогеномные методы основываются на информации, полученной с помощью радиомического анализа, для определения биомаркеров визуализации с целью прогнозирования геномных профилей [18].

Радиогеномика - это новый интересный подход, который может вывести онкологию на новый уровень, от выявления онкологического заболевания до прогнозирования геномных систем, которые связаны с различными клиническими исходами. Существующие на сегодняшний день данные по диагностике рака предстательной железы многообещающие, но необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение. Быстро развивающиеся области радиомика и радиогеномика являются большим достижением и многообещающим будущим в персонализированной онкологической помощи. Благодаря корреляции количественных и качественных характеристик изображений с генетическими данными и экстраполяции прогностической информации из клинических изображений, онкологи смогут диагностировать и стратифицировать пациентов для лечения, основываясь только на характеристиках изображений. Более того, серийный мониторинг радиомных и радиогеномных биомаркеров позволит клиницистам быстрее отслеживать рецидивы заболевания и реакцию на лечение, помогая при этом адаптировать таргетную терапию к постоянно меняющемуся геному опухоли. Необходимо дальнейшее изучение применения радиомики и радиогеномики не только при РПЖ, но и при множестве других видов рака

Литература

1. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы: стандарты ведения больных для врачей / ред.совет: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" и др.- М., 2020. - Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/ clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_ zhelezy.pdf.

Clinical guidelines. Prostate cancer: standards of patient management for doctors / ed. Council: All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia" and others - Moscow, 2020. - Access mode: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf.(In Russ.).

2. Огнерубов Н.А. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы/ Огнерубов Н.А., Шатов И.А., Шатов А.В. // Вестник Тамбовского унта. Серия Естествен. и технич. науки. - 2017; 22(6):1453-1460.

Ognerubov N.A. Radiogenomics and radiomics in the diagnosis of malignant tumors: a literature review/ Ognerubov N.A., Shatov I.A., Shatov A.V. // Bulletin of the Tambov University. Series Natural and technical sciences. 2017; 22(6):1453-1460.(In Russ.). Doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460.

- 3. Ageing populations: the challenges ahead / K Christensen, G Doblhammer, R Rau, et al. // Lancet. 2009. Vol.374(9696). P.1196–208. Doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
- 4. A prostate cancer susceptibility allele at 6q22 increases RFX6 expression by modulating HOXB13 chromatin binding / Q Huang, T Whitington, P Gao, et al. // Nat Genet. 2014. Vol.46. P. 126–135. Doi: 10.1038/ng.2862.
- 5. Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer / JP Breyer, TG Avritt, KM McReynolds, et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012. Vol. 21. P. 1348–1353. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0495.
- 6. Do African-American men need separate prostate cancer screening guidelines? / D Shenoy, S Packianathan, AM Chen, et al. // BMC Urol. 2016. Vol. 16. P. 19-27. Doi: 10.1186/s12894-016-0137-7.
- 7. El Bahassi, M. Next-generation sequencing technologies: breaking the sound barrier of human genetics / M. el Bahassi, P.J. Stambrook // Mutagenesis. 2014. Vol.29(5). P.303–310. Doi: 10.1093/mutage/geu031.
- 8. Environmental and heritable factors in the causation of cancer— analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland / P Lichtenstein, NV Holm, PK Verkasalo, et al // N Engl J Med. 2000. Vol.343. P. 78–85. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207921.
- 9. Exome sequencing of African-American prostate cancer reveals loss-of-function ERF mutations / FW Huang, JM Mosquera, A Garofalo, et al. // Cancer Discov. 2017. Vol. 7. P. 973–983. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0960.
- 10. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer / M Fraser, VY Sabelnykova, TN Yamaguchi, et al. // Nature. 2017. Vol. 541. P. 359–364. Doi: 10.1038/nature20788.
- 11. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24 / M Yeager, N Orr, RB Hayes, et al // Nat Genet. 2007. Vol. 39. P. 645–649. Doi: 10.1038/ng2022.
- 12. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update / I Thompson, JB Thrasher, G Aus, et al. J Urol. 2007.

- Vol. 177(6). P.2106–2131. Doi: 10.1016/j. juro.2007.03.003.
- 13. Health care costs for state transition models in prostate cancer / MD Krahn, KE Bremner, B Zagorski, et al. // Med Decis Making. 2014. Vol.34(3). P.366–78. Doi:10. 1177/0272989X13493970.
- 14. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer / CC Pritchard, J Mateo, MF Walsh, et al. // N Engl J Med. 2016. Vol.375. P. 443–453. Doi: 10.1056/NEJMoa1603144.
- 15. Integrative genomic profiling of human prostate cancer / BS Taylor, N Schultz, H Hieronymus, et al. // Cancer Cell. 2010. Vol. 18. P. 11–22. Doi: 10.1016/i.ccr.2010.05.026.
- 16. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer / D Robinson, EM Van Allen, YM Wu, et al. // Cell. 2015. Vol. 162. P. 454 462. Doi: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
- 17. MAPS: a quantitative radiomics approach for prostate cancer detection / A Cameron, F Khalvati, MA Haider, et al. // IEEE Trans Biomed Eng. 2016. Vol. 63(6). P.1145–1156. Doi: 10.1109/TBME.2015.2485779.
- 18. Mazurowski, M.A. Radiogenomics: what it is and why it is important / M.A. Mazurowski // J Am Coll Radiol. 2015. Vol. 12(8). –P.862–866. Doi: 10.1016/j.jacr.2015.04.019.
- 19. Parametric shape modeling using deformable superellipses for prostate segmentation / L Gong, SD Pathak, DR Haynor, et al. // IEEE Trans Med Imaging. 2004. Vol. 23(3). P.340–349. Doi: 10.1109/TMI.2004.824237.
- 20. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2 / JC Weinreb, JO Barentsz, PL Choyke, et al. // Eur Urol. 2016. Vol. 69(1). P.16–40. Doi: 10.1016/j.euru-ro.2015.08.052.
- 21. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies / KJ Bell, C Del Mar, G Wright, et al // Int J Cancer. 2015. Vol.137(7). P.1749–57. Doi: 10.1002/ijc. 29538.
- 22. Prostate cancer characterization on MR images using fractal features / R Lopes, A Ayache, N Makni, et al. // Med Phys. 2011. Vol. 38(1). –P.83–95. Doi: 10.1118/1.3521470.
- 23. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray / M Schena, D Shalon, RW Davis, et al. Science. 1995. Vol.270(5235). –P.467–470. Doi: 10.1126/science.270.5235.467.
- 24. Quantitative radiomics studies for tissue characterization:a review of technology and methodological procedures / R.T.H.M. Larue, G Defraene, D De Ruysscher, et al. // Br. J.Radiol. 2017. Vol. 90. P. 125-138. Doi: 10.1259/bjr.20160665.
- 25. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature

- analysis / P Lambin, E Rios-Velazquez, R Leijenaar, et al. // Eur J Cancer. 2012. Vol.48(4). P.441–446. Doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- 26. Radiomics and radiogenomics of prostate cancer / C Smith, P., M Czarniecki, S Mehralivand, et al // Abdominal Radiology. 2019. Vol. 44(6). P.2021-2029. Doi:10.1007/s00261-018-1660-7.
- 27. Radiomics and radiogenomics for precision radiotherapy / J Wu, KK Tha, L Xing, et al. // J Radiat Res. 2018. Vol.59(1). P.25–31. Doi: 10.1093/jrr/rrx102.
- 28. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician / R Thawani, M McLane, N Beig, et al. // Lung Cancer. 2018. Vol.115. P.34–41. Doi: 10.1016/j.lung-can.2017.10.015.
- 29. Radiomics: the process and the challenges / V Kumar, Y Gu, S Basu, et al. // Magn Reson Imaging. 2012. Vol. 30(9). P.1234–1248. Doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010.
- 30. Robust prostate segmentation using intrinsic properties of TRUS images / P Wu, Y Liu, Y Li, et al. // IEEE Trans Med Imaging. 2015. Vol. 34(6). P.1321–1335. Doi: 10.1109/TMI.2015.2388699
- 31. Rutman, A.M. Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging / A.M Rutman, M.D Kuo // Eur J Radiol. 2009. Vol.70(2). –P.232–241. Doi: 10.1016/j.ejrad.2009.01.050.
- 32. Spatial genomic heterogeneity within localized, multifocal prostate cancer / PC Boutros, M Fraser, NJ Harding, et al. // Nat Genet. 2015. Vol. 47(7). P.736–745. Doi: 10.1038/ng.3315.
- 33. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands / DE Goldgar, DF Easton, LA Cannon-Albright, et al // J Natl Cancer Inst. 1994. Vol.86. P: 1600–1608. Doi: 10.1093/jnci/86.21.1600.
- 34. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications / R Eeles, C Goh, E Castro, et al // Nat Rev Urol. 2014. Vol. 11. P. 18–31. Doi: 10.1038/nrurol.2013.266.
- 35. The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015, https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Cancer-Genome-Atlas.
- 36. U.S. Cancer Statistics Working Group. US cancer statistics: 1999–2009 incidence and mortality webbased report. Atlanta GA: USDHHS, CDC; 2013. http://www.cdc.gov/uscs.
- 37. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. http://apps.who.int/gho/data/ view.main.SDG2016LEX-REGv?lang=en, accessed [1st July 2017].
- 38. Zonal segmentation of prostate using multispectral magnetic resonance images / N Makni, A lancu, O Colot, et al. // Med Phys. 2011. Vol. 38(11). P.6093–6105. Doi: 10.1118/1.3651610.

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.28 УДК 616-056.7(075)

М.Т. Саввина, Н.Р. Максимова

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МИКРОЧИПЫ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ

В данном обзоре литературы представлены современные данные о методах диагностики с использованием биологических микрочипов в различных областях практической медицины. Предложено и аргументировано использование метода, основанного на технологии ДНК-микрочипов, для проведения массового молекулярно-генетического скрининга гетерозиготного носительства наследственных за-

Ключевые слова: наследственные заболевания, молекулярно-генетический скрининг, биологические микрочипы, практическая ме-

This literature review presents modern data on diagnostic methods using biological microchips in various fields of practical medicine. The use of the method based on DNA microarray technology for carrying out mass molecular genetic screening of heterozygous carriage of hereditary diseases has been considered

Keywords: hereditary diseases, molecular genetic screening, biological microchips, practical medicine.

Введение. Череда выдающихся открытий - ДНК и генетического кода - послужила толчком к лавинообразному развитию генетики и молекулярнобиологических методов исследований. В 1977 г. Фредериком Сэнгером был разработан первый в современном понимании метод секвенирования ДНК, получивший в те времена название «метод обрыва цепи». Вскоре в 2001 г. были завершены проекты по расшифровке полного генома человека. Параллельно секвенированию, после открытия в 1983 г. полимеразной цепной реакции, стремительно стал набирать популярность и развиваться еще один метод, в котором комбинируются наработки нескольких отраслей от биологии до электроники - технология микрочипов. Биологические микрочипы — это микроматрицы с нанесенными на твердую подложку различного рода биополимерами в качестве зондов и исследуемым биологическим материалом в роли мишеней.

Существуют два типа микрочипов - высокой и низкой плотности, которые нашли широкое применение в фундаментальных исследованиях и в различных областях практической медицины. Изготовление микрочипов высокой плотности отличается синтезом зондов прямо на подложке. Например, разработанная компанией Affimetrix технология фотолитографии с микрочипами GeneChip предназначена для анализа крупных фрагментов ДНК и всего генома организма. Такие виды микрочипов требуют дорогостоящего оборудования и специально обученных специалистов-биоинформатиков для интерпретации огромного объёма информации [21].

Несколько иной подход применяется при изготовлении микрочипов низкой плотности, в котором зонды наносятся на заранее подготовленные поверхности подложки. В клинической медицине все больше набирают популярность микрочипы низкой плотности ввиду их низкой себестоимости и специфичности исследуемых фрагментов ДНК.

Применение биологических микрочипов в практической медицине. Значительная часть проводимых генетических медицинских исследований в настоящий момент направлена на диагностику моногенных и мультифакториальных заболеваний, вызванных точечными мутациями в геноме - однонуклеотидными полиморфизмами. ДНК-микрочипы используются для идентификации мутаций и генетических полиморфизмов для выявления наследственных болезней, наследственной предрасположенности к различным широко распространенным заболеваниям, например, к диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям, онкологии, офтальмологии, а также для диагностики инфекционных заболеваний. В таблице представлен список диагностических микрочипов, разработанных для использования в клинической медицине.

Профилирование экспрессии генов с помощью ДНК-микрочипов дает информацию об относительных различиях в экспрессии генов между двумя разными клеточными популяциями, например, в сравнительном анализе тех или иных препаратов, испытываемых на культурных клетках, или сравнение экспрессии генов в раковых клетках с нормальными клетками [28]. Геном человека состоит из 3,2 млрд нуклеотидов. По некоторым оценкам, в нем насчитывается около 10 млн нуклеотидных замен - так называемых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП). ОНП распространены по всему геному и могут быть использованы в качестве геномных маркеров для поиска связи между генами и заболеваниями. ОНП по сути представляют собой замену одного азотистого основания в ДНК на другое. Например, гуанин замещается на цитозин, в то время как все другие основания, расположенные рядом, остаются неизменными. Так как ОНП может находиться внутри одного гена, так и в нескольких сразу, проба для микрочипа должна быть сконструирована таким образом, чтобы был охвачен весь геном. Это может быть серьезным препятствием для полногеномного анализа [34]. На рисунке приведены основные области применения диагностических микрочипов в клинической медицине.

Диагностические микрочипы в клинической медицине. Микрочипы для поиска биомаркеров мультифакториальных заболеваний. Открытие новых специфических биомаркеров, связанных с конкретным заболевани-

Науч.-иссл. лаб. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: САВВИНА Мира Таиржановна – н.с., mira@savv.in, МАКСИМОВА Надежда Романовна - д.м.н., руководитель.

Диагностические микрочипы в клинической медицине

Классификация/название	Заболевание/возбудитель	Литература
	Болезнь Крона	[11]
Микрочипы для поиска биомаркеров мультифакториальных заболеваний	Сахарный диабет I типа	[26]
	Онкологические заболевания, полиморфизмы в генах системы биотрансформации, полиморфизмы в генах ренинангиотензиновой системы	[3]
	Спорадическая форма болезни Альцгеймера	[4]
	Рак молочных желез	[12]
	Резистентность к химиотерапии при раке матки	[36]
	Туберкулез и его лекарственно-устойчивые формы; возбудители ВИЧ, гепатитов В и С, оспы, 2 типов простого герпеса, сибирской язвы, вируса гриппа А	[12]
	Онкогенные варианты штамма вируса папилломы человека 18 типа (HPV-18)	[33]
Микрочипы для диагностики инфекционных заболеваний	Аденовирусы, бокавирус, хламидиоз, коронавирусы типов 229E, OC43, NL63, HKU1, метапневмовирус человека (hMPV) типов А и В, грипп А, вирусы гриппа В, грипп С – Mycoplasmae. 4, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) типов А и В, и риновирусы	[13]
	Нейтропения	[18]
	Резистентность к противотуберкулезному препарату Этамбутол	[25]
	Патогены при бактериальных и грибковых инфекциях головного мозга	[9]
	AIV, NDV, IBV and IBDV в целях применения в рутинном массовом эпидемологическом мониторинге	[31]
	Хромосомные нарушения, связанные с задержкой развития и врожденных пороков (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдварда, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера, задержка альфа-талассемии-16, нейропатия Шарко-Мари-Тута 1A, синдром Кри-дю-чат, наследственная невропатия со склонностью к параличу от сдавления (HNPP), синдром Прадера-Вилли, синдром Рубинштейна-Тайби, синдром Вильямса и синдром Вольфа-Хиршхорна)	[16]
Микрочипы для диагностики генетических	Гемоглобинопатия	[30]
заболеваний	Первичный иммунодефицит	[32]
	Муковисцидоз	[3, 4]
	Болезни Тея-Сакса, синдром Блума, болезни Канавана, Ниманна-Пика А, семейной дизавтономии, торсионной дистонии, муколипидоз IV типа, анемии Фанкони, болезни Гоше, болезни накопления гликогена IA типа, болезнь мочи кленового сиропа, несиндромальная сенсоневральная тугоухость, семейная средиземноморская лихорадка и болезнь накопления гликогена III типа	[15]
	Синдром Вильсона	[22]



ем, очень важно для постановки точного диагноза, разработки лекарств. Поиски биомаркера с использованием ДНК-микрочипа осуществляются путем анализа большого объёма данных об уровнях экспрессии при различных генотипических, феномических и экологических условиях, что позволяет идентифицировать большее количество кандидатов. Он позволяет одновременно идентифицировать биомаркеры-кандидаты путем анализа дифференциально экспрессируемых генов в сравнении с нормой и патологией. Тщательно применяя клинические образцы на различных стадиях или условиях к микрочипу ДНК, можно



выявить те гены, которые специфически связаны с различными стадиями заболевания. Подходы на основе ДНКмикрочипов для поиска биомаркеров применялись для изучения нескольких хронических заболеваний, включая диабет, артрит, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Например, биомаркеры для диагностики системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита (РА), которые являются хроническими аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, могут быть проверены путем профилирования экспрессии в лейкоцитах, поскольку дифференциальная экспрессия генов в лейкоцитах явно имеет отношение к СКВ и РА. Остеоартрит. дегенеративное заболевание суставов, которое можно спутать с РА, также можно диагностировать с помощью профилирования экспрессии лейкоцитов. Основываясь на этих фактах. Wohlgemuth с соавт. разработали метод диагностики и мониторинга аутоиммунного или хронического воспалительного заболевания, в особенности СКВ, на основе дифференциально экспрессируемых генов. Отобранные гены были дополнительно изучены путем сравнения их с клиническими данными. Нуклеотидные последовательности выбранных генов были определены и использованы для диагностики этих заболеваний [5]. Болезнь Крона, язвенный колит и воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) также можно диагностировать с помощью генов-биомаркеров, выбранных из профилей экспрессии генов с использованием ДНК-микрочипов. В частности, для оценки прогноза и лечения важен диагноз ВЗК с высокой частотой и заболеваемостью. Mannick и его коллеги изготовили диагностический чип для заболеваний, основанный на последовательностях избыточно и недостаточно экспрессируемых генов, отобранных при помощи чипов высокой плотности Affymetrix GeneChip. В результате у пациентов с ВЗК 25 последовательностей были идентифицированы как гены, относящиеся к ВЗК, что дало чувствительность 84% и специфичность 100%. При болезни Крона у пациентов с язвенным колитом 36 генов были идентифицированы как гены, относящиеся к болезни Крона с язвенным колитом, что дало чувствительность и специфичность 80% [11].

