3(75) `2021

YAKUT MEDICAL JOURNAL

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

YMJ

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

3(75) `2021

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Издаётся с 2003 г.
Периодичность 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

Подписной индекс: 78781
Цена свободная

Журнал включен:

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

в Российский индекс научного цитирования

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

в международную базу цитирования «Web of Science»

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

Адрес издательства, редакции:
677000, г. Якутск, Ярославского, 6/3,
тел./факс (4112) 31-9394,
e-mail: yscredactor@mail.ru
ymj-red@mail.ru,
сайт: ymj.mednauka.com

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова, Е.В. Пескова

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ СУБАРКТИЧЕСКОГО КЛИМАТА

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.01
УДК 613.1: 616.1: 616.2: 616.4: 616.8

Исследовали изменения уровня биохимических и общеклинических показателей (тиреотропный гормон, аполипопротеины, кортизол, серотонин, адреналин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов) у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата. Установленные изменения характеризуют негативные эффекты в виде напряжения тиреоидной функции, формирования воспалительного процесса, риска развития ранних сосудистых нарушений, ухудшения эндогенной вазомоторики в тканях миокарда и нейро-эндокринной регуляции.

Ключевые слова: неблагоприятные факторы субарктического климата, температура воздуха, влажность воздуха, скорость ветра, органы-мишени, негативные эффекты, биохимические и общеклинические показатели, детское население.

We studied changes in the level of biochemical and general clinical indicators (thyroid-stimulating hormone, apolipoproteins, cortisol, serotonin, adrenaline, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate) in children living under the adverse factors of the subarctic climate. These indicators prove the development of such negative effects as stress of thyroid function, the formation of an inflammatory process, the risk of early vascular disorders, the deterioration of endogenous vasomotor activity in myocardial tissues and neuro-endocrine regulation.

Keywords: adverse factors of the subarctic climate, air temperature, air humidity, wind speed, target organs, negative effects, biochemical and general clinical indicators, child population.

Введение. Климат является одним из приоритетных средообразующих факторов, определяющих комфортность проживания населения. Низкая температура, высокая относительная влажность воздуха и скорость ветра, резкие внутрисуточные перепады атмосферного давления, характерные для территорий с субарктическим климатом, могут оказывать как прямое, так и опосредованное длительное неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека [3-5]. Известно, что данное воздействие способствует нарушению регуляторных механизмов гомеостаза, развитию дезадаптивных реакций, повышению скорости окислительно-восстановительных процессов, напряжению механизмов иммуно-гормональной регуляции, кровообращения, бронхолегочной системы и, как следствие, формированию повышенной хронической заболеваемости населения, проживающего в суровых условиях воздействия экстремальных климатических факторов [3-5, 9]. Учёт региональных особенностей субарктических климатических условий, влияющих на формирование повышенной заболеваемости, особенно детского населения как наиболее чувствительной субпопуляции к воздействию внешнесредовых факторов, диктует необходимость углубленного изучения изменения уровня показателей, отражающих негативные эффекты со стороны органов-мишеней.

В связи с этим **целью** настоящего исследования является изучение биохимических и общеклинических показателей негативных эффектов у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата. Установленные биомаркеры негативных эффектов могут быть использованы для совершенствования системы мониторинга состояния здоровья населения и разработки эффективных мер профилактики неинфекционных заболеваний, ассоциированных с воздействием неблагоприятных (экстремальных) факторов субарктического климата.

Материалы и методы исследования. Объектом изучения явилось состояние здоровья детей, проживающих на территории с воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата. Территория сравнения характеризуется резко континентальным климатом, отличающимся от территории наблюдения более мягкими климатическими условиями, а именно, положительными многолетними температурами, слабым ветром, коротким теплым летом. Территории наблюдения и сравнения наиболее сопоставимы по численности населения, социально-экономическим показателям, по минимальному или, практически, отсутствию химического загрязнения атмосферного воздуха.

Общие сведения о климатических факторах (температура и относительная влажность воздуха, скорость ветра, атмосферное давление) получены по данным метеорологических наблюдений в период с 01.01.2016 г. по 31.12.2018 г., предоставленным Федеральной службой по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды исследуемых территорий, открытых источников общедоступной климатогеографической информации. В качестве сценария экспозиции климатических факторов принято их комплексное воздействие на протяжении 11 мес. в год в течение 70 лет, за исключением ежегодного отпуска за пределами территории проживания. Наиболее эффективным и информативным показателем, отражающим комплексное воздействие трех кли-

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – акад. РАН, д.м.н., проф., научн. руковод., znv@fcrisk.ru, orcid.org/0000-0003-2356-1145, **ЗЕМЛЯНОВА Марина Александровна** – д.м.н., гл.н.с., зав. отделом, orcid.org/0000-0002-8013-9613, **КОЛЬДИБЕКОВА Юлия Вячеславовна** – к.б.н., с.н.с., зав. лаб., orcid.org/0000-0002-3924-4526, **ПЕСКОВА Екатерина Владимировна** – м.н.с., orcid.org/0000-0002-8050-3059.

матических факторов (температура и влажность воздуха, скорость ветра), является нормальная эквивалентно-эффективная температура (НЭЭТ). Расчет НЭЭТ произведен по формулам A. Missenard [16] и И.В. Бутьевой [1]. В качестве комфортных и субкомфортных приняты значения НЭЭТ в пределах от 12 до 24°С [2]. Расчёт экспозиции атмосферного давления выполнен по величине суточных перепадов атмосферного давления в диапазонах 0-3 гПа, 3,1-6 и 6,1-17 гПа по сезонам года, представляющей собой разницу между средними значениями атмосферного давления за сутки между последующими днями. Оценка экспозиции климатических факторов выполнена специалистами отдела анализа риска (зав. отделом к.м.н. Лир Д.Н.).

Обследовано 218 детей в возрасте 4-7 лет, проживающих на территории с субарктическим климатом (группа наблюдения). Группу сравнения составили 109 детей, подвергающихся воздействию более мягких климатических факторов. Обследование детей выполнено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 г.) и одобрено в установленном порядке Комитетом по биомедицинской этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» с обязательным получением информированного добровольного согласия законного представителя. Проведенные исследования не ущемляли прав, не подвергали опасности благополучия субъектов исследования и не причиняли вреда их здоровью.

Лабораторные исследования включали биохимические и общеклинические показатели, отражающие возможные негативные эффекты со стороны органов-мишеней: уровень эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) крови, содержание аполипопротеинов А1 (Аро А1) и В100 (Аро-В) с определением их соотношения, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4), кортизола в сыворотке крови, катехоламинов (адреналин, дофамин, норадреналин, серотонин) в плазме крови. Оценку полученных значений показателей у детей группы наблюдения выполняли относительно показателей в группе сравнения. Результаты проведенных исследований представлены в виде среднего значения ($\overline{X}$), ошибки среднего (SEM) и межквартильного размаха (Q_{25}-Q_{75}).

Анализ информации о заболеваниях детей проведен по результатам комплексного объективного врачебного осмотра, удовлетворяющего критериям Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) с выявлением количества случаев заболевания на момент обследования. Врачебное обследование выполнено специалистами выездной бригады отдела гигиены детей и подростков (зав. отделом к.м.н. Валина С.Л.). Для выделения приоритетных заболеваний со стороны критических органов и систем использовали критерии: уровень заболеваемости в группе наблюдения, достоверно отличающийся от уровня заболеваемости в группе сравнения ($p \le 0,05$). Для установления связи между частотой заболевания (по данным фонда обязательного медицинского страхования) и воздействием комплекса климатических факторов проводили параметризацию зависимостей с использованием метода линейного регрессионного анализа по формуле:

$$y = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4 + b_5 \cdot x_5, \quad (1)$$

где y – заболеваемость детского населения, сл./1000, x – показатель, характеризующий уровень климатического фактора воздействия, °С, или гПа, b_0 – параметр свободного члена модели; параметры, характеризующие действие: b_1 – НЭЭТ, b_2 – атмосферного давления, b_3 – перепадов НЭЭТ, b_4 – перепадов атмосферного давления, b_5 – различия в заболеваемости детского населения между территориями наблюдения и сравнения за счет других факторов.

Моделирование причинно-следственных связей выполнено специалистами отдела математического моделирования систем и процессов (зав. отделом к.т.н. Кирьянов Д.А.). Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Statistica 10 с применением непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки значимости различий использовали p – критерий ($\le 0,05$) [2].

Результаты и обсуждение. Оценка экспозиции показала, что дети, проживающие на территории наблюдения, подвергаются более выраженному действию неблагоприятных факторов субарктического климата (снижение до 4,3 раза индексов НЭЭТ и повышение до 2,4 раза суточных перепадов атмосферного давления с большей амплитудой) относительно территории сравнения.

В условиях воздействия экспозиции изучаемых факторов у детей группы наблюдения отмечалось статистически значимое повышение до 1,7 раза уровня лейкоцитов и СОЭ крови относительно показателей у детей группы сравнения (табл. 1), что может свидетельствовать о развитии воспалительной реакции со стороны органов и систем-мишеней, в первую очередь бронхолегочной системы. Влияние воспаления на органы бронхолегочной системы характеризуется повреждением и нарушением целостности слизистой бронхов, толщины альвеолярно-капиллярной мембраны, выделением медиаторов воспаления и при дальнейшем прогрессировании процесса – развитием морфо-функциональных изменений респираторных отделов легких [7, 11].