Ученые Natarajan и Муао разработали ДНК-микрочип для картирования модификаций гистонов в кодирующих областях генов, участвующих в регуляции и экспрессии генов. Они срав-

нили паттерны модификаций гистонов в кодирующих областях генов, специфичных для заболевания, с помощью анализа локализации всего генома с использованием иммунопреципитации хроматина, связанной с микрочипами кДНК. Были отобраны те гены, которые проявляли повышенную (более чем в 2 раза) и пониженную (менее 0,5-кратную) экспрессию при определенных условиях. В этом патенте предложен метод определения риска развития заболевания путем изучения наличия или отсутствия модификации гистонов (диметилирование Н3-К9), связанных с диабетом I типа, который является аутоиммунным заболеванием и может сопровождаться такими осложнениями, как ретинопатия, невро- и нефропатия [26].

В России, в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгарта РАН, разработаны микрочипы для анализа однонуклеотидных полиморфизмов у человека при различных заболеваниях: биочип для диагностики лимфопролиферативных заболеваний, микрочипы для выявления и диагностики генетической предрасположенности к развитию онкологических заболеваний разпичной этиопогии и для определения индивидуальной чувствительности к некоторым лекарственным препаратам и другие, предназначенные для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации, определения полиморфизма в генах ренинангиотензиновой системы и генах гемостаза и используемые для анализа генетической предрасположенности к развитию осложнений при беременности [3]. Разработан биологический микрочип, предназначенный для изучения наследственной предрасположенности к спорадической форме болезни Альцгеймера. Биочип способен определять 10 полиморфных маркеров в генах АРОЕ, ТОММ40, АРОЈ, EXOC3L2, GAB2, A2M, CR1, BIN1 u PICALM. Процедура генотипирования включает амплификацию нуклеотидных последовательностей выбранных генов и последующую гибридизацию флуоресцентно меченных участков с аллель-специфичными ДНК-зондами, иммобилизован на биочипе [4]. Был разработан микрочип низкой плотности, который содержит в себе маркеры 132 генов, дифференциально экспрессируемых при раке груди, а также ассоциированных с признаками злокачественной опухоли (нарушения клеточного цикла, гормональная чувствительность, протеолиз), и разработанная система показала себя как аль-

тернативный способ диагностики рака груди на ранней стадии [12]. Учеными из Китая был предложен способ на основе микрочипа низкой плотности, который позволяет определить 83 дифференциально экспрессирующих гена, свидетельствующих о резистентности к химиотерапии при раке матки [36]. Мексиканской группой ученых был создан как инструмент для скрининга и раннего выявления злокачественного рака олигуноклеотидный биочип для выявления 19 точечных мутаций в 5-м, 7-м и 9-м экзонах гена ТР53, который является известным онкогеном - мутации в нем приводят к малигнизации и наблюдаются у большинства больных различными видами рака [23]. Был разработан олигонуклеотидный биочип для выявления носительства 182 мутаций в генах LDLR и APOB, вызывающих гиперхолистеринемию, которая в свою очередь приводит к ранним заболеваниям сердечно-сосудистой системы [10].

Микрочипы для диагностики инзаболеваний. фекционных микрочипы широко используются и совершенствуются и в области диагностики различных инфекционных заболеваний. Так, разработанные в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгарта РАН гидрогелиевые микрочипы позволяют определять возбудителя туберкулеза и его лекарственно-устойчивые формы: возбудителей ВИЧ. гепатитов В и С (22 подтипа), оспы, 2 типов простого герпеса, сибирской язвы, инфекций новорожденных, 30 подтипов вируса гриппа A, включая птичий грипп H5N1. [24]. Учеными из мексиканского университета был разработан олигонуклеотидный микрочип низкой плотности для быстрого скрининга онкогенных вариантов штамма вируса папилломы человека 18 типа (HPV-18). Используемая в разработке технология может использоваться для дифференциации трех возможных филогенетических ветвей HPV-18 [33]. Учеными университетского колледжа Дублина описана разработка тест-системы на основе олигонуклеотидных микрочипов для одновременного обнаружения. дифференциации и типирования 18 вирусных и бактериальных респираторных патогенов, включая 16 вирусов и две атипичные бактерии: аденовирусы. бокавирус, хламидиоз (Chlamydophila), коронавирусы типов 229Е, ОС43, NL63, HKU1, метапневмовирус человека (hMPV) типов А и В, грипп А, вирусы гриппа В, грипп С – Mycoplasmae. 4, респираторно-синцитиальный вирус

(RSV) типов А и В и риновирусы [13]. Похожий подход был применен при разработке микрочипа для быстрой диагностики инфекций кровотока, вызванных бактериальными патогенами в педиатрии и общей терапии [27]. ПЦР-амплификация в сочетании с олигонуклеотидным микрочипом была использована для идентификации бактерии Bacillus anthracis на основе ITS-участка в рРНК. В нескольких исследованиях сообщалось об использовании микрочипов для идентификации патогенных дрожжей и плесени путем нацеливания на ITS-участок в генах рРНК грибов [14]. В другом исследовании был создан ДНК-микрочип для обнаружения и идентификации 14 часто встречающихся грибковых патогенов в клинических образцах, взятых у пациентов с нейтропенией [18]. В университете Барселоны был предложен способ на основе ДНК-микрочипа для одновременной диагностики мутаций в гене embB, что свидетельствует о резистентности к противотуберкулезному препарату Этамбутол [25].

ДНК-микрочип для детекции 14 штаммов бактерий (Klebsiella pneumonia, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus influenza, Stenotrophomonas maltophilia, Neisseria meningitidis, Enterobacter spp., Entercusaptokcus faecalis, Enterococcus Strelocochyconia monstochycium и пневмококкосоцитоз фаеоциум 4 штамма грибков (Candida albicans, C. tropicalis, C. glabrata и Cryptococcus neoformans) патогенов при бактериальных и грибковых инфекциях головного мозга [9].

Казахстанскими учеными был описан способ экспресс выявления вирусных заболеваний AIV, NDV, IBV and IBDV одновременно в целях применения в рутинном массовом эпидемологическом мониторинге. [31].

Микрочипы для диагностики генетических заболеваний. Зарубежные компании Affymetrix и Illumina представляют биочипы для генотипирования 2800000 и 1000000 ОНП соответственно. Технологии этих компаний основаны на методах аллель-специфичной гибридизации и аллель-специфичного удлинения праймера, соответственно. В аллель-специфичной гибридизации зонды сосредоточены в центре участка мутации так, чтобы вариабельное основание оказывалось в середине зонда. Это позволяет максимально превратить образование неспецифически связанных гибридов, и чувствительность зонда к мишени существенно повышается. Для обнаружения конкретного ОНП используются два зонда: один зонд соответствует одному аллельному варианту, а другой зонд предназначен для второго аллельного варианта. Генотип определяется посредством анализа относительной величины сигнала этих двух зондов. Несмотря на это, Affymetrix использует около 20 зондов для каждого проанализированного ОНП, чтобы получить более точные результаты анализа [20]. Та же технология, применяемая для анализа ОНП, используется для генотипирования определенных мутаций, которые вызывают моногенные заболевания. Технология биочипов здесь эффективно заменяет трудоемкую и длительную технологию секвенирования. Если рассматривать методы, использующиеся в биочиповых технологиях и методы секвенирования, биочипы имеют ряд преимуществ: они дешевле, быстрее и менее трудоемки. Заболевания, вызванные хромосомными нарушениями, включают несколько типов, таких как синдром Дауна (связанный с хромосомой 21), синдром Эдвардса (хромосома 18), синдром Патау (хромосома 13), синдром Тернера (XO) и синдром Клайнфельтера (ХХҮ), что приводит к необратимым физическим и психическим отклонениям и даже к смертности. Микрочипы широко применяются в цитогенетике для выявления различных хромосомных патологий. К примеру, хромосомный микроматричный анализ (ХМА) для выявления вариаций числа копий, гомозиготности и триплоидии, заменяющий кариотипирование в качестве диагностического инструмента для многих случаев, когда подозревается хромосомная ХМА, значительно более чувствителен (от 10 до 100 kb), чем традиционное кариотипирование (от 5 до 10 Mb). Кроме того, XMA не требует культивирования клеток, что сокращает время обработки результатов и является отличным альтернативным инструментом, когда деление клеток недоступно для анализа. Этот метод может использоваться в различных целях, например, для определения причины невынашиваемости или выявления анеуплоидий, таких как синдром Дауна [7]. В XMA используется технология сравнительной геномной гибридизации (СГГ) - молекулярная цитогенетическая технология. объединившая стандартную цитогенетическую методику кариотипирования и метод флуоресцентной гибридизации in situ. СГГ основана на сравнении тестируемой и контрольной ДНК, меченных разными флуорохромами, которые смешивают-

ся в соотношении 1:1 и гибридизуются на метафазных хромосомах кариотипически здорового человека. После проведения выделения хромосом программа автоматически рассчитывает значение флуоресцентного отношения для каждой точки хромосомы и, исходя из полученных данных, строит цветокодированное изображение. CGH были разработаны для охвата всего генома, для целевого анализа известных микроделеции / микродупликации, а также для известных локусов наследуемых мутаций [6]. Чувствительность чипа зависит от размера и типа используемых зондов. Наиболее распространены олигонуклеотидные зонды (~ 60 пар оснований) или зонды с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) (32-40 пар оснований). Олигонуклеотидные зонды можно использовать для покрытия всего генома со средним разрешением около 35 т.п.н. Современные ССГ-чипы обычно используют комбинацию зондов числа копий (олигонуклеотидов) для обнаружения увеличения и уменьшения количества копий и зонды однонуклеотидного полиморфизма (SNP) для обнаружения сходства однонуклеотидных последовательностей (гомозиготности). Комбинация зондов выявляет серии гомозиготности между материнской и отцовской копиями каждой хромосомы, что позволяет диагностировать триплоидию, однопородную дисомию и кровное родство, а также улучшает обнаружение низких уровней мозаицизма [8]. На сегодняшний день доступны несколько коммерческих тестов ХМА, включая GenomeDx XMA от GeneDx. GenomeDx может подтверждать клинические диагнозы, различать случаи de novo и семейные случаи, а также помогать в пренатальной диагностике беременных с высоким риском. Срок выполнения этого теста составляет три недели, и в качестве исследуемого образца могут использоваться как кровь, так и буккальный соскоб. GenomeDx это полногеномный XMA, содержащий 118000 олигонуклеотидных зондов, которые обнаруживают вариации числа копий [17]. Компанией LabCorp был разработан микрочип Reveal®. выявляющий хромосомные нарушения, связанные с задержкой развития и врожденных пороков [29]. Ученые из Южной Кореи также разработали микрочип для диагностики хромосомных нарушений, вызывающих различные заболеваний: синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдварда, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера, задержку альфа-талассемии-16, нейро-



патию Шарко-Мари-Тута 1А. синдром Кри-дю-чат, наследственная невропатия со склонностью к параличу от сдавления (HNPP), синдром Прадера-Вилли, синдром Рубинштейна-Тайби, синдром Вильямса и синдром Вольфа-Хиршхорна [16].

Был разработан ДНК-микрочип для неонатального скрининга гемоглобинопатии. Использовался следующий подход к изготовлению микрочипа фрагмент гена бета-глобина человека амплифицировали и иммобилизовали на стеклянную подложку, на которую затем наносится раствор исследуемым образцом - меченными флуоресцентным красителем олигонуклеотидными зондами, соответствующими либо дикому типу. либо мутантным аллелям S, C и E гена бета-глобина [30].

Научной группой из Нидерландов, Соединенного королевства и Таиланда был разработан биочип для диагностики первичного иммунодефицита (ПИД), который представляет собой группу гетерогенных заболеваний, включающую более 400 различных моногенных наследственных заболеваний, которые влияют на развитие и функцию иммунной системы. Современные подходы к генетической диагностике ПИД основаны на секвенировании по Сэнгеру, секвенировании следующего поколения (NGS) и анализе вариантов числа копий (CNV). Однако эти методы требуют много времени, затрат и сложной интерпретации данных, что до сегодняшнего времени ограничивает число анализов. Для данной разработки была использована биочиповая платформа компании Illumina The Illumina Custom GSA, включающая в себя 9,415 мутаций в 277 генах, ассоциированных с ПИД. Тест-система позволяет проводить высокоточный скрининг на известные мутации за короткое время и меньшую себестоимость [32].

Также группой компаний «Алкор Био» (Санкт-Петербург) была разработана тест-система для выявления 25 наиболее распространенных на территории РФ и Европы мутаций в гене <u>CFTR</u> «Муковисцидоз -биочип» [1]. С каждым годом биологические микрочипы все больше внедряются в разных областях практической медицины. Разрабатывается множество различных видов микрочипов. Технология микрочипов продолжает улучшаться в аспектах производительности относительно чувствительности и точности и становится самым экономичным методом исследования.

Перспективы применения диагностических тест-систем на основе

ДНК-микрочипов в молекулярно-генетическом скрининге. Современные микрочипы могут содержать миллионы маркеров на тысячи заболеваний, что позволяет колоссально снизить стоимость проведения скрининговой диагностики населения. Однако, как уже отметили ранее, ввиду большой сложности и трудоемкости технологии печати микрочипов на данный момент, пока что они не получили широкого распространения в клинической практике. К тому же, массовый скрининг людей из различных популяций на тысячи генетических заболеваний (большая часть из которых не относятся к частым) не является в данное время актуальной задачей. Наиболее интенсивно идет внедрение микрочипов средней и малой плотности печати, содержащих десятки и сотни генетических маркеров. Подобные микрочипы имеют относительно низкую себестоимость и доступную технологию печати, а также позволяют проводить скрининг лишь на самые распространенные мутации. Вдобавок ко всему, метод микрочиповой ДНК-диагностики имеет высокую экспрессность проведения анализа и высокую достоверность получаемых результатов, что, по мнению ученых, обеспечивает для данного метода будущее лидерство в сегменте ДНКдиагностики.

В изолированных популяциях, например, в якутской этнической группе, наблюдается накопление отдельных форм генетических нозологий моногенной природы, вызванных этноспецифическими мутациями, частота гетерозиготного носительства которых существенно превышает показатели мировых данных [2]. В связи с этим развитие и внедрение новых эффективных методов ДНК-диагностики является неотъемлемой задачей медико-генетических служб. Отличным примером является исследование ученых из Стэндфордского университета, которыми была предложена разработка микрочипа для выявления этноспецифических мутаций, отвечающих за возникновение наследственных болезней, распространенных среди представителей популяции евреев-ашкенази болезни Тея-Сакса, синдрома Блума, болезни Канавана, Ниманна-Пика А, семейной дизавтономии, торсионной дистонии, муколипидоза IV типа, анемии Фанкони, болезни Гоше, болезни накопления гликогена 1А типа, болезни мочи кленового сиропа, несиндромальной сенсоневральной тугоухости, семейной средиземноморской лихорадки и болезни накопления гликогена

III типа [15]. Также исследовательской группой ученых из Индии был разработан олигонуклеотидный биочип низкой плотности для выявления носительства 62 мутаций гена АТР7В, характерных для индийской популяции, которые являются причиной синдрома Вильсона. Частота гетерозиготного носительства данных мутаций в Индии составляет 1:90. В их разработке использовался метод аллель-специфичного удлинения праймера. Данная разработка уже внедрена в практику медицинских учреждений Индии для диагностики синдрома Вильсона в индийской популяции [22].

Программы в целях профилактики распространения наследственных заболеваний внедрены и практикуются уже в нескольких странах. Например, такие меры показали свою эффективность, снизив частоту встречаемости В-талассемии. серповидно-клеточной анемии на 70% у популяций Средиземноморья, на 90% заболеваемость TSD (болезнью Тея-Сакса) у еврейского населения в Соединенных Штатах Америки и Канаде [19, 35].

Используемые в настоящий момент классические методы диагностики, такие как ПЦР-ПДРФ, ПЦР в реальном времени, методы секвенирования, имеют ряд недостатков, ограничивающих число проводимых анализов ввиду трудоемкости и дороговизны расходуемых реактивов, которые сильно затрудняют проведение ДНКдиагностики в больших масштабах и следовательно внедрению таких профилактических мер. Также, как мы уже упомянули ранее, готовые микрочипы высокого разрешения от крупных компаний "Illumina", "Affimetrix", "PerkinElmer" и др. включают в себя одновременную детекцию на тысячи и миллионы ОНП, что делает их очень дорогими и не востребованными в клинической практике врача-генетика и врача другой специальности. Для обработки огромной информации, полученной из этих микрочипов, необходимо использование специальных программ и обученного персонала. Коммерчески доступные готовые микрочипы часто не соответствуют интересам исследований в конкретной области, например, в Республике Саха, ввиду специфичности мутаций, характерных для якутской этнической группы, которые имеют высокую частоту встречаемости в регионе, но совершенно редки для других популяций в мире. Таким образом, самостоятельное изготовление микрочипов на рабочем месте весьма актуально для регионов, отягощенных наследственными заболеваниями для выявления гетерозиготных носителей и применения в молекулярно-генетическом скрининге.

Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект FSRG-2020-0014: «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность и патология».

Литература

1. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской лабораторной диагностике/ Д.А. Грядунов, Д.В. Зименков, В.М. Михайлович [и др.] // 2009. – Лаборатория. - Т.3 (11). – С.. 10-14. А.

Hydrogel biochip technology and its application in medical laboratory diagnostics / D.A. Gryadunov, D.V. Zimenkov, V.M. Mikhailovich [et al.] 2009. - Laboratoriya. vol. 3 (11). - P. 10-14. (In Russ.).]

2. Технология гидрогелевых биочипов ИМБ РАН: 30 лет спустя / Д.А. Грядунов, Б.Л. Шаскольский, Т.В. Наседкина [и др.] //2018. – Actae Nature, том 10 No 4 (39).

Gryadunov D.A. Technology of hydrogel biochips from the Institute of Biology and Biology, Russian Academy of Sciences: 30 years later / D.A. Gryadunov, B.L. Shaskolsky, T.V. Nasedkina, A.Yu. Rubina, A.S. Zasedatelev // Actae Nature, Volume 10 No 4 (39). - 2018.

3. Павлов А.Е. Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза в формате микрочипа/ А.Е. Павлов, С.В. Апалько, Е.В. Воробьев // Лаборатория. 2012. — (4): 16-19

Pavlov A.E. Molecular genetic diagnostics of cystic fibrosis in microchip format / A.E. Pavlov, S.V. Apalko, E.V. Vorobyev // Laboratory. – 2012. – (4): 16-19

4. Пузырев В.П. Наследственные болезни у якутов / В.П. Пузырев, Н.Р. Максимова // Генетика. 2008. – (44): 1308–1314.

Puzyrev V.P. Hereditary diseases in the Yakuts / Puzyrev V.P., Maksimova N.R. // Genetics. – 2008. – (44): 1308-1314.

- 5. Adriana Lagraulet, Current Clinical and Pharmaceutical Applications of Microarrays: From Disease Biomarkers Discovery to Automated Diagnostics /Adriana Lagraulet // 2010. 413JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation Vol 15, issue 5, page(s): 405-, 405-413
- 6. Bejjani B.A., Array-based comparative genomic hybridization in clinical diagnosis/ Bejjani B.A., Theisen A.P., Ballif B.C., Shaffer L.G. //Expert Rev Mol Diagn 2005. 5(3):421–9.
- 7. Brynn Lev. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis/ Brynn Lev and Ronald Wapner, //Fertility and Sterility. 2018. Vol. 109, No. 2, 0015-0282
- 8. Brynn Levy. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis / Brynn Levy and Ronald Wapner, /Fertility and Sterility. 2018. Vol. 109. No. 2
- 9. Cao J. The preparation and clinical application of diagnostic DNA microarray for the detection of pathogens in intracranial bacterial and fungal infections/ Cao J, Gao S, Chen J, Zhu B, Min R, Wang P. //Exp Ther Med. 2018. 16(2):1304-1310
- 10. Diego Tejedor. Reliable Low-Density DNA Array Based on Allele-Specific Probes for Detec-

- tion of 118 Mutations Causing Familial Hypercholesterolemia/ Diego Tejedor, Sergio Castillo, Pilar Mozas, Elisa Jiménez, Mónica López, M Teresa Tejedor, Marta Artieda, Rodrigo Alonso, Pedro Mata, Laureano Simón, Antonio Martínez, Miguel Pocoví //Clinical Chemistry, 2005. Volume 51, Issue 7, Pages 1137–1144
- 11. Mannick E., Zhiun Liu. Diagnostic microarray for inflammatory bowel disease, crohn's disease and ulcerative colitis / E. Mannick, Zhiun Liu // 2004 . US20040077020A1
- 12. Francoise De Longueville, Molecular characterization of breast cancer cell lines by a low-density microarray/ Francoise De Longueville, Marc Lacroix, Anna-Maria Barbuto, Vincent Bertholet, Dominique Gallo, Denis Larsimont, Laurence Marcq, Nathalie Zammatte, Sophie Boffe, Guy Leclercq // 2005. International journal of oncology. Vol. 27 Issue 4, 881-892.
- 13. Gemma A. Cannon. A low density oligonucleotide microarray for the detection of viral and atypical bacterial respiratory pathogens/ Gemma A. Cannon, Michael J. Carr, Zoe Yandle, Kirsten Schaffer, Rachel Kidney, Ger Hosny, Allen Doyle, John Ryan, Rory Gunson, Terry Collins, William F. Carman, Jeff Connell, William W. // Journal of Virological Methods. 2010. 163. P. 17–24
- 14. He Z. GeoChip: a comprehensive microarray for investigating biogeochemical, ecological and environmental processes / He Z., Gentry T., Schadt C. //2007. ISME J 1. P. 67–77
- 15. Iris Schrijver. Comprehensive arrayed primer extension array for the detection of 59 sequence variants in 15 conditions prevalent among the (Ashkenazi) Jewish population/ Iris Schrijver, Maigi Kulm, Phyllis I, Gardner, Eugene P. Pergament, Morris B. Fiddler //Journal of Molecular Diagnostics. 2007. (9): 229-236
- 16. J.-J. Kang. Detection method for chromosome abnormality and microarray chip/ J.-J. Kang. 2007. US20070048742A1
- 17. Kalsner L. Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: Findings and implications / Kalsner L, Twachtman-Bassett J, Tokarski K, et al. // Mol Genet Genomic Med. 2018. 6(2):171-185.
- 18. Kevin S. McLoughlin, Microarrays for Pathogen Detection and Analysis, Briefings in Functional Genomics/ Kevin S. McLoughlin, //2011. Volume 10, Issue 6, Pages 342–353
- 19. Langlois S. Genetics Committee et al. Carrier screening for genetic disorders in individuals of Ashkenazi Jewish descent/ Langlois S., Wilson RD //J Obstet Gynaecol Can. 2006. (4): p.324-332.
- 20. Lei Jiang, Comparison of the Performance of Two Commercial Genome-Wide Association Study Genotyping Platforms in Han Chinese Samples,/ Lei Jiang, Dana Willner, Patrick Danoy, Huji Xu, Matthew A Brown //G3 Genes Genomes Genetics. 2013. Volume 3, Issue 1. P. 23–29
- 21. Lockhart D.J. Genomics, gene expression and DNA arrays / Lockhart DJ, Winzeler E.A. // Nature. 2000. 405(6788):827-36.
- 22. Manjula Mathur. Development of low-density oligonucleotide microarrays for detecting mutations causing Wilson's disease/ Manjula Mathur, Ekta Singh. // J Med Res. 2015; 141(2): 175–186.
- 23. Meza-Menchaca, T.A Low-Density Microarray Method for the Identification of Human Papillomavirus Type 18 Variants / Meza-Menchaca, T.; Williams, J.; Rodríguez-Estrada, R.B.; García-Bravo, A.; Ramos-Ligonio, Á.;

- López-Monteon, A.; Zepeda, R.C.// Sensors. -2013. 13, 12975-12993.
- 24. Mikhailovich V.M., DNA microarrays in the clinic: infectious diseases/ Mikhailovich V.M., Gryadunov D.A., Kolchinsky A.M., Makarov A.A. //2008. Bioessays, v. 30. P. 673-682.
- 25. Raquel Moure, Characterization of the embB gene in Mycobacterium tuberculosis isolates from Barcelona and rapid detection of main mutations related to ethambutol resistance using a low-density DNA array/ Raquel Moure, Montserrat Español, Griselda Tudó, Eva Vicente, Pere Coll, Julian Gonzalez-Martin, Virginie Mick, Margarita Salvadó, Fernando Alcaide, //Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014. Volume 69, Issue 8. P. 2299–2300
- 26. R. Natarajan. Mapping histone modifications by DNA microarray/ R. Natarajan // 2007. US20070292857A
- 27. Shang, S. Rapid Diagnosis of Bacterial Sepsis with PCR Amplification and Microarray Hybridization in 16S rRNA/ Shang, S., Chen, G., Wu, Y. // Gene. Pediatr Res. 2005. 58. P. 143–148.
- 28. Shen Y, Wu BL. Microarray-based genomic DNA profiling technologies in clinical molecular diagnostics/ Shen Y, Wu BL. //Clin Chem. 2009. 55(4):659–69.
- 29. SNP microarray-prenatal (Reveal) Lab-corp URL: https://www.labcorp.com/tests/510100/snp-microarray-prenatal-reveal (дата обращения: 23.01.2021)
- 30. Steven F. Dobrwolski, Newborn screening for hemoglobinopathy by DNA microarray analysis/ Steven F. Dobrwolski // 2003. US20030124581A1
- 31. Sultankulova, K. New oligonucleotide microarray for rapid diagnosis of avian viral diseases/ Sultankulova, K., Kozhabergenov, N.S., Strochkov, V.M. et al. // Virol J. 2017. 14, 69.
- 32. Suratannon N. Rapid Low-Cost Microarray-Based Genotyping for Genetic Screening in Primary Immunodeficiency/ Suratannon N, van Wijck RTA, Broer L, Xue L, van Meurs JBJ, Barendregt BH, van der Burg M, Dik WA, Chatchatee P, Langerak AW, Swagemakers SMA, Goos JAC, Mathijssen IMJ, Dalm VASH, Suphapeetiporn K, Heezen KC, Drabwell J, Uitterlinden AG, van der Spek PJ, van Hagen PM. //Front. Immunol. 2020 11:614
- 33. Thuluz Meza-Menchaca. A Low-Density Microarray Method for the Identification of Human Papillomavirus Type 18 Variants/ Thuluz Meza-Menchaca, John Williams, Rocío B. Rodríguez-Estrada, Aracely García-Bravo, Ángel Ramos-Ligonio, Aracely López-Monteon and Rossana C. Zepeda. //Sensors 2013. 13, 12975-12993. (29)
- 34. Varela MA. Heterogeneous distribution of SNPs in the human genome: microsatellites as predictors of nucleotide diversity and divergence / Varela MA, Amos W. //Genomics. 2010. 95 (3): 151–9.
- 35. Wilson R. Opinion for Reproductive Genetic Carrier Screening: An Update for All Canadian Providers of Maternity and Reproductive Healthcare in the Era of Direct-to-Consumer Testing/ Wilson R., De Bie I., Armour C. M. et al. Joint SOGC-CCMG//J Obstet Gynaecol Can. 2016. –38(8):742-762.e3.
- 36. Zhu HL. Prediction of chemotherapeutic resistance in serous ovarian cancer with low-density custom microarray/ Zhu HL, Zeng HX, Liang XD, Chang XH, Wang JL, Cui H, Wei LH. //Chin Med J 2020. 133:871–873.

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.29 УДК 616.712-089:616.71-018.46-002

А.А. Шевченко, Н.Г. Жила, Н.И. Бояринцев

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СТЕРНОМЕДИАСТИНИТА

Изучены данные литературы на предмет исторических этапов становления лечения послеоперационных стерномедиастинитов. На начальных этапах хирургами осуществлялось открытое лечение раны грудной клетки, затем проводилось лечение методом проточнопромывной системы, при этом обе методики сопровождались высокой частотой осложнений и летальности. В последующем специалисты стали активно применять хирургический метод лечения в сочетании с объемными реконструктивными операциями по мере очищения раны, что способствовало снижению частоты смертности (с 50 до 5,1%) от таких грозных осложнений кардиохирургических операций, как послеоперационные стерномедиастиниты. Однако вероятность осложнения трансстернального доступа и рецидива инфекции сохраняется независимо от проводимых мер профилактики при выполнении кардиохирургической операции, что указывает на целесообразность активной разработки в настоящее время инновационных подходов к комплексному лечению рассматриваемой патологии.

Ключевые слова: торакальная хирургия, послеоперационный стерномедиастинит, гнойные осложнения кардиохирургических операций.

The literature data on the historical stages of the treatment of postoperative sternomediastinitis were studied. At the initial stages, surgeons carried out open treatment of chest wounds, then treated with the flow-lavage system, with both methods accompanied by a high incidence of complications and mortality. Subsequently, specialists began to use actively the surgical method of treatment in combination with volumetric reconstructive operations as the wound was cleared, which contributed to a decrease in the mortality rate (from 50 to 5.1%) from such formidable complications of cardiac surgery as postoperative sternomediastinitis. However, the likelihood of complications of trans-sternal access and recurrence of infection persists regardless of the preventive measures taken during cardiac surgery, which indicates the expediency of active development of innovative approaches to the complex treatment of the pathology under consideration.

Keywords: thoracic surgery, postoperative sternomediastinitis, purulent complications of cardiac surgery.

Послеоперационный стерномедиастинит - это инфекционное осложнение, возникающее после рассечения грудины, с вовлечением в инфекционный процесс костной ткани грудины, тканей средостения, с вовлечением или без в процесс поверхностных мягких тканей, с наличием или без стабильности грудины. По данным отечественных авторов [3], каждый год в развитых странах выполняется до 8000 реконструктивных операций в лечении послеоперационного стерномедиастинита. Инфекционное осложнение встречается, по разным данным, до 6,9% случаев [8]. В связи с бурным развитием кардиохирургии в конце 20 в. значительно возросло число исследований послеоперационного стерномедиастинита. Кардиохирургические пациенты на современном этапе - это больные старшего возраста, имеющие значительный коморбидный фон, определяющий большое количество факторов риска, приво-

ШЕВЧЕНКО Александр Александрович – к.м.н., доцент Дальневосточного ГМУ; врач хирург высшей квалиф. категории ОТХ Краевой клинич. б-цы №1 МЗ Хабаровского края, aleshev2@yandex.ru, orcid. org/0000-0003-3096-038X; ЖИЛА Николай Григорьевич – д.м.н., проф. Санкт-Петербургского ГПМУ МЗ России, orcid. org/0000-0001-8427-7346; БОЯРИНЦЕВ Николай Иванович - д.м.н., проф., и.о. зав. кафедрой ДГМУ.

дящего к осложненному заживлению тканей оперативного доступа. Послеоперационный стерномедиастинит повышает раннюю внутрибольничную смертность до 7%, в сравнении с пациентами, не имеющими воспалительных изменений грудины (1,8%) [30], а коэффициент риска снижения долгосрочной выживаемости пациентов после глубокой инфекции грудины составляет 1,91 [30]. Постстеротомический медиастинит усугубляет клиническое состояние пациента и увеличивает продолжительность лечения, а длительное дорогостоящее лечение послеоперационных осложнений кардиохирургических вмешательств заставляет задуматься об экономической составляющей [15]. Стоимость лечения глубокой послеоперационной инфекции грудины удваивает стоимость лечения кардиохирургических пациентов [15], так, в специализированных центрах США она достигает 500000 долларов, что, даже при частоте инфекции менее 1%, составляет внушительные затраты для государства.

Исторические этапы лечения послеоперационного стерномедиастинита. На первых этапах лечение стерномедиастинита проводилось открытым способом: выполнялась рестернотомия, хирургическая ревизия раны, постоянные перевязки раны и ожидание произвольного закрытия раны грануляциями с последующей эпителиза-

цией. Лечение занимало длительный период времени. Летальность достигала 50%, смерть наступала, как правило, из-за развития сепсиса, кровотечений или прямого повреждения сердца острыми костными фрагментами или краями грудины [31].

Позднее была предложена хирургическая обработка раны и формирование проточно-промывной системы с постоянным орошением антибиотиками, либо антисептиками, среди которых наиболее часто использовался 0,5%-ный раствор повидон-йода. По данным зарубежных авторов [34], средняя длительность терапии проточно-промывной системой составляла 12,7 сут, в 87% случаев лечение признано эффективным, в 13% отмечена нестабильность грудины, у 13% пациентов имел место летальный исход вследствие глубокой инфекции.

Другая методика предполагала открытое ведение после хирургической обработки с вариантом мышечной пластики в дальнейшем либо с сохранением раны до полной грануляции. при этом летальность достигала 50%, что потребовало разработки новой технологии хирургического лечения рассматриваемой патологии.

В 1975 г. была предложена радикальная санационная хирургическая обработка стернотомных ран с выполнением миопластики либо оментопластики, без проведения проточно-промывного либо открытого лечения, что позволило снизить летальность до 10% [14].

К концу XX столетия зарубежные исследователи [22] предложили более активно использовать хирургический метод в лечении рассматриваемой патологии с использованием реконструктивных способов пластики мышечными лоскутами либо сальником, что позволило снизить летальность с 15,3 до 8,1%.

Gottlieb L.J. с соавт. [28] после проведения хирургической обработки раны и хорошей васкуляризации грудины стали выполнять реостеосинтез данной кости титановыми микропластинами.

R. Wettstein с соавт. [26] производили радикальное удаление грудины по хрящевым сочленениям ребер и грудинно-ключичным сочленениям с пластикой дефекта грудной стенки лоскутами прямой мышцы живота либо широчайшей мышцей, при этом ранняя летальность составила 5,1%. В 44% случаев имели место ограниченные местные осложнения, требующие малых операций, рецидива заболевания не отмечено.

Позднее был доказан риск развития рецидива заболевания в случае одномоментного хирургического лечения и рекомендовано двухэтапное лечение с выполнением реконструктивной пластики после разрешения инфекции в ране.

Вакуумная терапия. В 1997 г. LC. Argenta и MJ. Morykwas [12] предложили проводить терапию инфицированных ран отрицательным давлением, что, в дальнейшем, при использовании в широкой практике показало эффективность и достаточную надежность при лечении ран. Равномерно распределенное негативное давление обеспечивает полное дренирование раневой поверхности, в то время как конструкция системы вакуумной терапии подразумевает восстановление каркасности грудной клетки. Применение пористого материала для заполнения полости раны позволяет равномерно распределить напряжение, обеспечивая сближение краев раны. При этом прямой и полный контакт дна раны с повязкой и непрерывное удаление раневого отделяемого стимулируют обменные процессы в тканях раны, уменьшение отека, способствуют более быстрому очищению раны, снижению колонизации раны микроорганизмами и предотвращают повторную контаминацию с кожных покровов.

Проведенное сравнение открытого метода лечения и системы лечения от-

рицательным давлением у больных со стерномедиастинитом подтвердило, что вакуумная терапия ускоряет деколонизацию инфицированной раны, быстрее снижает С-реактивный белок, уменьшает летальность и сокращает сроки лечения. Горбунов В.А. и соавт. [9] провели сравнительный анализ лечения методом проточно-промывного дренирования послеоперационного стерномедиастинита и лечения отрицательным давлением. Результаты гистологического исследования ран показали, что при вакуум-терапии уже к концу второй недели лечения отмечается усиление лимфоидно-плазмоцитарной реакции ткани и пролиферации сосудов микроциркуляторного русла, что клинически проявляется очищением раны и формированием грануляционной ткани.

Atkins B.Z. и соавт. предлагают применять систему лечения отрицательным давлением в качестве подготовки к реконструктивной операции [16]. Использование данной методики позволяет сохранить ткань грудины и, в дальнейшем, у 50 % больных выполнить реостеосинтез грудины, при этом средняя продолжительность вакуумной терапии до санации инфицированной раны составляет 26 дней. Отечественные авторы [10] отмечают, что применение вакуумной терапии при подготовке к реконструктивному этапу оперативного лечения позволяет сократить сроки лечения в два раза.

На сегодняшний день вакуумная терапия активно применяется в качестве промежуточного этапа перед реконструктивным миопластическим этапом хирургического лечения рассматриваемой патологии, позволяя предварительно подготавливать мягкие ткани раны и грудины к предстоящему хирургическому вмешательству [16].