У детей группы наблюдения выявлено напряжение тиреоидной функции, о чем свидетельствует повышение в 1,4 раза уровня ТТГ в сыворотке крови относительно аналогичного показателя в группе сравнения ($p=0,0001$). Согласно данным аннотируемых научных источников, в условиях воздействия низких температур атмосферного воздуха, особенно их перепадов, наблюдается повышение уровня тиреоидных гормонов в крови, обеспечивающих переносимость сниженных температур за счет роста потребления кислорода и увеличения теплопродукции [4, 6]. При этом длительное напряжение тиреоидной функции может приводить к нарушению расслабления желудочков, появлению суправентрикулярных аритмий, росту артериального давления и дальнейшему каскаду патологических процессов, приводящих, в конечном итоге, к сосудистым нарушениям и прогнозированию, в дальнейшем, сердечной недостаточности [15].

Оценка показателей, характеризующих риск раннего развития сосудистых нарушений, у детей группы наблюдения относительно группы сравнения, свидетельствует о снижении в 1,2 раза Аро А1 и повышении до 1,3 раза уровня Аро-В и Аро-В/АроА1 в сыворотке крови ($p=0,0001$). Выявленные изменения в уровнях липопротеинов сопоставимы с результатами исследований ряда авторов о развитии нарушений со стороны сосудистого русла у детей, следствием чего может являться развитие атеросклеротических изменений в более старшей возрастной категории (моложе трудоспособного

Таблица 1

Среднее значение, ошибка среднего, межквартильный размах изучаемых показателей в группах обследованных детей

Показатель	Группа наблюдения (n=218)		Группа сравнения (n=109)		Значимость различий p≤0,05
	X̄±SEM	Q_{25}-Q_{75}	X̄±SEM	Q_{25}-Q_{75}	
Кровь					
Эритроциты, 10^{12}/дм^3	4,71±0,06	4,5-4,9	4,41±0,07	4,2-4,6	0,0001
Гемоглобин, г/дм^3	132,87±1,72	127-139	132,71±1,63	128-137	0,900
Лейкоциты, 10^9/дм^3	6,68±0,35	5,3-7,7	5,85±0,38	4,6-6,8	0,0001
СОЭ, мм/ч	7,53±0,65	5-10	4,35±0,38	3-5	0,0001
Сыворотка крови					
ТТГ, мкМЕ/см^3	3,45±0,22	2,2-4,3	2,43±0,23	1,6-2,9	0,0001
Т4 свободный, пмоль/дм^3	12,37±0,29	10,92-13,62	13,76±0,32	12,71-14,73	0,0001
Apo-B/ApoA1, г/дм^3	0,57±0,027	0,5-0,62	0,45±0,035	0,32-0,53	0,0001
Apo A1, г/дм^3	1,42±0,03	1,35-1,50	1,69±0,09	1,35-2,02	0,0001
Apo-B, г/дм^3	0,82±0,03	0,72-0,89	0,72±0,04	0,63-0,76	0,0001
Кортизол, нмоль/см^3	241,59±18,71	160,5-318,9	281,85±31,89	178,6-362,4	0,040
Плазма крови					
Адреналин, пг/см^3	79,49±2,01	74,3-84,6	69,55±3,97	59,8-78,4	0,0001
Дофамин, пг/см^3	58,44±2,9	50,7-65,9	59,35±3,91	52,4-66,8	0,710
Норадреналин, пг/см^3	383,99±19,29	328,4-422,7	384,23±24,22	341,8-455,0	0,990
Серотонин, нг/см^3	99,18±13,57	66,5-133,1	250,06±29,05	188,4-290,9	0,0001

возраста) при сохраняющемся воздействии низких температур [5].

Известно, что все этапы развития атеросклероза от ранней эндотелиальной дисфункции до образования атеросклеротических бляшек способны вызывать гипоксию миокарда, продукции провоспалительных цитокинов, вызывающих местную аритмогенную активность, в механизме которой принимает участие нарушение симпатоадреналовой регуляции [10]. В этой связи обращает на себя внимание изменение уровня ряда гормонов и нейромедиаторов, отражающих дисрегуляцию симпато-адреналовой системы. Так, у детей группы наблюдения относительно группы сравнения установлено снижение содержания кортизола (в 1,2 раза) и серотонина (в 2,5 раза) (p=0,0001-0,040), при повышенном уровне адреналина в крови (p=0,0001). Низкий уровень кортизола коррелирует с нарушениями центральной регуляции продукции кортикотропин-релизинг фактора, которая осуществляется лимбическими структурами мозга, связанными с продукцией нейротрансмиттеров, в том числе серотонина [12]. Дисбаланс между секрецией катехоламинов и серотонина в крови при действии неблагоприятных климатических факторов является, вероятно, одним из проявлений нарушения защитно-приспособительной реакции организма. Это способствует снижению резистентности к гипертермии, гипоксии, а также ухудшению эндогенной вазомоторики в тканях миокарда и нарушению метаболизма кардиомиоцитов [6, 13]. В свою очередь дисбаланс нейромедиаторов оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на активность гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы [8].

Установленные изменения показателей, характеризующие негативные эффекты со стороны органов дыхания, эндокринной, нервной и системы кровообращения подтверждаются повышенной частотой встре-

Таблица 2

Сравнительный анализ структуры заболеваемости детей исследуемых групп, %

Класс болезней/ Нозология (МКБ-10)	Частота встречаемости заболевания,%		Значимость различий в группах (p≤0,05)
	Группа наблюдения (n=218)	Группа сравнения (n=109)	
Заболевания органов дыхания (J00-J99), в том числе:	59,2	44,9	0,010
- гипертрофия небных миндалин (J35.1)	24,8	14,7	0,024
Болезни кровообращения (I00-I99), в том числе:	18,8	5,5	0,0001
- кардиомиопатия неуточненная (R01.0)	5,9	0,0	0,010
- синдром слабости синусового узла (I49.5)	10,1	1,8	0,007
Болезни эндокринной системы (E00-E920), в том числе:	53,7	44,95	0,033
- болезни щитовидной железы неуточненные (E07)	5,9	0,0	0,010
Функциональные расстройства ЦНС и ВНС, в том числе: - синдром вегетативных дисфункций (G90.8); - астено-невротический синдром (G93.8)	11,9	4,6	0,031

чаемости болезней перечисленных систем-мишеней. Так, у детей группы наблюдения относительно сравниваемой группы установлена повышенная частота встречаемости болезней системы кровообращения (в виде синдрома слабости синусового узла) до 5,6 раза (p=0,0001-0,007), нервной системы (функциональных расстройств) до 2,6 раза (p=0,031), органов дыхания (гипертрофии миндалин) до 1,7 раза (p=0,010-0,024), эндокринной системы (болезни щитовидной железы неуточненные) до 1,2 раза (p=0,033) (табл. 2).

Обращает на себя внимание установленная частота болезней щитовидной железы неуточненных (5,9 %) и кардиомиопатии у детей в группе наблюдения при отсутствии данных диагнозов в группе сравнения (p=0,010). Полученные данные по структуре заболеваемости обследуемых детей корреспондируются с результатами отечественных и зарубежных исследований, свидетельствующих о влиянии неблагоприятных климатических условий на формирование заболеваемости болезней органов дыхания, нейро-эндокринной системы и органов кровообращения [3, 7, 9, 14, 17, 18].

Установленные тенденции коррелируют с повышенным в 1,2-2,9 раза уровнем первичной заболеваемости детского населения территории наблюдения (по данным обращаемости за медицинской помощью населением за анализируемый период) по классу болезней эндокринной, нервной и системы кровообращения. При этом анализ связи между частотой заболевания и комплексом воздействующих неблагоприятных климатических факторов позволил установить прямые достоверные зависимости повышения вероятности развития заболеваний от комплексного воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата, в том числе: нервной системы в виде функциональных расстройств (R^2=0,12-0,80; 6,71≤b_0≥114,99; -0,001≤b_1≥-0,09; 0,01≤b_2≥-0,15; 0,006≤b_4≥=0,08; 1,31≤b_5≥2,29; p=0,0001), эндокринной системы (R^2=0,32; b_0=37,58; b_2=-0,048; b_4=0,17; b_5=2,22; p=0,0001) и системы кровообращения в виде нарушения сердечной проводимости и ритма (R^2=0,35; b_0=-4,24; b_2=0,008; b_4=0,09; b_5=2,65; p=0,0001).

Заключение. В условиях воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата у детей 4-7 лет установлены изменения уровня биохимических и общеклинических показателей, характеризующие развитие негативных эффектов в виде напряжения тиреоидной функции, формирования воспалительного процесса, риска развития ранних сосудистых нарушений, ухудшения эндогенной вазомоторики в тканях миокарда и нейро-эндокринной регуляции. Выявленные негативные эффекты со стороны органов-мишеней подтверждаются повышенной в 1,2-5,6 раза частотой функциональных расстройств нервной, эндокринной систем и системы кровообращения, которая может быть обусловлена комплексным воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата. Установленные показатели негативных эффектов целесообразно использовать для мониторинга состояния здоровья и повышения эффективности разработки медико-профилактических мероприятий для детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных (экстремальных) факторов субарктического климата.

Литература

1. Бутьева И.В. Методические вопросы интегрального анализа медико-климатических условий / И.В. Бутьева, Т.Г. Шейнова // Комплексные биоклиматические исследования. – 1988. – С. 97-108.

But'eva I.V. Methodological issues of integral analysis of medico-climatic conditions //Complex bioclimatic research. 1988: 97-108. (in Russ.).