Миопластика в лечении послеоперационного стерномедиастинита. Зарубежные авторы в 90-х гг. ХХ в. предложили при стерномедиастините выполнять пластику дефекта грудной стенки лоскутами больших грудных мышц, достигая при этом удовлетворительных функциональных и косметических результатов [23]. Близкое расположение к ране, достаточный объем мышц, невысокая сложность в выделении лоскутов привели к наиболее частому выполнению пластики дефекта в данной области грудными мышцами в дальнейшем.

Однако в случае обширного дефекта грудной стенки не всегда достаточно лоскутов больших грудных мышц, так как происходит чрезмерное натяжение

последних, особенно в дистальных отделах с формированием остаточного пространства, что грозит несостоятельностью реконструктивной операции и требует комбинации различных васкуляризированных лоскутов.

Kaul P. [18] предлагает, в зависимости от уровня и объема поражения грудины, выполнение дополнительной пластики лоскутом прямой мышцы живота, реже используется широчайшая мышца спины, возможна миопластика лопаточным кожным лоскутом.

Роль большого сальника в лечении послеоперационной инфекции переднего средостения и грудины. В дополнение к миопластической реконструкции грудной стенки выполняется пластика дефекта грудной стенки лоскутом большого сальника, особенно при обширных дефектах грудной стенки.

При послеоперационном стерномедиастините впервые использование сальника предложили A.B. Lee Jr. с соавт. [33]. В последующем оментопластика получила свое применение в реконструкции грудной стенки и начала активно использоваться в торакальной хирургии. Основные преимущества сальника: большие размеры, возможность заполнения любых полостей, длинная ножка и богатая сосудистая и лимфатическая сеть. При этом Cartier R. с соавт. [11] экспериментально выявили ангиогенную активность липидной фракции сальника, стимулирующей образование новых сосудов в ишемизированной ткани.

Т. Krabatsch с соавт. [19] провели анализ васкуляризации сальникого лоскута в послеоперационном периоде реконструктивной операции - отмечено наличие анастомозов сосудов перемещенного лоскута с окружающими тканями. При этом большой сальник наряду с пластическими свойствами обладает выраженной иммунокомпетентной функцией, что позволяет изолировать и ликвидировать гнойный процесс. Корымасов Е.А. и соавт. [8] считают, что наиболее оптимальным методом реконструктивного пластического этапа при стерномедиастините является оментопластика в сочетании с сетчатым имплантом.

С целью снижения травматизации и риска послеоперационных осложнений, повышения косметической эффективности R. Saltz [29] впервые предложил использовать лапароскопическое выделение лоскута большого сальника, что в дальнейшем получило свое развитие у отечественных и зарубежных авторов.



А.А. Печетов и соавт. [5] предоставили собственные результаты поэтапного лечения стерномедиастинита. Первым этапом выполняется хирургическая обработка раны с резекцией нежизнеспособных тканей, экономная резекция грудины, затем проводится комплексная терапия, включающая использование антибиотиков, лечение сопутствующей патологии, местное лечение раны с бактериальным контролем контаминации. При макроскопической чистоте раны и бактериальной нагрузке менее 10³ выполняется второй этап - завершающая торакооментопластика с эндоскопическим выделением лоскута большого сальника. Данными авторами малые местные осложнения отмечены у 2 (14,3%) больных, грозных осложнений, требующих повторного оперативного вмешательства, не было. Рецидивов основного заболевания не отмечено.

Осложнения реконструктивных операций. Несмотря на длительный опыт миопластических и оментопластических реконструктивных операций по лечению стерномедиастинита, вероятность рецидива инфекции раны грудной стенки имеет место. Проведенный J.J. Van Wingerden с соавт. [24] метаанализ осветил следующее: частота повторных операций составила от 3 до 18 %, что связано с некрозом лоскута или рецидивом инфекции, летальность достигает 29%, хронический болевой синдром отмечен у 50% больных, послеоперационная вентральная грыжа живота - в 5% случаев.

Вторичная грыжа, с частотой до 21%, является наиболее часто встречающейся болезнью на донорской стороне после лапаротомного забора лоскута большого сальника [35], что может оказать значительное влияние на пациента.

PC. Pairolero и соавт. [25] провели анализ лечения 98 пациентов, из них у 79 больных с миопластикой различными лоскутами мышц, у 4 с оментопластикой и у 15 с оментомиопластикой при оценке отдаленных результатов лечения (в среднем 4,2 года) рецидив инфекции отмечен в 26% случаев.

По мнению Кохан Е.П. [4], рецидив стерномедиастинита обусловлен недостаточным удалением пораженных участков грудины и реберных хрящей, что требует усовершенствования диагностики и активной хирургической тактики при хроническом течении процесса.

P.R. Ringelman и соавт. [21] оценили отдаленные результаты лечения стерномедиастинита с применением

оментомиопластики. в среднем через 48 мес.: 51,0% больных указали на постоянные ноющие боли и дискомфорт в груди и плечах, 44,0 - на чувство онемения и парестезии на передней поверхности грудной клетки, 42,5 - на нестабильность грудной клетки, 36,0 были в общем не удовлетворены качеством жизни, так как не могли выполнять те же действия, которые делали до первичной операции, 52,0% пациентов не смогли вернуться на предыдущую работу.

Современное лечение послеоперационного стерномедиастинита. В настоящее время лечение послеоперационного стерномедиастинита требует комплексного междисциплинарного подхода совместно кардиохирургов, торакальных и пластических хирургов, при этом все еще нет единого мнения о наиболее оптимальной методике хирургического вмешательства и универсального протокола лечения [17]. Однако все придерживаются мнения, что необходима ранняя ревизия стернотомной раны с обширной хирургической обработкой пораженных

На современном этапе наиболее часто проводится двухэтапное лечение стерномедиастинита [6], включающее раннюю первичную хирургическую обработку раны, процесс подготовки раны к реконструкции, чаще всего с использованием вакуумной терапии, и на завершающем этапе - реконструктивные операции с сохранением ткани грудины либо полным ее удалением. В случае сохранности костной ткани восстановление целостности грудины осуществляют узловыми, Z-образными или серкляжными швами стальной хирургической проволоки. Горбунов В.А. и соавт. [9] также выполняют реостеосинтез грудины при помощи никелидтитановых скоб с эффектом памяти. В случаях несостоятельности ткани грудины производится реостеосинтез П-образными проволочными швами через тело грудины или реберно-грудинные сочленения на металлических перфорированных пластинах, которые в данном случае являются эквивалентом прокладок для профилактики прорезывания костной ткани. При этом частота рецидива составила 16,2%, повторные оперативные вмешательства выполнены в 5.4% наблюдений.

Объем резекции грудины, по мнению отечественных специалистов [10], должен определяться индивидуально, в соответствии со степенью вовлечения в воспалительный процесс ткани грудины, хрящей, наличием сопутству-

ющей патологии, ухудшающей репарацию кости. К экстирпации грудины с резекцией реберных хрящей Белов Ю.В. и соавт. [10] рекомендуют прибегать крайне редко. На завершающем этапе хирургического вмешательства используются различные виды миопластики и оментопластики, но чаще используются выделенные лоскуты больших грудных мышц.

Carlesimo B. с соавт. [20] сообщили о положительных отдаленных результатах миопластики лоскутами грудных мышц. Достаточно часто с целью пластики дефекта грудной стенки используется прямая мышца живота, лоскут широчайшей мышцы спины, а с целью профилактики сером в месте забора лоскута предложено использовать тканевой клей. В.В. Головтеев и соавт. [2] предложили комбинировать сетчатые импланты с миопластикой в случае обширного дефекта грудной стенки после удаления грудины.

Отечественные авторы для пластики дефекта грудной стенки применяют деэпидермизированные кожно-фасциальные лоскуты грудной стенки [1]. Е.А. Корымасов и соавт. [8] при поверхностных формах (остеомиелит грудины и ребер) производят ограниченную секвестрэктомию, удаление лигатур, дальнейшее заживление раны происходит вторичным путем. При глубоких формах выполняется санация средостения вакуумной терапией и, по результату очищения раны, производится широкое раскрытие гнойной полости, что создает адекватный отток гноя, удаляются инородные тела и измененные ткани. Затем осуществляется реконструктивная операция по ликвидации полости в грудине или средостении со стабилизацией грудной клетки. Удаление лигатур выполняют вторым этапом после санационной терапии отрицательным давлением с целью профилактики нарушения функции внешнего дыхания вследствие возможного развития нестабильности грудинно-реберного каркаса.

Зарубежные авторы [32] предлагают методику реконструктивной операции, включающую миопластику и использование 3-4 титановых пластин с целью сохранения каркасности и стабильности грудной клетки. Отечественные авторы [9] также отмечают необходимость восстановления каркасности грудной клетки по завершению лечения стерномедиастинита, так как это сохраняет удовлетворительную биомеханику дыхания и позволяет предупредить такие осложнения, как грыжи передней стенки грудной клетки.

М. Kalab с соавт. [27] благоприятно использовали аллогенную трансплантацию кости с целью стабилизации грудины, другие успешно лечили больных с обширными дефектами передних отделов грудной клетки с использованием ячеистого титанового импланта.

Dornseifer U. с соавт. [13] описали случаи успешного применения свободного кожно-мышечного лоскута передне-боковой поверхности бедра в лечении стерномедиастинита.

Эффективность лечения стерномедиастинита, по мнению А.В. Потемкина [7], зависит от ранней диагностики заболевания, стабильности грудины и объема ее поражения, состояния окружающих мягких тканей, сопутствующей патологии, а также выраженности экссудативно-деструктивного воспаления. Как указывают Е.А. Корымасов и соавт. [8], важным условием для достижения положительного результата в лечении стерномедиастинита является строгое соблюдение последовательности и своевременное выставление показаний для завершающего реконструктивного этапа операции, что достигается при условии преемственности лечения пациента в условиях одного и того же торакального хирургического отделения с целью выполнения комплекса всех мероприятий по лечению гнойного осложнения.

Таким образом, несмотря на давнюю историю и большой опыт изучаемой патологии, в настоящее время имеются нерешенные вопросы лечения послеоперационного стерномедиастинита. Вероятность осложнения трансстернального доступа сохраняется, независимо от проводимых мер профилактики при выполнении кардиохирургической операции, а дорогостоящее длительное лечение больных с данным осложнением и частый неблагоприятный исход делают проблему послеоперационного стерномедиастинита чрезвычайно актуальной. При этом не исключается вероятность рецидива инфекции после проведенного лечения рассматриваемой хирургической патологии, что указывает на целесообразность дальнейшей активной разработки инновационных технологий комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита.

Литература

1. Бельских В.М. К вопросу о реконструктивно-востановительном этапе лечения у больных послеоперационными стерномедиастинитами. / Бельских В.М., Самодай В.Г., Солод Н.В., Юргелас И.В. // Вестник новых медицинских технологий. - 2005;XII:3-4:150

Belskih V.M. On the question of the reconstructive-restorative stage of treatment in patients with postoperative sternomediastinitis. / Belskih V.M., Samodaj V.G., Solod N.V., Jurgelas I.V. // Bulletin of contemporary medical technologies. - 2005; XII:3-4:150.

2. Головтеев В.В. Лечение инфекционных поражений грудной клетки/ Головтеев В.В., Вишневская Г.А., Вишневский А.А. //Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - 2002;4:41 – 42.

Golovteev V.V. Treatment of chest infections / Golovteev V.V., Vishnevskaja G.A., Vishnevskij A.A. // Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery. - 2002;4:41 – 42.

3. Косенков А.В. Стерномедиастинит после кардиохирургических вмешательств/ Косенков А.В., Винокуров И.А., Аль-Юсеф А.Н. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2020;23:1:18-23.

Kosenkov A.V. Sternomediastinitis after cardiac surgery / Kosenkov A.V., Vinokurov I.A., Al'-Jusef A.N. // Medical and social expertise and rehabilitation. - 2020;23:1:18-23 (In Russ.). Doi: 10.17816/MSER34526

4. Кохан Е.П. Послеоперационные медиастиниты. Диагностика и лечение / Кохан Е.П., Александров А.С.// Хирургия. - 2011; 9:22–26.

Kohan E.P. Postoperative mediastinitis. Diagnostics and treatment / Kohan E.P., Aleksandrov A.S. // Surgery. - 2011; 9:22–26. (In Russ.).

5. Лапароскопически-ассистированная торакооментопластика и реконструкция обширных дефектов передней грудной стенки. / Печетов А.А., Есаков Ю.С., Маков М.А. [и др.] // Хирургия. - 2017;8:18 – 23

Laparoscopically-assisted thoracoomentoplasty and reconstruction of extensive defects of the anterior chest wall. / Pechetov A.A., Esakov Ju.S., Makov M.A. [et al.] // Surgery. -. 2017;8:18

6. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер / Порханов В.А., Печетов А.А., Митиш В.А. [и др.]. - Краснодар: Москва, 2014:25.

Clinical guidelines for surgical treatment of patients with postoperative mediastinitis and osteomyelitis of the sternum and ribs. / Porhanov V.A., Pechetov A.A., Mitish V.A. [et al.]. - Krasnodar: Moskva, 2014:25.

7. Потемкин А.В. Особенности комплексной диагностики и хирургической тактики в лечении послеоперационного стерномедиастинита /Потемкин А.В., Цейликман В.Э., Синицкий А.И. //Гений ортопедии. - 2011;4:67–70

Potemkin A.V. Features of complex diagnostics and surgical tactics in the treatment of post-operative sternomediastinitis / Potemkin A.V., Ceylikman V.E., Sinitsky A.I. // Orthopedic genius. - 2011;4:67–70.

Стратегия и тактика хирургического лечения инфекционных осложнений после стернотомии. / Корымасов Е.А, Пушкин С.Ю., Бенян А.С. [и др.] // Раны и раневые инфекции. - 2015;2(4):15-25.

Strategy and tactics of surgical treatment of infectious complications after sternotomy/ Korimasov EA, Pushkin CU, Benyan AS. [et al.] // Injuries and wound. - 2015; 2(4):15-25.

8. Тактика ведения постстернотомного медиастинита у кардиохирургических пациентов / Горбунов В.А., Джорджикия Р.К., Мухарямов М.Н. [и др.] // Хирургия. - 2016;11:2:41–45.

Management tactics of post-sternotomy mediastinitis in cardiac surgery patients. / Gorbunov V.A., Georgikia R.K., Mukharyamov M.N. [et al.] // Surgery .- 2016;11:2:41–45.

9. Хирургическое лечение послеопераци-

онного гнойного стерномедиастинита. / Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Чернявский С.В. [и др.] // Хирургия. - 2015;7:85 – 87

Surgical treatment of postoperative purulent sternomediastinitis / Belov Ju.V., Komarov R.N., Chernyavskiy S.V. [et al.] // Surgery. - 2015;7:85

- 10. Angiogenic factor: a possible mechanism for neovascularization produced by omental pedicles. / Cartier R, Brunette I, Hashimoto K. [et al] //J Thorac Cardiovasc Surg. -1990; 99:2:264-268.
- 11. Argenta LC., Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience // Ann Plast. Surg. 1997; 38:6:563–577.
- 12. Arteriovenous Loop-Independent Free Flap Reconstruction of Sternal Defects after Cardiac Surgery. / Dornseifer U, Kleeberger C, Ehrl D. [et al] // J Reconstr Microsurg. 2016; 32:7:506-512. Doi: 10.1055/s-0036-1578815.
- 13. Brown RG, Fleming WH, Jurkiewicz MJ. An island flap of the pectoralis major muscle// Br J Plast Surg. 1977; 30:2:161-165.
- 14. Cost-Effectiveness of Negative Pressure Incision Management System in Cardiac Surgery. /Hawkins RB, Mehaffey JH, Charles EJ. [et al.] // J Surg Res. 2019; 240:227-235. Doi: 10.1016/j. jss.2019.02.046.
- 15. Does method of sternal repair influence long-term outcome of postoperative mediastinitis? / Atkins BZ, Onaitis MW, Hutcheson KA. [et al.] // Am J Surg. 2011; 202:5:565-7. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.06.013.
- 16. Juhl AA, Koudahl V, Damsgaard TE. Deep sternal wound infection after open heart surgery--reconstructive options // Scand Cardiovasc J. 2012; 46:5:254-61. Doi: 10.3109/14017431.2012.674549.
- 17. Kaul P. Sternal reconstruction after post-sternotomy mediastinitis. //J Cardiothorac Surg. 2017;2:12:1:94. Doi: 10.1186/s13019-017-0656-7.
- 18. Krabatsch T, Hetzer R. Poststernotomy mediastinitis treated by transposition of the greater omentum.// J Card Surg. 1995; 10:6:637-43.
- 19. Long-term result of bilateral pectoralis major muscle advancement flap in median sternotomy wound infections. // Carlesimo B, Lo Torto F, Rossi A. [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18:24:3767-72.
- 20. Long-term results of flap reconstruction in median sternotomy wound infections. / Ringelman PR, Vander Kolk CA, Cameron D [et al.] // Plast Reconstr Surg. 1994; 93:6:1208-14; discussion 1215-6.
- 21. Management of the infected median sternotomy wound with muscle flaps. The Emory 20-year experience. / Jones G, Jurkiewicz MJ, Bostwick J, [et al.] //Ann Surg. 1997 Jun;225(6):766-776; discussion 776-778.
- 22. Martin RD The management of infected median sternotomy wounds// Ann Plast Surg. 1989; 22:3:243-51.
- 23. Muscle flaps or omental flap in the management of deep sternal wound infection. / Van Wingerden JJ, Lapid O, Boonstra PW [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 13:2:179-187. Doi: 10.1510/icvts.2011.270652
- 24. Pairolero PC, Arnold PG, Harris JB. Longterm results of pectoralis major muscle transposition for infected sternotomy wounds // Ann Surg. 1991; 213:6:583-9; discussion 589-90.
- 25. Radical sternectomy and primary musculocutaneous flap reconstruction to control sternal osteitis. / Wettstein R, Erni D, Berdat P [et al.] //J Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 123:6:1185-90.
- 26. Reconstruction of massive post-sternotomy defects with allogeneic bone graft: four-year results and experience using the method. / Kalab



- M, Karkoska J, Kaminek M [et al.] // Interact CardioVasc Thorac Surg 2016; 22:305-13.
- 27. Rigid internal fixation of the sternum in postoperative mediastinitis. / Gottlieb LJ, Pielet RW, Karp RB.[et al.] // Arch Surg. 199; 129:5:489-
- 28. Saltz R. Endoscopic harvest of the omental and jejunal free flaps.// Clin Plast Surg. 1995; 22:4:747-54.
- 29. The fate of patients having deep sternal infection after bilateral internal thoracic artery grafting in the negative pressure wound therapy era. / Gatti G, Benussi B, Brunetti D. [et al] // Int
- J Cardiol. 2018; 15:269:67-74. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.090.
- 30. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation; a general evaluation of its use in heart surgery. / Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS, [et al.] // Surgery. 1957; 42:753-761.
- 31. Therapy options in deep sternal wound infection: Sternal plating versus muscle flap. / Grapow M, Haug M, Tschung C. [et al.]// PLoS One. 2017; 30:12:6:e0180024. Doi: 10.1371/journal.pone.0180024.
 - 32. Total excision of the sternum and thorac-

ic pedicle transposition of the greater omentum; useful stratagems in managing severe mediastinal infection following open heart surgery. / Lee AB, Jr, Schimert G, Shaktin S, Seigel JH. // Surgery. 1976; 80:4:433-436.

33. Verkkala K, Järvinen A. Mediastinal infection following open-heart surgery. Treatment with retrosternal irrigation.// Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1986; 20:3:203-7.

34. Weinzweig N, Yetman R. Transposition of the greater omentum for recalcitrant median sternotomy wound infections.// Ann Plast Surg. 1995; 34:5:471-477.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, А.Г. Усенко, А.В. Усков

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВ-НОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕР-ТЕНЗИИ ПРИ УЧЕТЕ РАВНОВЕСНОСТИ КОРКОВЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦЕНТРАЛЬ-НОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ И ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.30 УДК 616.12-008.331

Изучена эффективность персонализированной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией с различными характеристиками возбудительных или тормозных процессов в центральной нервной системе. Результаты проведенного исследования определили значительную эффективность персонализированной фармакотерапии артериальной гипертензии в зависимости от превалирования в центральной нервной системе возбудительных (коррекция симпатикотонии высокоселективными бетаадреноблокаторами) и тормозных процессов (блокада минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном/эплереноном) по сравнению с эмпирическим вариантом лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, персонализированная антигипертензивная терапия, активность центральной нервной

Resume. The aim of the study was to determine the effectiveness of personalized pharmacotherapy in patients with arterial hypertension with different characteristics of excitatory or inhibitory processes in the central nervous system. The results of the study determined the significant effectiveness of personalized pharmacotherapy of arterial hypertension, depending on the prevalence in the central nervous system of excitatory (correction of sympathicotonia with highly selective beta-blockers) and inhibitory processes (blockade of mineralocorticoid receptors with spironolactone/eplerenone) compared with the empirical treatment option.

Keywords: arterial hypertension, personalized antihypertensive therapy, activity of the central nervous system.

Введение. В последние 20 лет не отмечено существенного снижения уровня сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом в структуре общей заболеваемости лидируют артериальная гипертензия (АГ) и ишеми-

УСЕНКО Геннадий Александрович д.м.н., проф. Новосибирского ГМУ, vasendindv@gmail.com; ВАСЕНДИН Дмитрий Викторович - к.м.н., доцент Сибирского гос. университета геосистем и технологий, г. Новосибирск, vasendindv@ gmail.com; УСЕНКО Андрей Геннадьевич - к.м.н., врач Новосибирского областного госпиталя №2 ветеранов войн, h2vv@ mail.ru; УСКОВ Алексей Владиславович - нач. Военного клинического госпиталя №425 Минобороны России, г. Новосибирск, 425vg_1@mil.ru.

ческая болезнь сердца (ИБС) [1, 6, 11, 12]. На течение АГ и ИБС оказывают влияние различные условия среды [3, 8, 10, 16]. Последние могут существенно повысить психоэмоциональное напряжение. В связи с вышесказанным решение вопросов коррекции особенностей психоэмоционального статуса больных, эффективная фармакотерапия, вторичная профилактика играют значительную роль в клиническом ведении пациентов, страдающих ССЗ [5, 7, 9, 17]. Однако в равных условиях у одних лиц изменения более выражены, а у других - менее значительно [13, 14]. Последнее, вероятно, связано с активностью ЦНС, типом высшей нервной деятельности (ВНД), состоянием равновесности корковых процессов. Предполагается, что клиническое

течение АГ может иметь свои особенности у больных с различными характеристиками возбудительных или тормозных процессов в ЦНС, а установление эффективной антигипертензивной терапии в процессе дифференцированного подхода по ВНД будет способствовать обоснованию целевой (таргентной) или персонализированной антигипертензивной терапии (АГТ).

Цель: оценить результаты лечения больных АГ мужчин, различающихся по психосоматическому статусу, коэффициенту выносливости кисти и коэффициенту утилизации кислорода тканями с использованием теста «самочувствие, активность, настроение»; определить эффективность персонализированной фармакотерапии у больных АГ с различными характеристиками возбудительных или тормозных процессов (ВП и ТП) в ЦНС. После установления у больных мужчин особенностей течения АГ (гипертоническая болезнь в стадии II) с высоким и низким уровнем тревожности и превалирующим типом ВНД эффективность стандартной эмпирической АГТ (ЭАТ) сравнивали с персонализированной АГТ (ПАТ), направленной на коррекцию симпатикотонии, у больных с превалированием возбудительных процессов в ЦНС либо у других больных с превалированием тормозных процессов - на блокаду минералкортикоидных рецепторов ренин-ангиотензинальдостероновой системы (РААС).

Материал и методы исследования. Дизайн исследования: амбулаторное, одноцентровое, когортное, проспективное, контролируемое, нерандомизированное, длительное клиническое исследование (2011-2018). Контингент: больные с АГ (n=328, по 41 больному с высокой (ВТ) и низкой (НТ) тревожностью каждого темперамента (флегматики, сангвиники, холерики и меланхолики) на фоне ЭАТ и ПАТ), инженерно-технические работники, в возрасте 44-62 лет (в среднем 54±1,8 года) были разделены по типу ВНД на равные группы с превалированием в ЦНС возбудительных (симпатикотония) или тормозных (парасимпатикотония и активация РААС) процессов с учетом тревожности (ВТ и НТ). Обследованием была установлена гипертоническая болезнь в стадии II (ГБ-II, степень 2, риск 3) по критериям, изложенным в [11, 12]. Длительность заболевания составила в среднем 11,6±1,4 года. Контрольными показателями служили данные 164 здоровых мужчин, совместимых по основным антропо-социальным параметрам (по 41 испытуемому в каждой темпераментальной группе). Превалирующий тип ВНД (равновесность корковых процессов) определяли по реакции на движущийся объект [4]. Величину реактивной и личностной тревожности определяли по методике Ю.Л. Ханина [15]. К НТ отнесены лица, набравшие 32,0±0,6 балла, к BT - от 42,8±0,4 балла и выше. В исследовании учитывали степень депрессивности (балл) по шкале депрессии Э.А. Ахметжанова [2], что учитывалось в процессе проведения АГТ. Качество жизни (КЖ) определяли с использованием теста «САН» (самочувствие, активность, настроение) в баллах [4]. Об эффективности АГТ судили и по величине коэффициента выносливости кисти (КВк,%) (пружинный динамометр с фиксированной стрелкой). КВк (%) определялся отношением силы кисти в III жиме к силе в I (х 100%) [4]. Активность отделов ВНС определяли путём расчета исходного вегетативного тонуса организма по методике А.М. Вейна [4]. У лиц с превалированием возбудительных процессов доминировала активность симпатического, а у лиц с тормозными процессами в ЦНС - парасимпатического отдела ВНС. Было установлено, что лёгкая степень не истинной, а неврогенно обусловленной депрессивности отмечена только у ВТ больных с превалированием ТП в ЦНС. У остальных обследованных лиц значения были ниже легкой степени депрессивности. В этой связи ВТ больные с превалированием возбудительных процессов получали в 96% анксиолитик диазепам_по 2,5 мг утром и на ночь, а ВТ больные с превалированием ТП в ЦНС в 96% - антидепрессант тианептин по 12,5 мг утром и на ночь, в 4% случаев - сертралин по 25 мг/сут. Содержание кортизола и альдостерона в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом (CEA-IRE-SORIN, Франция – Италия). Минутный объём кровотока (МОК) учитывали на аппарате 6-НЭГ и расчетным методом. Определение коэффициента утилизации кислорода тканями (КУКТ, %) проводили с помощью анализатора газов крови «STAT PROFILE. pHOx». АГТ включала: высокоселективный бетаадреноблокатор метопролол. 100 (для НТ) – 200 (для ВТ) мг/сут, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл по 20 мг/сут, диуретик гидрохлортиазид по 12,5-25 мг/сут. ВТ пациенты с превалированием возбудительных процессов в ЦНС получали гидрохлортиазид в дозировке 25 мг/сут, а HT с BП в ЦНС - 12,5 мг/сут. Из иАПФ ВТ пациенты в 96% случаев принимали эналаприл по 20 мг/сут + спиронолактон по 100-200 мг/сут (в 75%), реже (25%) - гидрохлортиазид, 25 мг/сут, поскольку содержание калия в крови у них было более низким, чем у пациентов с превалированием ВП. НТ пациенты с преобладанием тормозных процессов в ЦНС получали эналаприл, 10 мг/сут + гидрохлоротиазид в дозировке 12,5 мг/сут. Особенность назначения персонализированной АТ: у пациентов с превалированием ВП, по сравнению с лицами с ТП, высокой была активность симпатического отдела ВНС и ГГНС (по кортизолу). Последняя блокировалась бета-адреноблокаторами. У лиц с ТП, по сравнению с лицами, имевшими превалирование возбудительных процессов в ЦНС, на

фоне парасимпатикотонии высокой была активность РААС (по альдостерону), которая блокировалась иАПФ. Все остальные варианты АТ названы эмпирическими, или ЭАТ. Такой подход с учётом ВНД (по темпераменту), что согласуется с представленной схемой АГТ, позволил эффективно и в более ранние сроки снизить проявления гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов [9].

Данные обрабатывали методами вариационной статистики (М±m) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 7.0» и параметрического t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали значения при р<0,05. Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинкской декларации по обследованию и лечению людей и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета от 27.10.2009 г., протокол №19.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что на фоне обоих вариантов АГТ качество жизни (по тесту САН) (табл. 1), величина КВк (табл. 2) и КУКТ, а также МОК у ВТ (НТ) здоровых и ВТ (НТ) пациентов достоверно снижались в последовательности от лиц с превалированием возбудительных процессов в ЦНС к лицам с превалированием тормозных.

У ВТ лиц качество жизни (по САН) и КВк были достоверно ниже. чем у низкотревожных, а у ВТ (НТ) больных на фоне ЭАТ ниже, чем у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующего состояния корковых процессов ЦНС. Вместе с тем, на фоне ПАТ качество жизни (по САН) и величина КВк, МОК и КУКТ были такими же, как у здоровых лиц соответствующего типа ВНД. Анализ полученных данных показал, что величина КУКТ у ВТ (НТ) лиц достоверно снижалась в последовательном ряду от лиц с превалированием возбудительных процессов к лицам с превалированием тормозных процессов в ЦНС (рис. 1). На фоне обоих вариантов АГТ у высокотревожных лиц величина КУКТ была достоверно ниже, чем у низкотревожных. Вместе с тем, у ВТ (НТ) больных на фоне ЭАТ величина КУКТ была ниже, чем у здоровых ВТ (НТ) лиц соответствующего типа активности корковых процессов в ЦНС, а у больных, применявших ЦАТ, величина КУКТ не отличалась от таковой у здоровых ВТ (НТ) лиц соответствующего типа ВНД.

Таким образом, если лечение было направлено на купирование активно-

Таблица 2

Таблица 1

Качество жизни по уровню «самочувствия, активности, настроения» (балл) по тесту «САН» у больных на фоне ЭАТ и ПАТ за период исследования с 2011 по 2018 г.

		Равновесность корковых процессов в ЦНС смещена в сторону превалирования процессов			
		возбудительных	тормозных		
жные	ЭАТ	4,2±0,1 41	3,0±0,1 41		
Зысокотревожные	ПАТ	4,3±0,1 41			
Высок	Здоровые	5,7±0,1 41	4,7±0,1 41		
жные	ЭАТ	5,0±0,1 41	4,3±0,1 718		
этревожные	ПАТ	6,7±0,1 41	5,8±0,1 41		
Низк	Здоровые	6,8±0,1 41	5,9±0,1 41		

Примечание. Здесь и далее в знаменателе указано количество лиц в группе.

сти РААС (по альдостерону) у больных с превалированием ТП в ЦНС, а также симпатикотонии у больных с превалированием ВП в ЦНС, то величина утилизации кислорода тканями (по КУКТ) была выше, чем на фоне ЭАТ, и приближалась к таковой у здоровых ВТ (НТ) лиц соответствующего типа ВНД по равновесности корковых процессов в ЦНС. Успех исследования согласуется с результатами других исследований [9], где авторы посредством ПАТ, в отличие от ЭАТ, сократили сроки ремоделирования гипертрофии миокарда левого желудочка.

Величина МОК (расчетного и определенного методом тетраполярной реовазографии) у здоровых ВТ (НТ) и больных АГ ВТ (HT) мужчин достоверно снижалась в последовательном ряду от лиц с превалированием возбудительных процессов в ЦНС к лицам с превалированием тормозных процессов в ЦНС (рис. 2, 3). Это снижение отмечено как на фоне ЭАТ, так и на фоне ПАТ. Особенность в том, что на фоне ПАТ, в отличие от эмпирической терапии, показатели МОК (расчетный и аппаратный) достоверно не отличались от таковых у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующего состояния равновесности корковых процессов.

Важная составляющая ПАТ в том, что достижение целевого МОК посредством ПАТ сочеталось с более ранним

Коэффициент выносливости кисти (%) по соотношению силы в III жиме (кг) пружины динамометра к силе в I жиме (кг) у больных на фоне ЭАТ и ПАТ за период исследования с 2011 по 2018 гг.

		Равновесность корковых процессов в ЦНС смещена								
		в сторону превалирования процессов								
		ВО	збудительн	ых	тормозных					
Жим динамометра		І, кг	III, кг	КВк, %	І, кг	III, кг	КВк, %			
Высокотревожные	ЭАТ	54,7±0,9 41	42,2±0,9 41	78,1±0,8 41	50,1±0,9 41	37,6±0,7 41	75,0±0,8 41			
	ПАТ	54,6±0,5 41	53,6±0,5 41	98,2±0,2 41	52,0±0,3 41	50,1±0,4 41	96,4±0,4 41			
	Здоровые	54,7±0,4 41	53,6±0,4 41	98,1±0,3 41	51,7±0,5 41	49,5±0,5 41	95,7±0,3 41			
Низкотревожные	ЭАТ	51,3±0,5 41	45,3±0,5 41	88,3±0,5 41	47,5±0,4 41	39,7±0,4 41	83,5±0,3 41			
	ПАТ	53,4 ±0,4 41	51,9±0,3 41	99,3±0,4 41	49,5±0,3 41	48,8 ±0,3 41	98,6±0,3 41			
	Здоровые	53,3±0,3 41	52,9±0,5 41	99,3±0,1 41	50,6±0,3 41	49,5±0,4 41	97,8±0,2 41			

Примечание. I, кг – сила кисти в I жиме динамометра; III, кг – сила кисти в III жиме динамометра.

и более выраженным приближением массы миокарда левого желудочка к таковому у здоровых ВТ (НТ) лиц равного темперамента.

Полученные нами данные показали, что утилизация кислорода тканями снижалась в последовательном ряду от лиц с превалированием возбудительных процессов к таковым с ТП в ЦНС, как у здоровых, так и у больных. На фоне обоих вариантов АТ у симпатотоников МОК был выше, чем у парасимпатотоников. Несмотря на более низкий МОК, у парасимпатотоников с ТП в ЦНС, в отличие от лиц с ВП в ЦНС, выше тревожность и склонность к депрессивности. Нами это расценено как следствие более низкого уровня утилизации кислорода тканями (по КУКТ), что также свидетельствовало об особенностях течения АГ в зависимости от типа ВНД.

Обзор научной литературы за последние 20 лет показывает большую заинтересованность кардиологов и терапевтов в изучении психосоматических особенностей течения АГ в условиях хронического стресса [3, 4, 8, 10], а также влияния психосоциальных факторов на течение ГБ [13]. Но в различных сообщениях авторы исследовали тревожность по всей группе больных, без выделения ВТ и НТ лиц, а также без учёта типа ВНД по равновесности корковых процессов. У большинства амбулаторных больных АГ и ИБС было выявлено преобладание признаков тревожности и депрессии. Однако

в этом исследовании это встречалось реже по сравнению с прежними исследованиями в России. В доступной литературе подобные подходы к персонифицированной фармакотерапии не разработаны.

Наблюдающийся прогресс в лечении АГ связан с внедрением новых антигипертензивных препаратов, включая комбинированные лекарственные формы. Вместе с тем, уровень смертности и заболеваемости остаётся высоким [6]. Причины этого разные, в том числе стрессовые ситуации, низкая приверженность больных к лечению [5, 12]. На фоне полученных нами результатов можно предположить, что в процессе эмпирической АТ применение комбинированных препаратов способствует снижению активности РААС, но усиливает и без того выраженное превалирование парасимпатикотонии у больных с преобладанием тормозных процессов в ЦНС.

Следует отметить определённую новизну предложенного подхода к АТ. Она заключается в том, что коррекция симпатикотонии у больных с превалированием возбудительных процессов, а у других больных с превалированием тормозных процессов в ЦНС - активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (по альдостерону), а также тревожности у ВТ лиц сочеталась с повышением уровня утилизации кислорода тканями (клетками) до уровня такового у здоровых лиц соответствующего типа ВНД. Именно с этим мож-

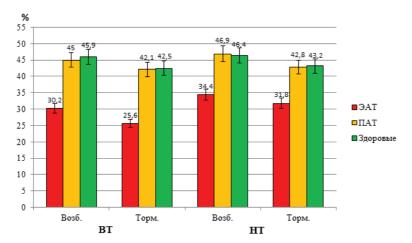


Рис. 1. Коэффициент утилизации кислорода тканями у высоко- (BT) и низкотревожных (HT) больных АГ с превалированием возбудительных или тормозных процессов в ЦНС на фоне ЭАТ и ПАТ за 2011-2018 гг.