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика; 1998. – 459 с.

Glantz S. Primer of biostatistics. Moscow; 1998. 459 p. (in Russ.)

3.Григорьева Е.А. Климатическая дискомфортность Дальнего Востока России и заболеваемость населения / Е.А. Григорьева // Региональные проблемы. – 2018. – № 21(2). – С. 105–112.

Grigorieva E.A. Climatic discomfort and morbidity at the Russian Far East. Regional problems. 2018; 21(2): 105–112. (in Russ.).

4. Губина А.Е. Сезонные изменения показателей иммунной и эндокринной систем спортсменов в природно-климатических условиях Среднего Приобья / А.Е. Губина, Ан.П. Койносов // Экология человека. – 2018. – № 2. – С. 31–36.

Gubina A.E, Koynosov An.P. Seasonal Changes in Indicators of the Immune and the Endocrine Sustems of Athletes in the Natural and Climatic Conditions of the Middle Ob Region. Human Ecology. 2018; 2: 31-36. (in Russ.).

5. Климатогеографические особенности Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и их влияние на здоровье населения / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, И.В. Лапенко [и др.] // Вестник угроведения. – 2014. – № 3(18). – С. 166-174.

Korchina T.Ya., Korchin V.I., Lapenko I.V. [et al.]. Climatic and geographical features of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra and their impact on public health. Bulletin of Ugric studies. 2014; 3(18): 166-174. (in Russ.).

6. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р.В. Кубасов // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – P. 102-109.

Koubassov R.V. Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 102–109. (in Russ.).

7. Луговая Е.А. Оценка коэффициента напряжения адаптационных резервов организма при хроническом воздействии факторов Севера / Е.А. Луговая, И.В. Аверьянова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – P. 101–109.

Lugovaya E.A., Aver'yanova I.V. Assessing tension coefficient of body adaptation reserves under chronic exposure to factors existing in polar regions. Health Risk Analysis. 2020; 2: 101–109. (in Russ.).. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.11.eng

8. Лычкова А.Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы / А.Э.Лычкова // Вестник РАМН. – 2013. – № 6. – С. 49-55.

Lychkova A.E. Nervous Regulation of Thyroid Function. Vestnik RAMN. 2013; 6: 49-55. (in Russ.).

9. Ревич Б.А. Климатические изменения как новый фактор риска для здоровья населения российского севера / Б.А. Ревич // Экология человека. – 2009. – № 6. – P. 11-16.

Revitch B.A. Climatic changes as new risk factor for population health in Russian North. Human Ecology. 2009; 6: 11-16. (in Russ.).]

10. Ярославская Е.И. Коронарный атеросклероз и нарушения ритма сердца / Е.И. Ярославская, К.В. Аксенова //Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 34(2). – С. 21–25.

Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V. Coronary Atherosclerosis and Cardiac Arrhythmias. The Siberian Medical Journal. 2019; 34(2): 21–25. (in Russ.). DOI: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-21-25

11. AltitudeOmics: effect of reduced barometric pressure on detection of intrapulmonary shunt, pulmonary gas exchange efficiency, and total pulmonary resistance / F.A. Petrassi, J.T. Davis, K.M. Beasley [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2018. – № 124(5). – P. 1363–1376. DOI:10.1152/japplphysiol.00474.2017

12. Ehlert U. High and low unstimulated salivary cortisol levels correspond to different symptoms of functional disorders / U. Ehlert, U.M. Nater, A. J. Böhmelt // Psychosom. Res. – 2005. – № 59(1). – P. 7–10. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2005.03.005

13. Eiden L.E. Neuropeptide-Catecholamine Interactions in Stress / L.E. Eiden // A New Era of Catecholamines in the Laboratory and Clinic. USA, Elsevier Inc. – 2013. – № 68. – P. 399–404. DOI: 10.1016/B978-0-12-411512-5.00018-X

14. Identification of weather variables sensitive to dysentery in disease-affected county of China // J. Liu, X. Wu, C. Li [et al.] // Science of The Total Environment. – 2017. – № 575. – P. 956–962. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.153.

15. Kaminski G. The Influence of Subclinical Hyperthyroidism on Blood Pressure / G. Kaminski, K. Makowski, D. Michałkiewicz [et al.] // Heart Rate Variability, and Prevalence of Arrhythmias. Thyroid. – 2012. – № 22(5). – P. 454–460. DOI:10.1089/thy.2010.0333

16. Missenard A.L. 'Homme et le climat. – Paris. – 1937. – 186 pp.

17. Seasonal variations in cardiovascular disease / S. Stewart, A.K. Keates, A. Redfern, J.J.V. McMurray // Nature Reviews Cardiology. – 2017. – № 14. – P. 654–664. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.76.

18. Shiue I. Physically equivalent temperature and mental and behavioural disorders in Germany in 2009-2011 / I. Shiue, D.R. Perkins, N.J. Bearman // Ment. Health. – 2016. – № 25(2). – P. 148–153. DOI: 10.3109/09638237.2015.1101431.

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Г. Говорова, Н.А. Шнайдер, Е.Э. Вайман, Р.Ф. Насырова

АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНАХ *DRD3* И *LINGO1* С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.02

УДК 616-009.2

Изучена ассоциация однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* с развитием лекарственных (леводопа-индуцированных) дискинезий (ЛД) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Полученные результаты пилотного исследования свидетельствуют об отсутствии предиктивной роли носительства ОНВ rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* в развитии ЛД у пациентов с БП, проживающих в Республике Саха (Якутия). Однако авторы не исключают влияния небольшого объема выборки на результаты проведенного ассоциативного генетического исследования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, двигательные расстройства, леводопа, нежелательная реакция, лекарственные дискинезии, фармакогенетика, персонализированная медицина, однонуклеотидный вариант, *DRD3*, *LINGO1*.

The association of SNV rs6280 of the *DRD3* gene and rs9652490 of the *LINGO1* gene with the development of drug (levodopa-induced) dyskinesia (LD) in patients with Parkinson's disease (PD) was studied. The obtained results of the pilot study indicate the absence of a predictive role of the carriage of SNV rs6280 of the *DRD3* gene and rs9652490 of the *LINGO1* gene on the development of LD in PD patients living in the Republic of Sakha (Yakutia). However, the authors do not exclude the influence of a small sample size on outcomes of the associative genetic study.

Keywords: Parkinson disease, movement disorders, levodopa, adverse reaction, drug dyskinesia, pharmacogenetics, personalized medicine, single nucleotide variant, *DRD3, LINGO1.*

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – одно из распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире [1, 24]. Одним из эффективных лекарственных препаратов в фармакотерапии БП до сих пор остаются препараты леводопы [5, 19, 24], обладающие такими преимуществами, как высокая эффективность на всех стадиях болезни, низкая частота нежелательных реакций (НР), доступность. Однако длительный прием данной группы препаратов ассоциирован с развитием лекарственных (леводопа-индуцированных) дискинезий (ЛД), которые представляют собой хореиформные гиперкинезы, возникающие вследствие чрезмерной стимуляции дофаминовых рецепторов [4, 14]. В основе развития ЛД лежит, главным образом, продолжающаяся гибель нигростриарных нейронов с утратой их «буферной емкости» [3]. Примерно треть пациентов на пятый год болезни уже имеют ЛД, их доля может достичь 100% к 10-му году болезни [16].

Установлено, что ЛД могут быть сопряжены с носительством определенных однонуклеотидных вариантов (ОНВ) кандидатных генов, продукты которых участвуют в метаболизме леводопы. Так, носительство аллеля *A* ОНВ rs4680 гена *COMT* (кодирует фермент катехоламинтрансферазу), гомозиготного генотипа *AA* ОНВ rs1799836 (*A644G*) гена *MAO-B* (кодирует фермент моноамиоксидазу типа В), аллеля *T* ОНВ rs393795 *(653+4065C>A)* гена *SLC6A3* (кодирует транспортер дофамина – DAT1, который осуществляет активный обратный захват дофамина из синапсов), экспансии повтора *CA*$_n$*-STR* гена *DRD2* (кодирует дофаминовый рецептор подтипа D_2), а также другие ОНВ активно изучающихся в последние годы кандидатных генов были ассоциированы с более ранним развитием ЛД у пациентов с БП [7, 9, 12, 22, 27]. В то же время ограничено количество исследований предиктивной роли носительства ОНВ в генах *DRD3* и *LINGO1* в развитии ЛД.

Ген *DRD3* кодирует подтип D_3 дофаминовых рецепторов, который относится к одному из пяти дофаминовых рецепторов человека и по своей фармакологии и сигнальной системе отличается от рецепторов подтипов D_1 и D_2. Рецепторы подтипа D_3 расположены как в пресинаптических мембранах нервных клеток (ауторецептор), так и в постсинаптических мембранах. Большое количество D3-рецепторов обнаруживается в лимбической системе мозга, которая связана с когнитивными, эмоциональными и эндокринными функциями. Носительство ОНВ гена *DRD3* может оказывать влияние на формирование терапевтического ответа на противопаркинсонические и антипсихотические препараты, развитие НР и способствует развитию алкогольной, никотиновой и героиновой зависимости [11, 30].