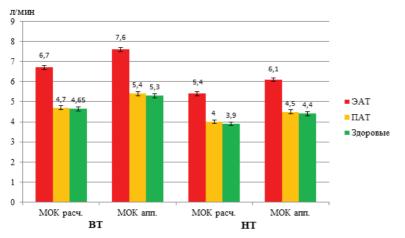


Рис. 2. Минутный объём кровотока у высоко- (ВТ) и низкотревожных (НТ) больных АГ с превалированием возбудительных процессов в ЦНС на фоне ЭАТ и ПАТ за 2011-2018 гг.

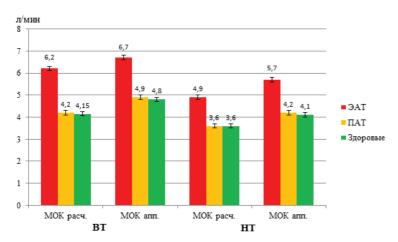


Рис. 3. Минутный объём кровотока у высоко (ВТ) и низкотревожных (НТ) больных АГ с превалированием тормозных процессов в ЦНС на фоне ЭАТ и ПАТ за 2011-2018 гг.

но связать снижение склонности к депрессивности у больных с тормозными процессами в ЦНС, а также напряжение в сердечно-сосудистой системе (по МОК) у больных с преобладанием возбудительных процессов в ЦНС.

В отличие от ЭАТ, при ПАТ значения

изученных показателей (тревожность, склонность к депрессивности, КУКТ, МОК) не отличались от таковых значений у здоровых лиц соответствующего типа ВНД. Об эффективности ПАТ свидетельствует и тот факт, что сроки ремоделирования гипертрофии левого

желудочка могут быть сокращены по сравнению с ЭАТ [9]. Перспективным видится дальнейшее изучение отдалённых результатов длительной коррекции изменений толщины комплекса «интима-медиа» артерий у больных АГ с различной активностью ЦНС и типом ВНД на фоне персонализированной АТ.

Заключение. Полученные различия между изученными показателями у обследованных с ВП и ТП на фоне ЭАГТ и ПАГТ указывают на целесообразность разделения больных по психосоматическому статусу и активности корковых процессов ЦНС и отделов ВНС. Определена большая эффективность персонализированной фармакотерапии АГ в зависимости от превалирования в ЦНС возбудительных (коррекция симпатикотонии бета-адреноблокатором) и тормозных процессов (блокада минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном/эплереноном) сравнению с эмпирическим вариантом лечения. Целесообразны рандомизированные клинические исследования этого нового перспективного подхода.

Литература

1. Антидепрессанты коаксил и золофт в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра / В.Н. Краснов, Ю.А. Васюк, Е.А. Нестерова, Г.В. Довженко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 15–18.

Antidepressants coaxil and zoloft in treatment of patients with arterial hypertension with disorders of the affective spectrum / V.N. Krasnov, Yu.A. Vasyuk, E.A. Nesterova, G.V. Dovzhenko [et al.] // Russian medical journal. – 2004. – № 1. – P. 15 – 18.

2. Ахметжанов Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты / Э.Р. Ахметжанов. – М.: Лист, 1996. – 320 с.

Akhmetzhanov Je.R. Depression Scale. Psychological tests / Je.R. Akhmetzhanov. – M.: List, 1996. – 320 p.

3. Вариации некоторых показателей функции почек у больных артериальной гипертензией в зависимости от особенностей психосоматического статуса / О.В. Нищета, Г.А. Усенко, С.В. Машков [и др.] // Лечащий врач. — 2012. — № 1. — С. 88 — 91.

Variations of some indicators of kidney function in patients with arterial hypertension, depending on the characteristics of the psychosomatic status / O.V. Nishcheta, G.A. Usenko, S.V. Mashkov [et al.] // Attending physician. – 2012. – № 1. – P. 88 – 91.

4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.

Vejn A.M. Autonomic disorders: clinical, treatment, diagnosis / A.M. Vejn. – M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2000. – 752 p.

Гогин Е.Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация и критерии / Е.Е. Гогин // Терапевтический архив. – 2010. – № 12. – С. 5 – 10.

Gogin E.E. Choice of tactics of treatment of patients with essential hypertension: its individualization and criteria / E.E. Gogin // Therapeutic archive. - 2010. - № 12. - P. 5 - 10.

6. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С.А. Бойцов, А.Е. Демкина, Е.В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. - 2019. - № 3 (59). - С. 53 - 59. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242

Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage / S.A. Boytsov, A.E. Demkina, E.V. Oshchepkova [et al.] // Cardiology] - 2019, № 3 (59), P. 53 - 59. DOI: 10.18087/ cardio.2019.3.10242

7. Корреляционная взаимосвязь между гамма-фоном среды и показателями липидного обмена у лиц с различным психосоматическим статусом / Г.А. Усенко, С.М. Бекмурзов, Д.В. Васендин [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. - 2017. - Т. 3, № 3. - С. 31 - 40. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-31-40

Correlation relationship between the gamma-background of the environment and indicators of lipid exchange in persons with various psychosomatic status / G.A. Usenko, S.M. Bekmurzov, D.V. Vasendin [et al.] // Research Result. Medicine and Pharmacy. 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 31 – 40. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-31-40

8. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. -2014. – № 1. – C. 133 – 141.

Lipids of blood, obesity and level of complications hypertension disease independent of psychosomatic status and treatments / G.A. Usenko. A.G. Usenko, D.V. Vasendin [et al.] // Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. - 2014. -№ 1. – P. 133 – 141.

9. Опыт снижения массы миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с различным темпераментом и уровнем тревожности / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин [и др.] // Медицинский вестник МВД. -2013. - № 4 (65). - C. 30 - 35.

Practice of reduction of lift ventricular myocardial mass in patients with hypertension, different temperament and anxiety level / G.A. Usenko, A.G. Usenko, D.V. Vasendin [et al.] // MIA Medical Bulletin. - 2013. - № 4 (65). - P. 30 - 35.

10. Потребление и использование кислорода в дни магнитных бурь организмом больных ишемической болезнью сердца с различным психосоматическим статусом / Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, С.М. Бекмурзов [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. -

Body oxygen consumption during magnetic storms in patients with ischemic heart disease with various psychosomatic status / G.A. Usenko. D.V. Vasendin, S.M. Bekmurzov [et al.] // Preventive and Clinical Medicine. - 2018. - № 4 (69). P. 64 – 70.

11. Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией». – М., 2004. – 14 с.

Order №.254 of the Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 22.11.2004 «On approval of the standard of care for patients with arterial hypertension». - M.,

12. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 7. – Приложение 2. – C. 5 – 16.

Prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations (third revision) // Cardiovascular therapy and prevention. – 2008. – № 7. – Suppl. 2. – P. 5 – 16.

13. Усенко Г.А. Особенности содержания магния в организме больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматического статуса пациента и варианта антигипертензивной терапии / Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, А.Г. Усенко // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета

им. И.И. Мечникова. - 2016. - Т. 8, № 3. - С. 74 – 81.

Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G. The content of magnesium in the body patients with arterial hypertension depending on the psychosomatic status of the patient and alternative antihypertensive therapy / G.A. Usenko, D.V. Vasendin, A.G. Usenko // Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. - 2016. - Vol. 8, № 3. - P. 74 - 81.

14. Усенко Г.А. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 1. - C. 123 - 133.

Usenko G.A., Usenko A.G., Vasendin D.V. Features of oxygen utilization by the body of patients with arterial hypertension in the days of magnetic storms depending on the psychosomatic status and treatment options // Russian Journal of Physiology (formely I.M. Sechenov Physiological Journal). - 2015. - Vol. 101, № 1. - P. 123

15. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте / Ю.Л. Ханин // Вопросы психологии. -1978. - № 6. - C. 94 - 106.

Hanin Yu.L. Study of anxiety in sport / Yu.L. Hanin // Questions of psychology. - 1978. - № 6. - P. 94 - 106.

16. Endothelial dysfunction in human essential hypertension / I. Mordi, N. Mordi, C. Delles [et al.] // Journal of Hypertension. - 2016. Vol. 34, №8. – P. 1464 – 1472. DOI: 10.1097/ HJH.0000000000000965

17. Thomopoulos C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - update overview and meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zancbetti // J. Hypertens. - 2016. Vol. 34, Nº4. - P. 613 - 622. DOI: 10.1097/ HJH.000000000000378

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.31

УДК [616.36-002.2:616.5-002.525.2]:612.017-08

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск: ПОПОВА Елена Капитоновна - к.м.н., доцент, ecapopova@yandex. ru, http://orcid.org/0000-0002-9338-1644, ИГ-НАТЬЕВ Егор Альбертович - студент 5 курса. СОЛОВЬЕВА Диана Владимировна - студент 5 курса, ПОПОВ Иван Олегович - аспирант, http://orcid.org/0000-0002-0876-561X

АРХИПОВА Наталия Спартаковна – к.м.н., врач-кардиолог Республиканской больницы №1-Национальный центр медицины, Якутск, http://orcid.org/0000-0002-6433-3424

Е.К. Попова, Н.С. Архипова, Е.А. Игнатьев, Д.В. Соловьева, И.О. Попов

СОЧЕТАНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое заболевание печени, имеющее различные клинические фенотипы, где решающее значение имеют аутоиммунные процессы с нарушением толерантности к собственным клеткам печени. При АИГ часто наблюдаются сопутствующие аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ). На примере клинического наблюдения представляем особенности течения АИГ на фоне СКВ, а также трудности диагностики и лечения. В ходе исследования выявлена связь между двумя аутоиммунными заболеваниями, основанная на ассоциации аутоиммунных расстройств с главным комплексом гистосовместимости человека

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, системная красная волчанка, аутоантитела, печеночная энцефалопатия, иммуносупрессивная терапия.

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease with different clinical phenotypes where autoimmune processes of violation of tolerance to the liver's own cells are of great significance. Some other autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus are also observed with AIH. Using the example of clinical observation, we present the features of AIH the background of

SLE, challenges of the diagnosis and treatments as well. During the research we identified a relationship between two autoimmune diseases based on association of autoimmune disorders with major histocompatibility complex.

Keywords: Autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus, autoantibodies, liver encephalopathy, immunosuppressive therapy.

Введение. Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое диффузное заболевание печени, имеющее различные клинические фенотипы, лабораторные и гистологические проявления. Распространенность АИГ во всем мире растет ежегодно, на данный момент она составляет <30 случаев на 100 000 чел.. независимо от возраста и этнической принадлежности, по гендерному признаку чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении 4:1 [6]. Наиболее важным вопросом в изучении этого заболевания является поиск триггерных факторов и генетической предрасположенности. В клинической практике также остро стоят вопросы ранней диагностики и дифференциации с другими заболеваниями. Так, в большинстве случаев наблюдается среди женщин с повышенным уровнем титра гаммаглобулинов, иммуноглобулина G (IgG), наличием аутоантител (АТ), а также лейкоцитарных антигенов человека (HLA) DR3 и DR4, с морфологическими признаками перипортального гепатита и благоприятным ответом на иммуносупрессию [7]. По настоящее время патогенез АИГ остается не полностью изученным. Известно, что решающее значение имеют аутоиммунные процессы с нарушением толерантности к собственным клеткам печени. В клинической практике своевременная диагностика АИГ затруднена, заболевание может иметь фульминантное течение, что нередко приводит к упущениям возможности своевременной терапии на начальных этапах заболевания, а также к развитию других аутоиммунных или иммуноопосредованных патологических заболеваний. Среди них встречается ассоциация АИГ с системной красной волчанкой (СКВ).

При АИГ на любой стадии заболевания могут развиваться аутоиммунные или иммуноопосредованные заболевания, такие как аутоиммунный ревматоидный тиреоидит, артрит. сахарный диабет I типа, системная красная волчанка, синдром Шегрена, целиакия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. СКВ характеризуется генетической аномалией В- и Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, синтезируют цитотоксические АТ. Образующиеся иммунные комплексы, содержащие антинуклеарные антитела (АНА), стимулируют Th1индуцированное воспаление соединительных тканей. По литературным данным известно, что АИГ с HLA-DR4 преимущественно распространен в странах Юго-Восточной Азии, Японии, где клиническое течение заболевания характеризуется частыми системными проявлениями [1, 3, 6, 8].

Ассоциация АИГ с СКВ позволяет предположить о наличии общих звеньев патогенеза данных заболеваний. В литературе недостаточно данных об особенностях течения и лечения коморбидных пациентов.

Цель нашего исследования – изучить клинический случай сочетанной аутоиммунной патологии АИГ и СКВ, особенности течения, диагностики и тактики лечения заболевания.

Клинический случай сочетания АИГ с СКВ. Пациентка В. 1968 г. р. проживает в Республике Саха (Якутия), в январе 2020 г. была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Якутской республиканской клинической больницы (ЯРКБ).

Жалобы при поступлении: на боли, чувство тяжести в области правого подреберья, желтушность кожных покровов, общую слабость, снижение массы тела, отеки на нижних конечноству

Анамнез жизни. У пациентки В. было беременностей 5, родов 5 (девочек 4, мальчик 1). Наследственность: мать и старшая сестра умерли от тяжелой печеночной недостаточности на фоне цирроза печени неизвестной этиологии, у остальных патологии не выявлено.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 2010 г., когда в течение 2 месяцев появилась язва в области левой голени, лихорадка, артралгия, симптом «бабочки» на лице, обнаружены Le-клетки в крови и был верифицирован диагноз: СКВ, синдром Рейно. Назначенная стероидная терапия Преднизолоном 15 мг/сут привела к стойкой клинической ремиссии. До 2019 г. пациентка жалоб не предъявляла, поддерживающую терапию стероидами в дальнейшем не принимала. В 2017 г. пациентка была оперирована по поводу фалькс-менингиомы головного мозга; 2018 г. ей диагностирован сахарный диабет II типа, инсулинонезависимый вариант; 08.05.2019 г., во время проведения диспансеризации, было выявлено повышение уровня онкомаркера альфа-фетопротеина (АФП) до 48,1 МЕ/мл с последующим повышением до 159 МЕ/мл (22.11.2019 г.) и 201,6 МЕ/мл (20.01.2020 г.) на фоне снижения массы тела и нарастания общей слабости.

В ноябре 2019 г. с целью исключения канцерогенной патологии была направлена в Национальный центр медицины - РБ№1 г. Якутска. В ходе диагностики онкопатология была исключена. В сыворотке крови показатели синдрома цитолиза и холестаза были в пределах референсных значений (табл. 1). В январе 2020 г. из-за нарастания болевого синдрома в области правого подреберья, желтушности кожных покров, слизистых оболочек и диареи пациентка была срочно госпитализирована в районную больницу с подозрением на острый холецистит, механическую желтуху. В дальнейшем, через 7 сут, учитывая тяжесть состояния, неэффективность проводимой терапии была экстренно транспортирована санавиацией и госпитализирована в Центр экстренной медицинской помощи - РБ№2 г. Якутска.

Биохимический анализ крови (БАК) от 13.01.2020 г.: общий билирубин -182,1 мкмоль/л, прямой билирубин - 126 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) - 88 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) - 513 Ед/л, общий белок -75,7 г/л, глюкоза - 3,09 ммоль/л. В стационаре слабость, желтуха прогрессировали. БАК от 15.01.2020 г.: признаки выраженного синдрома цитолиза (АЛТ/аспартатаминотрансфераза (АСТ) - 417,5/1533,8 Ед/л), выраженного холестаза (общий билирубин 165,1 мкмоль/л, прямой - 149,6 мкмоль/л, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ) 77,5 Ед/л, ЩФ - 378 Ед/л), синдрома гепатодепрессии (альбумин - 20,1 г/л, протромбин по Квику - 28%, международное нормализованное отношение (МНО) 2,45). Наблюдались повышение в динамике онкомаркеров сыворотки крови (АФП) до 201,6 МЕ/мл, концентрации антитела к двухспиральной ДНК (анти-dsDNA) - 118,80 МЕ/мл, иммуноглобулина E (IgE) - 248 МЕ/мл, а также выявление положительных антинуклеарных антител (ANA). Компоненты системы комплемента С3/С4 не выявлены (табл. 2).

По данным УЗИ органов брюшной полости, компьютерной томографии с контрастированием выявлены при-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови в динамике

Показатель сыворотки крови	22.11. 2019	15.01. 2020	20.01. 2020	27.01. 2020	04.02. 2020	11.02. 2020	03.03. 2020	21.04. 2020	29.06. 2020	17.08 2020	05.10. 2020
ГГТ, Ед/л		77,5	54,0	53,0	52,0	58,0		32,0	37		
Билирубин: общий, мкмоль/л	15,0	182,1	201,0	161,0	117,0	136,0	113,6	68,0	29,5	28,1	16,9
Билирубин прямой, мкмоль/л		149,6	169,6	136,1	99,5	115,9	91,9	53,9	21,1	8,4	3,5
АЛТ, Ед/л	9,0	417	299,1	173,9	181,5	178,4	117,2	37,8	24,7	39	53
АСТ, Ед/л		1533,8	981,4	397,4	455	436,4	341	66,4	76,9		
Мочевина,ммоль/л		2,6	2,8	3,6	3,6	3,8	4,2	4,8		5,62	5,62
Альбумин, г/л		20,1	29	38	36	36	26,8	30	29,8		
Креатинин, ммоль/л	93	54	78,0	83,0	77,0	84,0	77	78,0		74,5	83
Холестерин, ммоль/л		3,6	2,9	4,6	4,1	3,9	2,36	3,0	4,2	3,66	5,1
Щелочная фосфатаза, Ед/л		378	293	275	255	272		196		765	
СРБ, мг/л			9,8	14,8	14,8	11,4		20,4			
Общий белок, г/л		75,6	75,1	84,4	81,5	84,4		72,0	69,4	64,5	73
Глюкоза, ммоль/л	4,0	4,30	4,45	3,85	7,93	4,53	4,04	4,25	6,34	5,01	5,51

знаки гепатоспленомегалии, диффузные изменения паренхимы, признаки желчнокаменной болезни (ЖКБ). На основании высоких цитолитических показателей трансаминаз сыворотки крови была начата стероидная терапия Преднизолоном 60 мг/сут. У пациентки на фоне данной терапии в первые дни отмечалось снижение показателей трансаминаз сыворотки крови: АЛТ - 195,8 Ед/л, АСТ - 347,7 Ед/л, щелочная фосфатаза - 315,2 ЕД/л, общий билирубин до 135,2 мкмоль/л, прямой билирубин - 97,8 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) - 12,93 мг/л.

На четвертый день стероидной терапии внезапно проявились признаки прогрессирования печеночной энцефалопатии: сомноленция, дезориентация, левосторонний гемипарез, нарушение чувствительности слева. Были проведены инфузия Гепа-Мерцом (Орнитин) 20 мг/сут, очистительные клизмы, терапия Дюфалаком (Лактулоза) 30 мл/сут, Урсосаном (Урсодезоксиксихолевая кислота) 750 мг/сут. Для коррекции коагулопатии крови получала Дицинон 4 мл и Викасол 10 мг/мл. На фоне проводимой терапии состояние пациентки несколько улучшилось, но сохранялись общая слабость, быстрая утомляемость и слабость в левых конечностях. В дальнейшем по решению врачебного консилиума было принято решение воздержаться от назначения таргетной терапии и продолжения поддерживающей дозировки стероидов в связи с высоким риском повторного прогрессирования печеночной энцефалопатии. В середине февраля 2020 г. пациентка выписалась в стабильном состоянии с диагнозом:

Таблица 2

Иммунологические маркеры крови СКВ от 19.12.2019 г.

Показатель крови	Результат	Референсное значение	
Антитела IgG к двуспиральной (нативной) ДНК (анти-dsDHA), МЕ/мл	118,80	< 10	
Иммуноглобулин E (IgE) (total), МЕ/мл	248	0–100	
С3 компонент комплемента, г/л	0,86	0,9–1,8	
С4 компонент комплемента, г/л	0,13	0,1-0,4	
Антинуклеарные антитела, IgG (AHA)	Положительно	Отрицательно	

цирроз печени смешанной этиологии. класс В по Чайлд-Пью, в стадии декомпенсации. СКВ, хроническое течение. Синдром Рейно.

В апреле 2020 г. у пациентки вновь прогрессирует симптоматика печеночной энцефалопатии на фоне повторно назначенной терапии Преднизолоном 90мг/сут, в связи с чем препарат был отменен и назначено лечение Орнитином и Урсодезоксихолевой кислотой. С целью дифференциальной диагностики в марте 2020 г. был проведен иммунологический анализ крови маркеров АИГ: IgG - 30,67 г/л; ANA - положительный; определение титра антител класса к гладкой мускулатуре (S-SMA) IgG +A +M 1:160; АТ к микросомальной фракции печени и почек I типа (анти-LKM1) IgG +A +M <1:40 по результатам которого и был верифицирован диагноз АИГ I типа (табл. 3).

Учитывая клинико-анамнестические, лабораторные результаты, пациентке выставлен клинический диагноз:

Основные заболевания: Аутоиммунный гепатит I типа, высокой степени активности. Цирроз печени смешанного генеза, класс В по Чайлд-Пью, в стадии декомпенсации.

Осложнения: Портальная гипертензия, варикозное расширение вен

Таблица 3

Иммунологические маркеры крови АИГ от 23.03.2020 г.

Показатель крови	Результат	Референсное значение	
Иммуноглобулин G (г/л)	30,67	7-16	
Антинуклеарные антитела IgG (AHA IgG)	Положительный	Отрицательно	
Антитела к гладкой мускулатуре (S-SMA), $IgG + A + M$	1:160	< 1:100	
Антитела к микросомальной фракции печени и почек 1 типа (анти-LKM-1) IgG +A +M	< 1:40	< 40	

пищевода I ст. Коагулопатия. Хроническая печеночная недостаточность. Печеночная энцефалопатия типа С, класс II, повторная, спровоцированная (задержка стула).

Сопутствующие заболевания: Системная красная волчанка, хроническое течение, активность 1, тесты АНА, анти-dsDNA позитивные. Сахарный диабет II типа, в стадии субкомпенсации. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит в стадии ремиссии. Состояние после бифронтальной костно-пластической краниотомии микрохирургического удаления фалькс-менингиомы от 15.05.2017.

На фоне проводимой терапии отмечается снижение показателей синдрома цитолиза от 29.06.2020 г. (АЛТ/ АСТ – 24,7/76,9 Ед/л), холестаза (билирубин общий – 29,5, прямой – 21,1 мкмоль/л, ГГТ – 37 Ед/л) (табл. 1). В динамике прослеживается некоторое повышение показателей трансаминаз и ЩФ крови.

На основании вышеизложенного анамнеза, клинической картины течения заболевания диагноз СКВ у пациентки В. был диагностирован до верификации АИГ. Можно предположить, что эти заболевания характеризуются наличием общих звеньев патогенеза. Так, прослеживается ассоциация аутоиммунных расстройств с главным комплексом гистосовместимости человека. Известно, что большинство аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ и АИГ, ассоциируются с наличием в HLA-фенотипе следующих антигенов: DRB1, DR2 и DR3, DR4 соответственно [3, 4]. Предположительно, гены системы HLA принимают участие в селекции Т-лимфоцитов, процесс которой нарушается при наличии определенных аллелей, вследствие чего не происходит элиминация сенсибилизированных Т-лимфоцитов к аутоантигенам. Такая связь имеет значение при постановке диагноза АИГ: наличие СКВ в анамнезе свидетельствует о нарушенной толерантности иммунитета, ассоциированной HLA-комплексом.

По литературным данным, часто один из вариантов начала АИГ наблюдается проявлением внепеченочных проявлений, лихорадкой, артралгией на протяжении нескольких лет и может ошибочно расцениваться в виде СКВ, ревматоидного артрита [1, 4, 6, 8]. Течение АИГ при ассоциации с СКВ характеризуется следующими особенностями: манифестация клинических проявлений АИГ с резким повышением лабораторных показателей проис-

ходит в более короткий промежуток времени. В нашем клиническом наблюдении это составило 8 месяцев. В течение данного периода у пациентки было отмечено ярко выраженная клиническая симптоматика печеночной энцефалопатии, молниеносно вившаяся на фоне лечения глюкокортикостероидами. По литературным данным, в большинстве случаев АИГ при отсутствии лечения цирроз формируется в течение трех лет, а прогноз более серьезнее, чем у больных с хроническим вирусным гепатитом [2, 4, 5]. У представленной пациентки при наличии патогенетической терапии цирроз сформировался менее чем за 1 год. Возможно, это связано с вариабельностью течения заболевания. связанной с особенностями антигенной гистосовместимости, ролью транскрипционного фактора, обозначаемого как аутоиммунный регулятор I типа, предрасполагающий к развитию АИГ.

Заключение. Приведенное клиническое наблюдение показывает течение АИГ на фоне СКВ, которое отличается быстрым прогрессированием с исходом в цирроз печени, ранней манифестацией клинической симптоматики, а также выраженным проявлением печеночной энцефалопатии. Для окончательного верифицирования АИГ I типа необходима биопсия печени с выявлением характерной морфологической картины АИГ - лобулярный гепатит с мостовидными или массивными некрозами, эмпериполез, гепатоцитарные розетки.

При наличии у пациента признаков поражения печени с нарушением толерантности иммунной системы рекомендуется исключать АИГ на раннем этапе. В диагностике АИГ первым признаком является повышение титров онкомаркера АФП, часто выявляемое при скрининге. Необходимо учитывать, что АИГ может протекать под маской других клинических признаков на протяжении нескольких лет и может ошибочно расцениваться в виде СКВ, ревматоидного артрита, что предполагает необходимость определения маркеров АИГ [1, 2, 3, 4, 7, 8].

При верификации АИГ высокой активности с положительными маркерами необходимо раннее начало патогенетической терапии, несмотря на отсутствие результатов морфологического анализа печени (биопсии). При этом следует учитывать риск развития печеночных осложнений в ответ на лечение глюкокортикостероидами, развития системной воспалительной

реакции. Альтернативным вариантом терапии могут быть применение генно-инженерных биологических препаратов и трансплантация печени. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость ранней диагностики для исключения АИГ у предрасположенных к заболеванию пациентов, своевременного и грамотного применения системной и топической иммуносупрессивной терапии и решения по показаниям применения альтернативной терапии по показаниям.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.]- М.: Медпресс- информ, 2016. – 176 с.

Ivashkin V.T. Algorithms for diagnosis and treatment in hepatology. Reference materials / V.T. Ivashkin, M.V. Maevskaya, M.S. Zharkova, I.N. Tikhonov, E.A. Fedosyina, Ch.S. Pavlov. - Moscow: Medpress-inform. – 2016. - 176 p.

2. Аутоиммунный гепатит: как избежать ошибки? / Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая, Л.Н. Гендриксон [и др.] // Доктор.Ру. - 2017. - № 2 (131). С. 15–21.

Autoimmune Hepatitis: How to Avoid Mistakes // Yu. G. Sandler, Ye. V. Vinnitskaya, L. N. Gendrikson [et al.]. - 2017. - № 2 (131). - P. 15–21.

3. Кравченко П.Н. Механизмы нарушения иммунологической толерантности / П.Н. Кравченко, Е.К. Олейник // Труды Карельского научного центра РАН - 2015. - №12. - С. 3-22.

Kravchenko P.N. Mechanisms of violation of immunological tolerance / P.N. Kravchenko, E.K. Oleinik // Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. - 2015. - №12. - P. 3-22. DOI:10.17076/eb230

4. Подымова С.Д. Решенные и нерешенные вопросы диагностики и лечения аутоиммунного гепатита / С.Д. Подымова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2017. - №8. (144) — С. 33-44

Podymova S.D. Solved and unsolved problems in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis / S.D. Podymova // Experimental and Clinical Gastroenterology - 2017. - №8. (144) - P. 33-44.

5. Славко Е.А. Клинико-лабораторные особенности течения аутоиммунного гепатита (АИГ) / Е.А. Славко, Н.В. Зубова, С. Серікболқызы // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 162-167

Slavko Y.A. Clinical-laboratory features of autoimmune hepatitis (AIG) /Y.A. Slavko, N.V. Zubova, S. Serikbolkyzy // Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty). – 2018. - No3 (189). – P.162-167.

- 6. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis / M.P. Manns, A.J. Czaja, J.D. Gorham [et al.] // Hepatology 2010. No 51(6) 2193-213. DOI: 10.1002/hep.23584. PMID: 20513004.
- 7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. N 4. P. 971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
- 8. Strassburg C.P. Autoimmune hepatitis in the elderly: what is the difference? / C.P. Strassburg, M.P. Manns // J Hepatol 2006. 45. P.480–482. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.07.008

М.А. Варламова, Х.А. Куртанов, Т.К. Давыдова, Н.И. Павлова, А.С. Петрова

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ОКУЛОФАРИНГЕАЛЬНОЙ МИОДИСТРО-ФИИ В УСТЬ-АЛДАНСКОМ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.32 УДК 616.8-0567

Изучались клинические и генетические особенности семьи с окулофарингеальной миодистрофией (ОФМД) для составления плана ведения подобных пациентов. Учитывая течение заболевания, характеризующееся неуклонным развитием симптоматики заболевания, которое ведет к снижению качества жизни, больным с ОФМД необходимо проводить курсы симптоматической терапии в условиях специализированного неврологического отделения, информировать население о путях передачи заболевания, о пренатальной диагностике и адекватных доступных вмешательствах, о поддерживающей помощи для снижения риска удушья и других осложнений ОФМД.

Ключевые слова: окулофарингеальная миодистрофия, аутосомно-доминантный тип наследования, ген *PABPN1*, прогрессирующая мышечная слабость, гипотрофии проксимальных отделов конечностей, дисфагия, дисфония, якуты.

The clinical and genetic characteristics of a family with oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) were studied in order to draw up a plan for management of such patients. Considering the course of the disease, characterized by the steady development of the disease, which leads to a decrease in the quality of life, patients with OPMD need to undergo courses of symptomatic therapy in a specialized neurological department, inform the population about the modes of transmission of the disease, prenatal diagnosis and adequate available interventions, about supportive care to reduce the risk of suffocation and other complications of OPMD.

Keywords: oculopharyngeal myodystrophy, autosomal dominant inheritance, PABPN1 gene, progressive muscle weakness, hypotrophy of the proximal extremities, dysphagia, dysphonia, Yakuts.

Введение. Сотрудниками ЯНЦ КМП совместно с НИИ медицинской генетики (г. Томск) в течение нескольких лет проводятся исследования ряда наследственных болезней нервной системы. На основании анализа итогов генетико-эпидемиологических исследований было выделено несколько наследственных болезней, имеющих высокую распространенность у якутов в сравнении с мировым народонаселением (на 100 000 населения): спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (46 случаев), миотоническая дистрофия (21,3), наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (14,9), окулофарингеальная мышечная дистрофия (12,6), спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди (15,3), атаксия Фридрейха (2,8), 3М-синдром (12,7 случая) [2].

Окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД) (ОМІМ 164300) это редкое прогрессирующее, наследственное, инвалидизирующее заболевание нервно-мышечной системы.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна – н.с., врач невролог Клиники ЯНЦ КМП, varlamova.m@yandex.ru. КУРТА-НОВ Харитон Алексеевич - к.м.н., гл.н.с.руковод. отдела, ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна - к.м.н., в.н.с., руковод.ЦНДЗ, ПАВ-ЛОВА Надежда Ивановна - к.б.н., в.н.с. ПЕТРОВА Анна Саввична - гл. врач ГБУ РС(Я) «Усть-Алданская ЦРБ им. Г.Г.Никифорова».

Самая высокая частота ОФМД встречается в популяциях с "эффектом основателя", таких как бухарские евреи 1:600 чел. (Израиль) [8] и франкоканадская популяция (г. Квебек, Канада) - 1:1000 чел. [12]. В Европе частота данного заболевания составляет 1:100000 [12], в Республике Саха (Якутия) - 12,5 на 100000 чел. и встречается преимущественно среди коренного якутского населения. На сегодняшний день во всей республике зарегистрировано более 47 семей (60 больных), наибольшее их количество (11 семей, 15 больных), отягощенных ОФМД, наблюдается в Усть-Алданском улусе (районе) [4]. Причиной болезни является мутация по типу экспансии тринуклеотидных GCN-повторов в гене *PABPN1*. Окулофарингеальная шечная дистрофия имеет аутосомнодоминантный тип наследования, но описаны случаи с рецессивным типом наследования [6, 10].

Заболевание поздно манифестирующее, дебют заболевания проявляется в 40-60 лет. Точный диагноз можно подтвердить только с помощью молекулярно-генетического метода исследования. Молекулярно-генетическая диагностика ОФМД (идентификация мутации (GCN)₁₄) стала применяться в Медико-генетической консультации Республики Саха (Якутия) в 2008 г. [1].

В клинической картине наблюдаются прогрессирующие гипотрофии и мышечная слабость в проксимальных отделах конечностей, двусторонний

птоз век, осиплость голоса и дисфагия. Возраст начала птоза век составляет в среднем 48 лет (26-65 лет), дисфагии - 50 лет (40-63 лет). По мере прогрессирования заболевания наблюдаются другие симптомы: атрофия и слабость языка (82%), атрофия и слабость проксимального отдела нижних конечностей (71), дисфония (67), офтальмоплегия (61), слабость мимической мускулатуры (43) и атрофия и слабость проксимального отдела верхних конечностей (38%). При этом было установлено, что чем раньше появлялся двусторонний птоз век и явления дисфагии (до 45 лет), тем раньше развивалась мышечная слабость в проксимальных отделах (до 60 лет), что приводило к более тяжелому течению заболевания. Доля таких случаев составила 5-10% [11, 12].

Летальный исход обычно наступает от дыхательной недостаточности, вследствие нарушения глотания, приводящего к аспирационной пневмонии, к легочным инфекциям и асфик-

Цель исследования - изучение клинических и генетических особенностей семьи с окулофарингеальной миодистрофией в Усть-Алданском улусе для составления плана ведения таких пашиентов.

Материалы и методы исследования. Материал был собран в ходе экспедиционного выезда научной экспедиции Якутского научного центра комплексных медицинских проблем

в Усть-Алданский улус РС (Я) (сёла Борогонцы, Сырдаах и Арылаах), по двустороннему соглашению между ЯНЦ КМП и администрацией указанных поселков, для осмотра населения с целью выявления новых случаев ОФМД и других наследственных заболеваний. Было собрано 102 образца биологического материала (крови), из которых 14 были взяты у членов семьи с отягощенной наследственностью по ОФМД. Образцы биологического материала помещены в коллекцию биоматериала ЯНЦ КМП.

В работе были использованы следующие методы исследования:

1. Генеалогический метод. Была изучена родословная семьи из Усть-Алданского улуса. В родословную вошли 5 поколений, всего во фрагменте родословной 64 чел. (рисунок). І, ІІ поколение — умершие родители, ІІІ поколение — больные и их сибсы, ІV — дети пробанда и сибсов пробанда, V — дети, не достигшие возраста начала заболевания. В І-ІV поколениях имеются больные ОФМД, всего 8. Пресимптоматические носители мутации из исследованных в ІV-V поколениях — 4 чел.

2. Молекулярно-генетический метод.

Всем участникам исследования проведена ДНК-диагностика предметного носительства мутации в гене *РАВРN1*. Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории наследственной патологии ОМГ ЯНЦ КМП. ДНК выделяли из 10 мл периферической крови стандартным методом с использованием протеиназы К и последующей фенольно-хло-

роформной экстракцией (Медицинские лабораторные технологии, 1999). Предварительно у всех обследуемых было получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое исследование.

3. Клинический метод исследования включал оценку соматического и неврологического статуса. Двое больных с ОФМД (пробанд и сибс) были осмотрены и исследованы молекулярно-генетическим методом в 2008 г. и осмотрены повторно во время экспедиционной поездки в 2018 г.

Результаты и обсуждение. Из 14 пациентов отягощенной семьи у 7 были обнаружены два аллеля: нормальный — 6-й и патологический — 10-й. Впервые найдена мутация в гене РАВРN1- экспансия GCN-повтора в гене РАВРN1 у 5 пациентов из одной семьи (генеалогическая схема на рисунке). У остальных 7 пациентов были обнаружены два нормальных аллеля — 6/6. Таким образом, из 14 членов одной семьи обнаружено 7 носителей мутантного гена с развитием клинической картины заболевания после 60 лет у 2 членов семьи (рисунок).