Ген *LINGO1* кодирует лейцин-богатый повтор и иммуноглобулин-по-

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, tappakhov@gmail.com; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, tata2504@yandex.ru; **ГОВОРОВА Татьяна Гаврильевна** – к.м.н., зав. лаб. Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова, govorovatatyana@mail.ru; **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., в.н.с. Центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург, в.н.с. Центра коллективного пользования Молекулярные и клеточные технологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, naschnaider@yandex.ru; **ВАЙМАН Елена Эдуардовна** – невролог, м.н.с. Центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, vaimanelenadoc@gmail.com; **НАСЫРОВА Регина Фаритовна** – д.м.н., гл.н.с, руковод. отделения Центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, reginaf@bekhterev.ru

добный домен, содержащий белок 1, также известный как *LINGO1*. Этот белок принадлежит к семейству белков, которые играют ключевую роль в биологии центральной нервной системы (ЦНС). LINGO1 является функциональным компонентом рецептора Nogo (ингибитор роста нейритов), также известного как рецептор ретикулона 4. Белок *LINGO1* экспрессируется преимущественно в ЦНС, включая нейроны и олигодендроциты, и участвует в регуляции нервного апоптоза, ингибируя активность эволюционно-консервативную серин-треонин-киназу 3 типа (WNK3). Области головного мозга, идентифицированные как высокоэкспрессирующие транскрипты Lingo-1, также в значительной степени вовлечены в развитие различных психоневрологических расстройств, включая БП, а также лекарственно-индуцированных НР со стороны ЦНС [6, 23].

Цель исследования **–** изучение ассоциации ОНВ rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* с развитием ЛД у пациентов с БП.

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились пациенты с БП, наблюдающиеся в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (г. Якутск). Протокол исследования одобрен на заседании локального комитета по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (Протокол от 9 ноября 2016 г. № 43).

В исследование были включены 47 неродственных пациентов с БП, которые проходили тщательный анамнестический и клинический отбор с использованием критериев включения и невключения.

Критерии включения:

1) клинически достоверный диагноз БП согласно критериям MDS [15];

2) возможность прохождения полного объема исследований согласно протоколу исследования;

3) согласие пациента на генетический анализ.

Критерии невключения:

1) случаи вторичного и третичного паркинсонизма;

2) невыполнение полного объема протокола исследования;

3) отказ пациента или законного представителя от генетического исследования;

4) неиспользование противопаркинсонических препаратов.

Средний возраст пациентов составил 69,0 ± 7,67 года, медиана возраста – 69,0 [64,0; 75,0] лет. Из 47 пациентов с БП мужчин 21 чел. (44,7%), женщин – 26 чел. (55,3%). Среди наблюдаемых пациентов 29 чел. (61,7%) были представителями якутской этнической группы, 18 чел. (38,3%) – русской этнической группы. Преобладали пациенты со смешанной формой БП (72,3%), на долю акинетико-ригидной и дрожательной форм болезни приходилось по 14,9 и 12,8% пациентов соответственно. Средняя продолжительность БП составила 5,94 ± 4,09 лет, медиана продолжительности болезни – 5,0 [3,0; 9,0] лет. Усредненная стадия БП по шкале Хен-Яра составила 2,78 ± 0,87, медиана – 3,0 [2,0; 3,0].

Из образцов крови всех включенных в исследование пациентов выделена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) с использованием готового набора «ДНК-сорб-В». Генотипирование проведено на амплификаторе Real-Time CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием готового набора реагентов «ТестГен» (Россия). Программа амплификации включала первую денатурацию при температуре 95°C в течение 2 мин, далее 40 циклов при температуре 94°C в течение 10 с и при температуре 60, 62 и 58ºC в течение 20 с, измерение сигнала флуоресценции проводилось на втором этапе. В табл. 1 представлена нуклеотидная последовательность прямого и обратного праймеров исследованных ОНВ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics, version 25 (StatSoft, USA). Описательная статистика приведена в виде медианы и 25-го и 75-го квантилей (Me [Q25; Q75]). Анализ данных для двух независимых групп проведен с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для анализа номинальных данных применялись четырехпольные таблицы сопряженности с использованием $\chi 2$ критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Соотношение частоты генотипов и аллельных вариантов ОНВ изучаемых кандидатных генов проверялось на соответствие закону Харди-Вайнберга. Частота генотипов и аллелей каждого ОНВ рассчитывалась в % от общего их количества, принятого за 100 %, с вычислением относительных шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Критический уровень статистической значимости для двух групп определен при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из наблюдаемых нами 47 пациентов с БП у 7 чел. (14,9%) выявлены ЛД. Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациентов с ЛД и без таковых представлен в табл. 2.

Согласно табл. 2, пациенты с БП обеих групп (с и без ЛД) не отличались по возрасту, полу и этнической принадлежности, стадии заболевания, немоторным симптомам и степени когнитивных нарушений. В то же время обращает внимание более продолжительное течение заболевания у пациентов с ЛД, хотя и не достигнут статистически значимый уровень ($p > 0,05$). Кроме того, в данной группе пациентов выявлено частое развитие моторных флуктуаций. Справедливо, что ЛД были тесно взаимосвязаны со стажем леводопа-терапии и более высокой эквивалентной дневной дозой леводопы.

Далее мы проанализировали ассоциацию носительства аллелей и генотипов изучаемых ОНВ генов *DRD3* и *LINGO1* с ЛД при БП (табл. 3). Однако предиктивной роли этих ОНВ в риске развития ЛД у пациентов (якутов и русских) с БП, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), не найдено.

Ген *DRD3* локализован на 3-й хромосоме (локус 3q13.3) [10]. ОНВ rs6280

Таблица 1

Нуклеотидная последовательность праймеров генов *DRD3* и *LINGO1*

Однонуклеотидный вариант, ген, хромосомная локализация	Нуклеотидная последовательность праймеров
rs6280*,* ген *DRD3,* 3q13.31	Прямой: GTAGGAGAGGGCATAGTAG Обратный: CTGTCTCCTCACAGGAAG
rs9652490, ген *LINGO1,* 15q24.3	Прямой: AGGAGAAGAAAAGAGGTG Обратный: GGAGAATAGGAAGGAGAC

Таблица 2

Клинико-анамнестическое сравнение пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от наличия или отсутствия лекарственных дискинезий

Параметр	БП – ЛИД	БП + ЛИД	p-уровень
Возраст, лет	69,0 [64,0; 75,8]	68,0 [62,0; 75,0]	0,473
Мужчины / женщины, абс.	20 / 20	1 / 6	0,112
Якуты / русские, абс.	25 / 15	4 / 3	0,55
Продолжительность болезни, лет	4,5 [2,0; 7,75]	6,0 [5,0; 12,0]	0,065
Стадия болезни по шкале Хен-Яра	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,567
Количество НМС по NMSQuest	10,5 [5,25; 13,75]	7,0 [4,0; 9,0]	0,119
MoCA, балл	22,5 [16,0; 25,75]	24,0 [17,0; 27,0]	0,6
MMSE, балл	27,5 [23,25; 30,0]	29,0 [24,0; 30,0]	0,465
FAB, балл	17,0 [11,25; 18,0]	17,0 [13,0; 18,0]	0,654
3 часть UPDRS, балл	46,5 [29,25; 56,0]	27,0 [24,0; 53,0]	0,22
Моторные флюктуации, %	17,5	57,1	0,04
Прием препаратов леводопы, %	82,5	100	0,57
Стаж леводопа-терапии, лет	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,007
LEDD, мг/сут	675,0 [500,0; 787,5]	1150,0 [862,0; 1187,0]	< 0,001

Примечание. БП – ЛИД – пациенты с БП без лекарственных дискинезий; БП + ЛИД – пациенты с БП с лекарственными дискинезиями; НМС – немоторные симптомы; NMSQuest – шкала оценки немоторных симптомов (non-motor symptoms questionnaire); MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment); MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination); FAB – батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery); UPDRS – унифицированная шкала оценки тяжести болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale); LEDD – дневная эквивалентная доза леводопы (levodopa equivalent daily dose).

Таблица 3

Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов *DRD3* и *LINGO1* с лекарственными дискинезиями, индуцированными препаратами леводопы, при болезни Паркинсона, абс. (%)

Генотип	БП – ЛИД	БП + ЛИД	χ^2	p	ОШ (95 % ДИ)
Однонуклеотидный вариант rs6280 гена *DRD3*					
Ser/Ser	3 (7,5)	1 (14,3)	1,86	0,394	2,06 (0,18–23,2)
Ser/Gly	8 (20)	0			Н/Д
Gly/Gly	29 (72,5)	6 (85,7)			2,28 (0,24–21,1)
Однонуклеотидный вариант rs9652490 гена *LINGO1*					
GG	9 (22,5)	1 (14,3)	0,243	0,886	0,57 (0,06–5,41)
AG	21 (52,5)	4 (57,1)			1,2 (0,24–6,1)
AA	10 (25)	2 (28,6)			1,2 (0,2–7,18)

гена *DRD3* представляет собой замену аллеля *C*, кодирующего серин, на аллель *T*, кодирующий глицин. В результате замены серина (Ser) на глицин (Gly) в белке дофаминового рецептора подтипа D_3 снижается его сродство к дофамину, отмечается ослабление его функции, вследствие чего пациенты с гомозиготным фенотипом Gly/Gly нуждаются в большей дозе агонистов дофаминовых рецепторов [9]. J.Y. Lee и соавт. обнаружили ассоциацию носительства гомозиготного генотипа *TT* данного ОНВ с развитием двухфазных ЛД (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,4–6,5) [13]. Аналогичные результаты были получены у пациентов с БП из Италии (ОШ 4,9; 95% ДИ 2,0–12,2) [25].