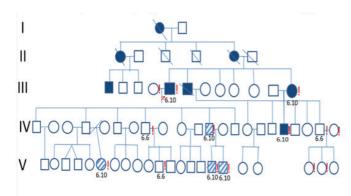
Остальные члены семьи находятся в доклинической стадии заболевания. У двоих больных (пробанд и сибс), осмотренных ранее, отмечалось прогрессирование симптомов в виде нарастания мышечной слабости и двигательных нарушений. В клинической картине заболевания у обоих пациентов наблюдается опущение (птоз) обеих век, затруднение глотания жидкой и твердой пищи, гнусавость голоса и гипотрофия (слабость) плечевых и бедренных мышц.

1) Пробанд Н., 1945 г. р. (III-5, рисунок). Впервые осмотрен в B03расте 62 года. В клинической картине заболевания: двусторонний птоз, дисфагия, наружная офтальмоплегия. дизартрия, слабость мимической мускулатуры, гипотрофии: плеча, под- и надключичных, подлопаточяголичных ных. мышц. В 72 года жалобы на затруднение при ходьбе, невозможность переступить маленький порог, само-

стоятельно встать с положения сидя. Считает себя больным с 46 лет, когда появилась быстрая утомляемость и стали опускаться верхние веки. После 50 лет появились поперхивание и гнусавость. В неврологическом статусе: больной высокого роста, астенического телосложения. Запахи различает. Острота зрения снижена за счет пресбиопии. Зрачки D=S, округлые. Левая глазная щель уже, веки закрывают верхнюю треть зрачка (оперирован по поводу птоза в 2008 г). Фотореакция снижена. Наружная офтальмоплегия. Нистагма нет. Тригеминальные точки при пальпации безболезненны. Жевательная мускулатура страдает. Запавшие височные ямки. Носогубная складка справа менее выражена. Надувает щеки и оскаливает зубы слабо. Острота слуха снижена с двух сторон, справа стоит слуховой аппарат. Глоточный рефлекс снижен, восприятие вкусовых ощущений не нарушено. Гнусавость, дисфагия. Мягкое нёбо при фонации малоподвижное. Поднимает плечи и поворачивает голову удовлетворительно. Девиация языка вправо, фибрилляций и атрофий нет. Симптом Маринеску-Радовича ++, D=S.

Не может поднять наверх руки и ноги, согнуть ноги в коленных суставах, самостоятельно с положения лежа и сидя не встает. Сила в кистях D=13кг, S=19 кг. В проксимальных отделах рук сила снижена до 3 баллов, в дистальных отделах до 4. в проксимальных отделах нижних конечностей до 2 баллов. Мышечный тонус диффузно снижен. Широкий межлопаточный промежуток. Гипотрофии подлопаточных и подключичных мышц, больше справа, гипотрофии двухглавых, трехглавых, ягодичных, четырехглавых мышц. Слабость iliopsoas с обеих сторон. Глубокие сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей снижены, без разницы сторон. Патологических знаков нет. ПНП выполняет удовлетворительно, КПП не выполняет из-за пареза. В позе Ромберга неустойчив. Походка утиная. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены.

2) Сибс пробанда Т., 1943 г.р. (III-12, рисунок). Впервые самостоятельно обратилась в медико-генетическую консультацию в 64 года. Считает себя больной с 51 года, когда появились жалобы на общую слабость, периодическое покашливание при глотании, гнусавость голоса, опущение верхних век присоединилось в течение 2 лет. В клинике в 2008 г.: птоз, наружная офтальмоплегия, дисфагия, гнусавость, малоразборчивая речь, слабость ми-



Фрагмент родословной семьи с ОФМД с результатами ДНКанализа на мутацию в гене *PABPN1*

Примечание. 6/6; 6/10 — результаты ДНК-анализа на мутацию в гене *PABPN1*; ! — лично обследованные пациенты; закрашенный квадрат — больной с ОФМД, пустой квадрат — клинически здоровый; заштрихованный квадрат — клинически здоровый носитель мутации в гене *PABPN1*. I, II поколение — умершие родители, III поколение — больные и их сибсы, IV — дети пробанда и сибсов пробанда, V — дети, не достигшие возраста начала заболевания.



мической мускулатуры, слабость подлопаточных мышц и нижних конечностей. Объективно в 2018 г.: общее состояние средней степени тяжести, выражено общее исхудание, астенична. Неврологический статус: гипомимия, дисфония. Почти полный птоз с двух сторон. Зрачки S>D, фотореакция ослаблена, парез отведения в обе стороны, парез взора вверх. Диплегия п. facialis. Мягкое нёбо неподвижно при фонации. Глоточный и нёбные рефлексы отсутствуют. Атрофий и фасцикуляций нет. Выраженная атрофия всех групп мышц туловища и конечностей. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей отсутствуют, коленные и ахилловы снижены. Тетрапарез преимущественно в проксимальных отделах конечностей. Самостоятельно не передвигается. Нарушений чувствительности нет. Координаторные пробы не выполняет из-за слабости в конечностях.

Неврологический осмотр в динамике пробанда и сибса семьи Н. показал, что у обоих пациентов имеется выраженное прогрессирование заболевания в виде нарастания двустороннего птоза, нарушения глотания, развития вялого тетрапареза. При этом пробанд передвигался с трудом, а у сибса был выраженный глубокий тетрапарез, в результате которого самостоятельно передвигаться он не мог. Оба пациента нуждались в паллиативной терапии и установке назогастрального зонда. У остальных членов семьи, осмотренных в экспедиционном выезде, симптомов ОФМД не было выявлено.

В клинической картине заболевания по мере прогрессирования симптомов, наибольшую опасность представляет дисфагия, которая приводит к аспирации пищи в дыхательные пути и как следствие - к развитию аспирационной пневмонии. Паллиативная неврология при ОФМД предусматривает зондовое питание или наложение стомы. Эффективного лечения на данный момент нет. Описаны методики рассечения перстнеглоточной мышцы для улучшения глотания, что не предотвращает аспирацию. Если птоз мешает зрению, используют специальные скотчевые наклейки на веки, проволочные держатели век, которые крепятся к оправе очков, либо, если нет выраженной слабости мимических мышц, прибегают к хирургическому лечению [3, 5].

Из анамнеза пациентов и их медицинских карт установлено, что оба пациента получали медикаментозное симптоматическое лечение по месту жительства 1 раз в год. Препараты

ввиду двигательных нарушений назначались для перорального применения, такие как карниэль 2,0 мг 2 раза длительно, цитофлавин, мильгамма, дибазол 5 мг 3 раза в день, нейромидин. Такой курс лечения является недостаточным для восстановительного лечения подобных пациентов, не говоря о паллиативной терапии. Больные не имеют возможности получать массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические электропроцедуры. Хотя адекватно назначенная терапия и не может излечить больного, она может улучшить качество его жизни и продлить жизнь.

Заключение. Учитывая течение заболевания ОФМД, характеризующееся неуклонным развитием симптоматики, ведущим к снижению качества жизни, для больных с ОФМД необходимо проводить 2 раза в год курсы симптоматической терапии в условиях специализированного неврологического отделения. Врачи должны консультировать пациентов, чего ожидать по мере прогрессирования ОФМД, а также обсуждать способы доступного вмешательства и поддерживающей помощи для снижения риска удушья и других осложнений ОФМД.

Такие консультации могут снизить эмоциональную нагрузку заболевания. Пациентам из отягощенных ОФМД семей, медицинским работникам, ответственным за ведение пациентов, как и всем людям с редкими заболеваниями, необходима достоверная, современная информация о заболевании. Для своевременной постановки диагноза необходимо проводить медикосанитарное просвещение населения и среди семей с отягощенной ОФМД наследственностью, соблюдая все правила биоэтики. Ранняя диагностика в отягощенных семьях позволит проводить пренатальную диагностику для снижения груза заболевания в популяции, а также проведение пресимптоматического лечения при носительстве патологического гена PABPN1. Трудность постановки диагноза связана с поздним началом заболевания (40-60 лет), особенно в семьях с невыявленной отягошенной наследственностью. Поэтому медикосанитарное просвещение населения играет важную роль для своевременной постановки диагноза. Кроме того, своевременная диагностика даст возможность ранней профориентации пациента. Выработать полезные привычки здорового образа жизни, ограничить тяжелый физический труд, вовремя получать все виды симптоматической

терапии, такие как коррекция птоза век с помощью блефаропластики, крикофарингеальная миотомия, которая улучшит дисфагию на ранних стадиях заболевания, а также хемоденервация ботулиническим токсином А в крикофарингеальную мышцу. На поздних стадиях оперативные методы лечения будут уже неэффективны. Необходимо продолжить сотрудничество с Усть-Алданским улусом для дальнейшей работы по медико-санитарному просвещению населения.

Литература

1. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические особенности у пациентов со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа и дентаторубропаллидолюисовой атрофией в Якутии / М.А. Варламова, П.С. Назарова, Е.А. Ильинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. -С. 7-10.

Clinical-genealogical and molecular-genetic features in patients with spinocerebelly ataxy 1 type and dentatorubropallidolidis atrophy in Yakutia/ M.A.Varlamova, P.S.Nazarova, E. A. Ilyinova [et al.] // Modern problems of science and education. - 2018. - No. 6. - P. 7-9.

2. Спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа: первые наблюдения в российской популяции / С.А. Клюшников, Д.А. Приходько, Н.Ю. Абрамычева [и др.] // Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы: всероссийск. науч.-практич. конф., посв. 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской акад. им. С.М. Кирова; под ред. И.В. Литвиненко. - СПб, 2016. - С.37-39.

Spinocerebellar ataxia type 17: first observations in the Russian population / S.A.Klyushnikov, D.A.Prikhodko, N.Yu. Abramycheva [et al]. // Degenerative and Vascular Diseases of the Nervous System: All-Russian Scientific and Practical Conference, dedicated to the 180th anniversary of teaching neurology at the Military Medical Academy. CM. Kirov; ed. By I.V. Litvinenko. - SPb, 2016.

- 3. A case of nocturnal frontal lobe epilepsy in a patient with spinocerebellar ataxia type 17/ M. Belluzzo, S. Musho-Ilbeh, F. Monti F. [et al.] // Seizure. -2012. - 21:805–806. doi: 10.1212/01. wnl.0000094123.09098.A0.
- 4. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TA-TA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? / R. Koide, S. Kobayashi, T. Shimohata [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 1999. -Vol. 8. - P. 2047-2053. DOI: 10.1093/hmg/8.11.2047.
- 5. A patient with 41 CAG repeats in SCA17 presenting with parkinsonism and chorea / H. Park, B.S. Jeon, J.H Shin [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. - 2016. - Vol. 22. - P. 106-107. doi: 10.1016 / j. parkreldis.2015.11.011.
- 6. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis / L. Schols, P. Bauer, T. Schmidt [et al.] // Lancet Neurol. – 2004. –Vol. 3- P. 291–304. DOI: 10.1016/ S1474-4422(04)00737-9
- 7. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation / A.C. Bruni, J. Takahashi-Fujigasaki, F. Maltecca [et al.] // Arch. Neurol. - 2004. Vol. - P. 1314-1320. DOI: 10.1001 / archneur.61.8.1314
 - 8. CAG repeat expansion in the TATA

- box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia / H. Fujigasaki, J.J. Martin, P.P. De Deyn [et al.] // Brain. 2001. Vol. 124. P. 1939-1947. DOI: 10.1093/brain/124.10.1939
- 9. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17) / A. Rolfs, A.H. Koeppen, I. Bauer [et al.] // Ann Neurol. 2003. Vol. 54. P. 367-375. DOI: 10.1002 / Aha.10676
- 10. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia / C. Zuhlke, Y. Hellenbroich, A. Dalski [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. 2001. Vol. P. 160–164. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200617.
- 11. Doherty K.M. Late onset ataxia: MSA-C or SCA 17? A gene penetrance dilemma / K.M.Doherty, T.T.Warner, A.J.Lees // Mov. Disord. -2014. Vol. 29. P. 36-38. doi: 10.1002/mds.25770.
- 12. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1 / F.A. Platonov, K. Tyryshkin, D.G. Tikhonov [et al.] // Neurogenetics. 2016. V.17(3). P.179-185. doi: 10.1007/s10048-016-0481-5.
- 13. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes / G. Stearin, H. Fujigasaki, A.S. Lebre [et al.] // Brain. 2003. Vol. 126. P. 1599-1603. DOI: 10.1093/brain/awg155
- 14. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17 / F. Maltecca, A. Filla, I. Castaldo [et al.] // Neurology. 2003.

- Vol. 61. P. 1441–1443. DOI: 10.1212/01. wnl.0000094123.09098.A0
- 15. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17 / F. Maltecca, A. Filla, I. Castaldo [et al.] // Neurology. 2003. –Vol. 61. P. 1441–1443. doi: 10.1212/01. wnl.0000094123.09098.A0.
- 16. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family / SA van de Schneider, BP. Warrenburg, TD. Hughes [et al.] // Neurology. 2006. Vol. 67. P. 1701–1703. DOI: 10.1212/01.wnl.0000242740.01273.00
- 17. SCA 17 phenotype with intermediate triplet repeat number / H. Herrema, T. Mikkelsen, A. Robin [et al.] // J. Neurol. Sci. 2014. –Vol. 345. P. 269–270. DOI: 10.1016/j. jns.2014.07.041
- 18. SCA17 homozygoté showing Huntington's disease-like phenotype / Y. Toyoshima, M. Yamada, O. Onodera [et al.] // Ann. Neurol. 2004. Vol. 55. P. 281–286. doi: 10.1002 / ana.10824.
- 19. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein / K. Nakamura, S.Y. Jeong, T. Uchihara [et al.] // Hum. Mol. Genet. 2001. –Vol. 10. P. 1441–1448. DOI: 10.1093/hmq/10.14.1441.
- 20. SCA 17 phenotype with intermediate triplet repeat number / H. Herrema, T. Mikkelsen, A. Robin [et al.] // J. Neurol. Sci. 2014. Vol. 345. P. 269–270. DOI: 10.1016/j. jns.2014.07.041.
- 21. Severe and rapidly progressing cognitive phenotype in a SCA17-family with only marginally expanded CAG/CAA repeats in the TATA-box binding protein gene: a case report / T.T. Nielsen,

- S. Mardosiene, A. Lokkegaard [et al.] // BMC Neurol. 2012. Vol. 12. P. 73. DOI: 10.1186/1471-2377-12-73
- 22. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients / C. Mariotti, D. Alpini, R. Fancellu [et al.] // J. Neurol. 2007. –Vol. 254. P. 1538–1546. DOI: 10.1007/s00415-007-0579-7
- 23. Spinocerebellar Ataxia Type 17 / Y. Toyoshima, O. Onodera, M. Yamada [et al.] // In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005 Mar 29 [updated 2019 Sep 12]. 1993-2020. PMID: 20301611.
- 24. The SCA17 phenotype can include features of MSA-C, PSP and cognitive impairment / I.S. Lin, R.M. Wu, G.J. Lee-Chen [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. 2007. –Vol. 13. P. 246–249. DOI: 10.1016/j.parkreldis.
- 25. Toyoshima Y, Takahashi H. Spinocerebellar Ataxia Type 17 (SCA17). Adv Exp Med Biol. 2018. –Vol. 1049. P. 219-231. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1 10. PMID: 29427105.
- 26. Trinucleotide repeat expansion in SCA17/ TBP in white patients with Huntington's disease-like phenotype / P. Bauer, F. Laccone, A. [et al.] // J. Med. Genet. 2004. —Vol. 41. P. 230—232. doi: 10.1136 / jmg.2003.015602
- 27. Wild E.J. Huntington's disease phenocopy syndromes / E.J. Wild, S.J. Tabrizi // Curr Opin Neurol. 2007. Vol. 20. P. 681–687. DOI: 10.1097 / BTO.0b013e3282f12074



Информационное письмо

Межрегиональная научно-практическая конференция в рамках XII Конгресса «Экология и здоровье человека на Севере»

«Профессор А.И. Иванов – выдающийся врач, деятель медицинской науки, высшего образования и спорта»,

посвященная 80-летию заслуженного врача Республики Саха (Якутия), отличника здравоохранения РС(Я), доктора медицинских наук, профессора, члена президиума Академии наук Республики Саха (Якутия), члена-корреспондента РАЕН, первого директора Якутского научного центра Российской академии медицинских наук и Правительства Республики Саха (Якутия), отличника физической культуры РС(Я), почетного гражданина Сунтарского улуса Иванова Алкивиада Исидоровича и 20-летию со дня основания ЯНЦ КМП

Глубокоуважаемые коллеги!

25 декабря 2021 г. исполнилось бы 80 лет первому директору Якутского научного центра Российской академии медицинских наук и Правительства Республики Саха (Якутия) (ныне ЯНЦ КМП), заслуженному врачу хирургу, профессору, доктору медицинских наук, знаменитому борцу-чемпиону, почетному гражданину Сунтарского улуса Иванову Алкивиаду Исидоровичу. Также в 2021 г. 20 лет со дня организации Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, который создан в 2001 г. на основании Постановления Президиума РАМН от 25.10.2000 г. и Указа Президента РС(Я) М.Е. Николаева от 30.03.2001г.

Приглашаем Вас принять участие в работе научно-практической конференции «Профессор А.И. Иванов выдающийся врач, деятель медицинской науки, высшего образования и спорта», которая состоится 17 ноября 2021 г. в г. Якутске. Формат проведения зависит от эпидемиологической ситуации (онлайн, очная конференция, очно-заочное участие).

Цель конференции – ознакомить участников конференции с историческими этапами развития ЯНЦ КМП и биографией его первого директора, профессора Иванова Алкивиада Исидоровича, обсудить наиболее актуальные проблемы и перспективы развития медицинской науки.

Место и время проведения: Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4, РБ №1-НЦМ, актовый зал КДЦ, 17 ноября 2021 года

Организационные формы научного мероприятия

Презентация книги-альбома о профессоре Иванове А.И., конференция, образовательные семинары, конкурс студенческих научных работ по секциям, предметная олимпиада по хирургии, публикации статей в ЯМЖ.

Варианты участия в конференции:

- устное выступление,
- стендовый доклад,
- публикация научных статей в ЯМЖ.

Информацию направлять в электронном виде в оргкомитет по адресу: noo_ynckmp@mail.ru, tata2504@yndex.ru

Председатель оргкомитета, директор ЯНЦ КМП, д-р мед. наук

А.Н. Романова