Ген *LINGO1* расположен на хромосоме 15q24 и кодирует трансмембранный гликопротеин ЦНС, который играет роль в структурной пластичности и выживаемости дофаминергических нейронов [18, 29]. В настоящее время установлено, что мутации и ОНВ в гене *LINGO1* связаны с развитием эссенциального тремора [2, 20, 31]. Что касается БП, то результаты неоднозначные. В исследовании Vilarino-Guell C. и коллег с охватом 426 чел. с БП сообщалось о повышении риска заболевания при носительстве гомозиготного генотипа *AA* ОНВ rs9652490 [20]. Напротив, группа ученых из Китая под руководством Xing Zuo в результате генотипирования 425 пациентов с БП не выявили влияния ОНВ в данном гене на развитие заболевания [26]. Аналогичный результат получил Yih-Ru Wu с коллегами, изучив влияние данного ОНВ на 649 пациентах с БП из Тайваня и Сингапура [17]. В 2020 г. вышла публикация Ting Gao и соавт., в которой авторы также сообщают об отсутствии влияния ОНВ rs9652490 на развитие БП [8]. В то же время мы не обнаружили исследований о влиянии ОНВ в гене *LINGO1* на развитие ЛД у пациентов с БП.

В ходе нашего анализа мы не обнаружили статистически значимого влияния как ОНВ rs6280 гена *DRD3,* так и ОНВ rs9652490 гена *LINGO1* на развитие ЛД у пациентов с БП якутской и русской этнической групп.

Одним из значимых ограничений нашего исследования является малая выборка, что позволяет отнести данное исследование в категорию пилотных. Несмотря на это, справедливо утверждать, что длительный стаж леводопа-терапии и высокая суточная доза леводопы статистически значимо связаны с развитием ЛД ($p < 0,05$). Следовательно, отсутствие взаимосвязи развития ЛД при БП с носительством аллелей и генотипов изучаемых ОНВ кандидатных генов *DRD3* и *LINGO1* следует принять как истинно-отрицательный результат.

Заключение. Полученные результаты пилотного исследования свидетельствуют об отсутствии предиктивной роли носительства аллелей и генотипов ОНВ rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* на развитие ЛД у пациентов с БП, проживающих в Республике Саха (Якутия). Дальнейшие исследования в этом направлении, вероятно, не будут иметь успеха, однако необходимо увеличение объема выборки.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации МК-2254.2020.7 «Фармакогенетический подход к профилактике осложнений противопаркинсонической терапии».

Литература

1. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, Д.В. Артемьев, Е.В. Бриль [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – Т. 102, №1. – С. 45-51.

Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment / O.S. Levin, D.V. Artemiev, E.V. Bril [et al.] // Practical medicine. – 2017. – T. 102, No. 1. – P. 45-51.

2. Иллариошкин С.Н. Дрожательные гиперкинезы / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская. – М.: Изд. дом "Атмосфера", 2011. – 360 с.

Illarioshkin S.N. Trembling hyperkinesis / S.N. Illarioshkin, I.A. Ivanova-Smolenskaya. - Moscow: Publishing House "Atmosphere". – 2011. – 360 p.

3. Иллариошкин С.Н. Производные амантадина в лечении болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2016. – №3. – С. 14-19.

Illarioshkin S.N. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease / S.N. Illarioshkin // Nervous diseases. – 2016. – No. 3. – P. 14-19.

4. Левин О.С. Леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – №3. – С. 15-25.

Levin O.S. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: possibilities of prevention and therapy / O.S. Levin // Modern therapy in psychiatry and neurology. – 2015. – No. 3. – P. 15-25.

5. Титова Н.В. Леводопа: история продолжается / Н.В. Титова, Е.А. Катунина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – №9. – С. 93-99.

Titova N.V. Levodopa: the story continues / N.V. Titova, E.A. Katunina // S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2014. – No. 9. – P. 93-99.

6. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств / Н.А. Шнайдер, Е.Э. Вайман, Н.Г. Незнанов НГ [и др.]. – СПБ.: Издательство "Деан", 2021. - 288 с.

Pharmacogenetics of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders / N.A. Shnayder, E.E. Vayman, N.G. Neznanov NG [et al]. - St. Petersburg: "Dean" publishing house, 2021. - 288 p.

7. Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона / А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Г. Говорова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – №12(1). – С. 87-92.

Pharmacogenetics of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease / A.A. Tappakhov, T.E. Popova, T.G. Govorova [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. - 2020. - No. 12 (1). - P. 87-92. DOI: 10.14412 / 2074-2711-2020-1-87-92] DOI:10.14412/2074-2711-2020-1-87-92

8. Assessment of three essential tremor genetic loci in sporadic Parkinson's disease in Eastern China / T. Gao, J. Wu, R. Zheng [et al]. // CNS Neurosci Ther. – 2020. – Vol. 26(4). – P. 448-452. DOI:10.1111/cns.13272

9. Association of the DRD2 CAn-STR and DRD3 Ser9Gly polymorphisms with Parkinson's disease and response to dopamine agonists / S. Xu, J. Liu, X. Yang [et al.] // J Neurol Sci. – 2017. – Vol. 372. – P. 433-438. DOI:10.1016/j.jns.2016.08.005

10. Beaulieu J. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors / J. Beaulieu, R. Gainetdinov // Pharmacol Rev. – 2011. – Vol. 63(1). – P. 182-217. DOI:10.1124/pr.110.002642

11. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-Induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients / E.E. Vaiman, N.A. Shnayder, M.A. Novitsky [et al.] // Biomedicines. – 2021. - Vol. 9. - P. 879. DOI:10.3390/biomedicines9080879

12. Catechol-O-methyltransferase Val158Met and the risk of dyskinesias in Parkinson's disease / L. De Lau, D. Verbaan, J. Marinus [et al] // Mov Disord. – 2012. – Vol. 27(1). – P. 132-135. DOI:10.1002/mds.23805

13. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease / J.Y. Lee, J. Cho, E.K. Lee [et al.] // Mov Disord. – 2011. – Vol. 26(1). – P. 73-79. DOI:10.1002/mds.23400

14. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions / R. Heumann, R. Moratalla, M. Herrero [et al.] // J Neurochem. – 2014. – Vol. 130(4). – P. 472-489. DOI:10.1111/jnc.12751

15. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease / A. Berardelli, G.K. Wenning, A. Antonini [et al.] // Eur J Neurol. – 2013. – Vol. 20. – P. 16-34. DOI:10.1111/ene.12022

16. Encarnacion E V. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Etiology, impact on quality of life, and treatments / E.V. Encarnacion, R.A. Hauser // Eur Neurol. – 2008. – Vol. 60(2). – P. 57-66. DOI:10.1159/000131893

17. Genetic analysis of "leucine-rich repeat (LRR) and immunoglobulin (Ig) domain-containing, Nogo receptor-interacting protein-1 (LINGO1)" in two independent Chinese parkinson's disease populations / Y-R. Wu, E-K. Tan, C-M. Chen [et al]. // Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet. – 2011. – Vol. 156(1). – P. 99-103. DOI:10.1002/ajmg.b.31124

18. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models / H. Inoue, L. Lin, X. Lee [et al.] // Proc Natl Acad Sci. – 2007. – Vol. 104(36). – P. 14430-14435. DOI:10.1073/pnas.0700901104

19. Lewitt P.A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics / P.A. Lewitt // Mov Disord. – 2015. – Vol. 30(1). – P. 64-72. DOI:10.1002/mds.26082

20. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease / C. Vilariño-Güell, C. Wider, O.A. Ross [et al.] // Neurogenetics. – 2010. – Vol. 11(4). – P. 401-408. DOI:10.1007/s10048-010-0241-x

21. LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease / C. Vilariño-Güell, O.A. Ross, C. Wider [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2010. – Vol. 16(2). – P. 109-111. DOI:10.1016/j.parkreldis.2009.08.006

22. MAO-B and COMT Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease / T. Sampaio, E. dos Santos, G. de Lima [et al.] // J Clin Pharmacol. – 2018. – Vol. 58(7). – P. 920-926. DOI:10.1002/jcph.1096

23. Neznanov N.G. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders / N.G. Neznanov // Pers Psychiatry Neurol. – 2021. - Vol. 1(1). - P. 1-2.

24. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy / J.A. Obeso, M. Stamelou, C.G. Goetz [et al.] // Mov Disord. – 2017. – Vol. 32(9). – P. 1264-1310. DOI:10.1002/mds.27115

25. Polymorphisms of dopamine receptor genes and risk of L-dopa–induced dyskinesia in Parkinson's disease / C. Comi, M. Ferrari, F. Marino [et al.] // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18(2). – P. 1-8. DOI:10.3390/ijms18020242

26. Screening for two SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor or sporadic Parkinson's disease in Chinese population / X. Zuo, H. Jiang, J. Guo [et al.] // Neurosci Lett. – 2010. – Vol. 481(2). – P. 69-72. DOI:10.1016/j.neulet.2010.06.041

27. Sequence variants in SLC6A3, DRD2, and BDNF genes and time to levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease / N. Kaplan, A. Vituri, A. Korczyn [et al.] // J Mol Neurosci. – 2014. – Vol. 53(2). – P. 183-188. DOI:10.1007/s12031-014-0276-9

28. Tambasco N. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments / N. Tambasco, M. Romoli, P. Calabresi // Curr Neuropharmacol. – 2017. – Vol. 16(8). – P. 1239-1252. DOI:10.2174/1570159x15666170510143821

29. Tan E-K. Linking LINGO1 to essential tremor / E-K. Tan // Eur J Hum Genet. – 2010. – Vol. 18(7). – P. 739-740. DOI:10.1038/ejhg.2010.25

30. Vaiman E.E. Pharmacogenetics of chlorpromazine and its role in the development of antipsychotic-induced parkinsonism / E.E. Vaiman, M.A. Novitsky, R.F. Nasyrova // Pers Psychiatry Neurol. – 2021. - Vol. 1(1). - P. 11-17. DOI:10.52667/2712-9179-2021-1-1-11-17

31. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor / H. Stefansson, S. Steinberg, H. Petursson [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41(3). – P. 277-279. DOI:10.1038/ng.299

Ж.-Ф. Маньяваль, С.С. Находкин, Н.А. Барашков, А.Б. Гурьева, П.С. Дьячковская, Д.А. Николаева, В.И. Тимофеев, О.А. Мельничук, Э. Крюбези, С.А. Федорова, А.Н. Алексеев

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.03

УДК 619:616

СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗООНОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЯКУТИИ

В статье анализируются результаты трех исследований по сероэпидемиологии различных зоонозов, проведенных с 2007 по 2018 г. в арктической (Верхоянский район) и субарктической зонах Республики Саха (Якутия) (в Вилюйском районе и затем в Центральной Якутии). Первым открытием было выявление иммуноферментных маркеров боррелиоза (болезни Лайма), как в Вилюйском, так и в Верхоянском районах. Затем в Верхоянском районе был обнаружен значимый уровень серологических маркеров Ку-лихорадки. Серопревалентность токсокароза и трихинеллеза была достаточно низкой во всех трех исследованных районах. Эпидемиологический статус эхинококкозов, как альвеолярных, так и кистозных, должен быть выяснен в ходе дальнейших исследований по этиологии этих зоонозов, достаточно высокие показатели серопозитивности требуют в дальнейшем проведения дополнительных клинико-эпидемиологических исследований этих паразитарных инфекций в Якутии.

Ключевые слова: зоонозы, боррелиоз, токсокароз, трихинеллез, эхинококкоз, Ку-лихорадка, сероэпидемиология, Якутия.

The article analyzes the outcomes of three field surveys concerning the seroepidemiology of various zoonoses in the Sakha Republic (Yakutia). These studies were carried out from 2007 to 2018 in Artic (Verkhoyansk area) and subarctic (Vilyuysk area then Central Yakutia) regions. The first major finding was the presence of Lyme borreliosis in both Vilyuysk and Verkhoyansk areas. Then an elevated incidence rate of Q fever was revealed in the Verkhoyansk area. The seroprevalence of toxocariasis and food-borne trichinellosis was remarkably low in the three surveyed places. Finally, the epidemiological status of echinococcoses, alveolar and cystic must be clarified in the course of further research on the etiology of these zoonoses, rather high seropositivity rates require further clinical and epidemiological studies of these parasitic infections in Yakutia.

Keywords: zoonoses, borreliosis, toxocariasis, trichinosis, echinococcosis, Q fever, seroepidemiology, Yakutia.

Введение. «Единое здоровье» (One Health) - это международная инициатива, направленная на *«укрепление здоровья и благополучия людей за счет предотвращения рисков и смягчения последствий кризисных ситуаций, возникающих при взаимодействии людей, животных и окружающей среды».* Согласно инициативе One Health [1], современная концепция «Единого здоровья» включает взаимодействие между людьми, животными, растениями, паразитами, микробами и химическими загрязнителями в наземных, водных и морских экосистемах [2]. Разнообразие и многогранность экологических и культурных факторов должны быть учтены в таком подходе. Контакт с домашними животными, а также с дикой природой [3-4], считается серьезным источником болезней [5], а зоонозы представляют растущую угрозу для здоровья человека [6]. Поэтому результаты любого исследования зоонозов следует анализировать в соответствии с принципами «Единого здоровья» [7].

Растущая повсеместно потребность в ресурсах ведет к усилению антропогенного воздействия на окружающую среду, что вызывает изменения, которые особенно заметны в арктических и субарктических регионах. Это воздействие может быть локальным, например, последствия лесозаготовок, добычи полезных ископаемых, нефти и газа, или глобальным - под влиянием изменения климата. «Учитывая, что потепление в Арктике происходит примерно в два раза быстрее, чем в других местах планеты, и существует вероятность, что летом в Арктике не будет льда, что сейчас представляется неизбежным, ученые опасаются, что начнется распространение зоонозов, угрожающее коренным народам и дикой природе региона» [8].

Республика Саха (Якутия) в Восточной Сибири является субъектом Российской Федерации. Площадь республики составляет 3 083 523 км^2, из которых примерно 1/3 расположена выше 60° с. ш., поэтому она относится к субарктическим или арктическим регионам. В 2004 г. с целью изучения населения Восточной Сибири была создана исследовательская группа «Саха-Французская археологическая экспедиция в Восточной Сибири», объединяющая ученых Университета Тулузы им. Поля Сабатье (Франция), Французского национального центра научных исследований (Париж) и Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (Якутск, Россия). Впоследствии область исследований была расширена и охватила разнообразие современного населения Якутии и экологию человека. В частности, большой интерес представляли исследования по зоонозам у якутов, поскольку образ жизни якутов по-прежнему предполагает тесное взаимодействие между людьми и животными [9,10]. Более того, учитывая географическое положение Якутии, изменение климата может повлиять на пространственно-временное распре-

МАНЬЯВАЛЬ Жан-Франсуа – проф. Университета Тулузы им. П. Сабатье (Франция), jean-francois.magnaval@univ-tlse3.fr; **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП; в.н.с. ИЕН СВФУ; **ГУРЬЕВА Алла Борисовна** – д.м.н, доцент МИ СВФУ; **ДЬЯЧКОВСКАЯ Парасковья Семеновна** – к.м.н., МИ СВФУ; **НИКОЛАЕВА Дария Александровна** – PhD, ассоциирован. исследователь, Научный центр культурной истории современных обществ (CHCSC), Институт Культурных и Международных Исследований (IECI); **ТИМОФЕЕВ Владимир Иннокентьевич** – врач-невропатолог ЦРБ Вилюйского района, Президиум Общественнного экологического комитета «Вилюй»; **МЕЛЬНИЧУК Ольга Алексеевна** – д.фил.н., директор ИЗФиР СВФУ; **КРЮБЕЗИ Эрик** – руковод. лаб. AMIS UMR5288, Университет Тулузы им. П.Сабатье; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., зав. НИЛ ИЕН СВФУ; с.н.с. ЯНЦ КМП; **АЛЕКСЕЕВ Анатолий Николаевич** – д.ист.н., проф., науч. руковод. ИГИиПМНС СО РАН.

деление инфекционных агентов зоонозов, а также их хозяев и переносчиков (если они есть) [11].

Материалы и методы исследования. Нами были проведены три исследования по эпидемиологии зоонозов в субарктической и арктической зонах Якутии: в 2007 [12], в 2012 [13] и в 2018 гг. [14]. Первое исследование было проведено в 2007 г. в г.Вилюйске, который расположен на северо-западе Республики Саха (63°45' с. ш., 121°27' в. д.; высота над уровнем моря – 105 м; население – 10 529 чел.). Второе – на севере республики в Верхоянском районе: в селах Суордах (66°40' с. ш., 131°46'16" в. д.; высота над уровнем моря – 216 м; население – 325 чел.) и Томтор (67°12'17" с. ш., 132°8'10" в.д.; высота над уровнем моря – 177 м; население – 282 чел.). Третье было проведено в 2018 г. в трех населенных пунктах Центральной Якутии: с. Маралай Чурапчинского района (61°59' с.ш. 131°55' в.д., население - 837 жителей), с. Павловск Мегино-Кангаласского (61°52 с.ш., 129°53' в.д., население - 2091 чел.) и в пос. Борогонцы Усть-Алданского районов (62° 40' с.ш., 131°08' в.д., население - 5222 жителя).

Учитывая технические ограничения, связанные с отдаленностью исследуемых районов, все исследования основывались только на серологии, т.е. на обнаружении в сыворотке крови антител против различных бактериальных, паразитарных или вирусных агентов зоонозов (таблица). При отборе добровольцев был проведен клинический осмотр, включающий следующие исследования: сбор анамнеза и выявление индивидуальных факторов риска изменения здоровья, аускультация, перкуссия, пальпация, измерения артериального давления. Кроме того, проведено анкетирование добровольцев, которым были заданы вопросы о демографических, профессиональных и экологических характеристиках, а также о пищевых привычках. Для серологического анализа были взяты образцы крови 90 практически здоровых взрослых добровольцев в Вилюйске, 77 – в Суордахе и Томторе и 90 – в Центральной Якутии. Для обследований в Вилюйске и Верхоянске иммунодиагностика бактериальных и паразитарных заболеваний была выполнена в отделении паразитологии и микологии клиники Университета Тулузы, а вирусных заболеваний – в Национальном центре по арбовирусам во французском Марселе. Что касается исследования в Центральной Якутии, серодиагностика трех обследованных гельминтозов была проведена в Научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии Института естественных наук Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова в Якутске. Серологический анализ проводился твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) с использованием стандартных наборов фирмы «DRG diagnostics» (Germany) на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X5 («PerkinElmer»). Лабораторные процедуры были подробно описаны в соответствующих статьях [12-14].

Результаты и обсуждение. Показатели серопревалентности обследованных зоонозов приведены в таблице. Мы не обнаружили какой-либо значимой взаимосвязи между записанными личными или экологическими характеристиками и частотой (Ку-лихорадка) или распространенностью (другие заболевания) исследуемых зоонозов. Также не было выявлено существенных различий (согласно $\chi 2$ или точному критерию Фишера) в распределении положительных результатов между обследованными районами.

Серопревалентность частично (токсоплазмоз) или полностью (альвеолярный (АЭ) или кистозный (КЭ) эхинококкоз, цистицеркоз, токсокароз) почвенных зоонозов (сапрозоонозов) оказалась заметно низкой в Якутии (таблица). Это наблюдение было особенно неожиданным для КЭ (1,9%) и токсокароза (1,9%), учитывая высокую степень инфицированности *Echinococcus sp.* или *Toxocara canis* у якутских собак [15]. На очень низкий уровень передачи исследованных сапрозоонозов, несомненно, положительно повлияло сильное давление, оказываемое сибирской средой.

Климатические условия в обследованных районах представляют собой очень низкие температуры (ниже -55°C) в зимний период, примерно 320 морозных дней в году и среднегодовую температуру от -10°C в Вилюйске до -15°C в Верхоянском районе. В таком суровом климате яйца гельминтов или ооцисты *Toxoplasma gondii* быстро погибают. Однако к эхинококкозам это объяснение применимо только частично, поскольку яйца *Echinococcus sp.*, которые распространяются во влажной почве, очень устойчивы к температурам до -30°C [16]. Другая причина может заключаться в генетическом разнообразии *Echinococcus sp.* в России. Недавнее исследование показало, что преобладающим видом в Якутии, где в животноводстве в основном разводят крупный рогатый скот или лошадей, является *E. canadensis*, генотипы G6, G8 и G10 [17]. В промежуточном хозяине человеке этот вид вызывает преимущественно легочные кисты [18], которые менее детектируются серологически, чем поражение печени.

Серопревалентность различных зоонозов в Якутии

Инфекционный агент	Заболевание	Вилюйск, 2007 N=90		Верхоянский р-н, 2012 N=77		Центральная Якутия, 2018 N=90	
		%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Бактерии *Borrelia burgdorferi* s,l,	Боррелиоз (болезнь Лайма)	3,3	0,7 – 9,4	10,4	1,4 – 12,8	нт	
Coxiella burnetii	Ку-лихорадка	нт		2,6	0,3 – 9,1	нт	
Паразиты *E. granulosus*	Кистозный эхинококкоз	0	0,0 – 4,0	0	0,0 – 4,8	4,4	1,2 –11,0
E. multilocularis	Альвеолярный эхинококкоз	0	0,0 – 4,0	1,3	0,0 – 7,0	нт	
Taenia solium	Цистицеркоз	нт		0	0,0 – 4,8	нт	
Toxocara spp	Токсокароз	4,4	1,2 – 11,0	0	0,0 – 4,8	1,1	0,0 – 6,0
Toxoplasma gondii	Токсоплазмоз	8,8	3,9 – 16,8	5,2	1,4 – 12,8	нт	
Trichinella spp	Трихинеллез	4,4	1,2 – 11,0	0	0,0 – 4,8	2,2	0,3 – 7,8
Вирусы	Клещевой энцефалит	3,3	0,7 – 9,4	0	0,0 – 4,8	нт	

Примечание. % – серопревалентность, ДИ – доверительный интервал, нт – не тестирован.

Интересно, что аналогичные низкие показатели заболеваемости или серопревалентности сапрозоонозов были обнаружены в арктической или субарктической зоне Канады. Например, только 108 случаев кистозного эхинококкоза было зарегистрировано в период с 2001 по 2005 г. для всей страны [19]. Что касается токсокароза, то его серопревалентность колеблется от 0 до 10% в популяциях индейцев Кри в субарктическом районе залива Джеймс [20].

В Якутии серопревалентность трихинеллеза оказалась очень низкой (2,3%) независимо от района обследования (2,3%). Пищевой путь через употребление мяса от различных домашних или диких плотоядных, или всеядных млекопитающих является основным путем заражения этим зоонозным гельминтозом. Инфицирование людей часто происходит при употреблении мяса бурого медведя (*Ursus arctos collaris*) или белого медведя (*Ursus maritimus*), на долю которых приходилось 60,2% случаев вспышек, зарегистрированных в период между 1998 и 2002 гг. [21]. Потребление свинины было вторым основным фактором риска, за которым следовало мясо барсука (*Meles leucurus sibiricus*). В трех вышеупомянутых опросах данные анкет о пищевых привычках добровольцев показали, что мясо свинины или медведя всегда использовалось хорошо приготовленным, что, безусловно, значительно снижает риск заражения. Более того, в сельских районах Якутии люди неделями хранят дичь или мясо домашних животных вне дома в кладовых, которые не менее 8 мес. в году подвергаются воздействию низких температур. В Восточной Сибири преобладающим видом трихинелл является *T. nativa* [22]. Внутри мышц личинки *T. nativa* легко выживают при температурах от 0 до 20°С, но при более низких температурах время выживания быстро сокращается [23]. Поэтому традиционная привычка хранения мяса в холоде могла обеспечить естественную дезинфекцию.

Может ли продолжающееся глобальное потепление уменьшить этот дезинфицирующий эффект сурового сибирского климата – большой вопрос. На севере Канады инуиты стали страдать от эпидемий *Clostridium botulinum*, так как летние температуры поднялись выше чем на 4°С, что делает их традиционные методы ферментации или копчения для сохранения мяса или рыбы менее эффективными [17]. Хотя в период с 1955 по 2000 г. среднегодовая температура в Якутии повысилась на 1,1°С [3], вероятность снижения эффективности традиционной глубокой заморозки вне жилища представляется низкой, по крайней мере в ближайшем будущем.

Результаты серологических исследований клещевых зоонозов оказались более неожиданными. Было обнаружено, что маркеры боррелиоза (болезни Лайма) присутствуют в Вилюйске (3,3%) и, что более удивительно, в Верхоянском районе (10,4%). Антитела к вирусному агенту клещевого энцефалита были обнаружены в рамках вилюйских обследований, но не были обнаружены в верхоянском исследовании. Присутствие маркеров боррелиоза в этих районах привлекло наше внимание, поскольку Северо-Восточная и Арктическая Сибирь считались свободными от этого зооноза [26]. Тем не менее предыдущее исследование, которое проводилось в сельской местности вокруг Вилюйска в 2006 г., показало, что уровень серопозитивности составляет 19,5% [27].

Эти результаты могут указывать на наличие клещей в субарктической и арктической зонах Якутии. Эти переносчики, вероятно, принадлежат к морозостойким видам *Ixodes persulcatus*. Поскольку в международной литературе не было информации об эпидемиологии клещевых зоонозов в Якутии, сделать окончательные выводы по нашим исследованиям пока невозможно.

Исследования по эпидемиологии Ку-лихорадки были проведены только в Верхоянском районе. Предпосылкой стала давняя традиция разведения скота у якутов, даже в субарктической зоне. Ку-лихорадка – это бактериальный зооноз, передача которого происходит либо непосредственно от человека к человеку воздушным путем, либо косвенно в результате контакта с молоком, мочой, калом, вагинальной слизью или спермой инфицированных животных [28]. Неудивительно, что в Верхоянском районе мы обнаружили значимый уровень заболеваемости этим бактериальным зоонозом (2,6%). Хотя ретроспективный анализ был невозможен, учитывая отсутствие какой-либо информации об истории заболеваемости инфекцией *Coxiella burnettii* в Якутии [29], вероятнее всего, Ку-лихорадка в этом районе не является новым зоонозом, скорее всего, его передача происходила регулярно.

Заключение. Что касается боррелиоза, не представляется возможным сделать окончательный вывод, что наличие зоонозов, передающихся клещами, в субарктической и особенно арктической зонах Якутии – это «недавно возникшее явление» или, скорее, «недавно выявленное», из-за отсутствия предыдущих исследований в этих районах. Если первая гипотеза будет в будущем подтверждена, то объяснение распространения клещей-переносчиков за пределы их нынешнего, более южного, ареала глобальным изменением климата останется верным. В любом случае, наряду с Ку-лихорадкой боррелиоз может представлять серьезную угрозу здоровью людей, живущих в субарктической или арктической зонах Якутии.

Среди исследованных зоонозов токсокароз, по-видимому, не представляет серьезной угрозы для здоровья населения в Республике Саха. Для альвеолярного или кистозного эхинококкоза результаты наших работ должны быть подтверждены исследованиями, сочетающими серологический анализ и ультразвуковую эхографию человека – промежуточного хозяина [30]. Соответствующие компоненты АЭ или КЭ должны быть выявлены путем проверки с помощью компьютерной томографии каждого субъекта, обнаружившего положительный результат с помощью ультразвуковой эхографии, и с помощью вестерн-блоттинга для подтверждения положительных результатов ELISA [31]. Эти исследования в дальнейшем также должны будут проводиться одновременно и на собаках – окончательных хозяевах. Поиск ДНК *E. granulosus* в кале может дать важную информацию для оценки путей передачи. Кроме того, должны быть проведены исследования ДНК-генотипа на этом фекальном материале, чтобы прояснить роль *E. canadensis*.

Из-за многообразия источников, путей и факторов передачи возбудителей, профилактические мероприятия зоонозных инфекций заключаются в реализации общего комплекса ветеринарно-санитарных и санитарно-гигиенических мероприятий в населенных пунктах, на животноводческих объектах и предприятиях по переработке продуктов животного происхождения, а также в проведении санитарно-просветительской работы среди населения.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ МОН № FSRG-2020-0016, гранта РФФИ-Арктика №18-05-60035\20.

Литература

1. One Health Global Network, 2012-2015. (Accessed March 12, 2019, at http://www.onehealthglobal.net/introduction/)

2. Dudley J.P., Hoberg E.P., Jenkins E.J., Parkinson A.J. Climate change in the North American Arctic: a One Health perspective. Ecohealth, 2015, Vol.12, No 4, pp.713-725.

3. Joint WHO/ FAO Expert Committee on Zoonoses 1959. Technical report series n°169. Geneva: WHO, 1959.

4. Karesh W.B., Dobson A., Lloyd-Smith J.O., Lubroth J., Dixon M.A., Bennett M., Aldrich S., Harrington T., Formenty P., Loh E.H., Machalaba C.C., Thomas M.J., Heymann D.L. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories, Lancet, 2012, Vol. 380, No 9857, pp. 1936–1945.

5. van Doorn H.R. Emerging infectious diseases. *Medicine (Abingdon)* 2014, Vol. 42, No 1, pp. 60–66.

6. Learner M. Emerging zoonotic and vector-borne diseases pose challenges for the 21st century, Journal of the South Carolina Medical Association, 2013, Vol. 109, No 2, pp. 45–47.

7. Rabinowitz P.M., Kock R., Kachani M., Kunkel R., Thomas J., Gilbert J., Wallace R., Blackmore C., Wong D., Karesh W., Natterson B., Dugas R., Rubin C., Stone Mountain One Health Proof of Concept Working Group. Toward proof of concept of a one health approach to disease prediction and control, Emerging Infectious Diseases, 2013, Vol. 19, No 12, doi: 10.3201/eid1912.13026.

8. Dolgin E. Climate change: As the ice melts. Nature, 2017, Vol. 543, No 7647, pp. S54-S55.

9. Takakura H. An institutionalized human–animal relationship and the aftermath: the reproductive process of horse-bands and husbandry in Northern Yakutia, Siberia, Human Ecology, 2002. Vol. 30, No 1, pp. 1-19.

10. Crate, S.A. At home in Siberia In: Crate S.A., ed. Cows, kin, and globalization. An ethnography of sustainability. Lanham, MD, USA: Rowman & Littlefield. 2006: 1-42.

11. Naicker P.R. The impact of climate change and other factors on zoonotic diseases, Archives of Clinical Microbiology, 2011, Vol. 2, No 2, p.4, doi: 10:3823/226.

12. Magnaval J.F., Tolou H., Gibert M., Innokentiev V., Laborde M., Melnichuk O., Grandadam M., Crubézy E., Alekseev A. Seroepidemiology of nine zoonoses in Viljujsk, Republic of Sakha (Northeastern Siberia, Russian Federation), Vector Borne and Zoonotic Diseases, 2011, Vol. 11, No 2, pp. 157-160.

13. Magnaval J.F., Leparc-Goffart I., Gibert M., Gurieva A., Outreville J., Dyachkovskaya P., Fabre R., Fedorova S., Nikolaeva D., Dubois D., Melnitchuk O., Daviaud-Fabre P., Marty M., Alekseev A., Crubezy E. A serological survey about zoonoses in the Verkhoyansk area, Northeastern Siberia (Sakha Republic, Russian Federation), Vector Borne and Zoonotic Diseases, 2016, Vol. 16, No 2, pp. 103-109.

14. Nakhodkin S.S., Pshennikova V.G., Dyachkovskaya P.S., Barashkov N.A., Nikanorova A.A., Teryutin F.M., Melnichuk O.A., Crubézy E., Fedorova S.A., Magnaval J-F. A serological survey of echinococcosis, toxocariasis and trichinellosis among rural inhabitants of Central Yakutia (Sakha Republic, Russian Federation), International Journal of Circumpolar Health, 2019. 78(1):1603550. doi:10.1080/22423982.2019.1603550.

15. Moskvina T.V., Ermolenko A.V. Helminth infections in domestic dogs from Russia, Veterinary World, 2016, Vol. 9, No 11, pp. 1248-1258.

16. Colli C.W., Williams J.F. Influence of temperature on the infectivity of eggs of *Echinococcus granulosus* in laboratory rodents. Journal of Parasitology, 1972, Vol 58 No 3, pp. 422-426.

17. Konyaev S.V., Yanagida T., Nakao M., Ingovatova G.M., Shoykhet Y.N., Bondarev A.Y., Odnokurtsev V.A., Loskutova K.S., Lukmanova G.I., Dokuchaev N.E., Spiridonov S., Alshinecky M.V., Sivkova T.N., Andreyanov O.N., Abramov S.A., Krivopalov A.V., Karpenko S.V., Lopatina N.V., Dupal T.A., Sako Y. Ito A. Genetic diversity of *Echinococcu*s spp. in Russia, Parasitology, 2013, Vol.140, No 13, pp. 1637-1647.

18. Oksanen A., Lavikainen A. *Echinococcus canadensis* transmission in the North, Veterinary Parasitology, 2015, Vol. 213, No 3-4, pp. 82–186.

19. Jenkins E.J., Castrodale L.J., de Rosemond S.J., Dixon B.R., Elmore S.A., Gesy K.M., Hoberg E.P., Polley L., Schurer J.M., Simard M., Thompson R.C. Tradition and transition: parasitic zoonoses of people and animals in Alaska, northern Canada, and Greenland. Advances in Parasitology, 2013, Vol. 82, pp. 33–204.

20. Sampasa-Kanyinga H., Lévesque B., Anassour-Laouan-Sidi E., Côté S., Serhir B., Ward B.J., Libman M.D., Drebot M.A., Makowski K., Dimitrova K., Ndao M., Dewailly E. Zoonotic infections in communities of the James Bay Cree territory: an overview of seroprevalence, Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology, 2013, Vol. 24, No 2, pp. 79-84.

21. Ozeretskovskaya N.N., Mikhailova L.G., Sabgaida T.P., Dovgalev A.S. New trends and clinical patterns of human trichinellosis in Russia at the beginning of the XXI century, Veterinary Parasitology, 2005, Vol. 132, No 1-2, pp. 167-171.

22. Pozio E., Hoberg E., La Rosa G., Zarlenga D.S. Molecular taxonomy, phylogeny and biogeography of nematodes belonging to the *Trichinella* genus, Infection Genetics and Evolution, 2009, Vol. 9, No 4, pp. 606-616.

23. Pozio E. Adaptation of *Trichinella* spp. for survival in cold climates, Food and Waterborne Parasitology, 2016, Vol. 4, pp. 4-12.

24. Parkinson A.J., Evengård B. Climate change, its impact on human health in the Arctic and the public health response to threats of emerging infectious diseases, Global Health Action, 2009, Vol.2, doi:10.3402/gha.v2i0.2075.

25. Revich B., Chashchin V., Kharkova T., Bogoyavlesky D., Kvasha Y., Bogoyavlesky D., Tronin A., Tokarevich N., Buzinov R., Kershengolts B., Chernyavskiy V., Nikiforov O., Repin V. Climate change impact on public health in the Russian Arctic. Moscow: United Nations in the Russian Federation, 2008 (Accessed March 10, 2019, at www.unrussia.ru/sites/default/files/doc/Arctic-eng.pdf)

26. Malkhazova S.M., Mironova V.A., Kotova T.V., Shartova N.V., Orlov D.S. Natural-focal diseases: mapping experience in Russia, International Journal of Health Geographics, 2014, Vol. 13, p. 21, doi: 10.1186/1476-072X-13-21.

27. Storch A., Vladimirtsev V.A., Tumani H., Wellinghausen N., Haas A., Krivoshapkin V.G., Ludolph A.C. Viliuisk encephalomyelitis in North-eastern Siberia is not caused by *Borrelia burgdorferi* infection, Neurological Sciences, 2008, Vol. 29, No 1, pp.11-14.

28. Eldin C. Mélenotte C. Mediannikov O. Ghigo E. Million M. Edouard S. Mege J.L. Maurin M. Raoult D. From Q fever to Coxiella burnetii infection: a paradigm change. Clinical Microbiology Reviews, 2017, Vol. 30, No 1, pp. 115-190.

29. Tokarevich N.K., Freilykhma O.A., Titova N.M., Zheltakova I.R., Ribakova N.A., Vorobeychikov E.V. Anthropogenic effects on changing Q fever epidemiology in Russia, Annals of the New York Academy of Science, 2006, Vol. 1078, No 1, pp. 120-123.

30. Brunetti E., Kern P., Vuitton D.A.,Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans, Acta Tropica, 2010, Vol.114, No 1, pp. 1-16.

31. Liance M., Janin V., Bresson-Hadni S., Vuitton D.A., Houin R., Piarroux R. Immunodiagnosis of *Echinococcus* infections: confirmatory testing and species differentiation by a new commercial western blot, Journal of Clinical Microbiology, 2000, Vol. 38, pp. 3718-3721.

Зунг Т.Т. Ле, Н.В. Саввина, М.Н. Петрова,
Н.А. Геппе, Туэт Т. Ле

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.04

УДК 616-053.4

ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА СЕВЕРЕ ВЬЕТНАМА: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Проведено исследование «случай-контроль» детей с ожирением и нормальной массой тела в качестве контрольной группы, которое позволило выяснить влияние медицинских и социальных факторов на развитие детского ожирения. Многофакторный регрессионный анализ выявил наиболее значимые факторы риска ожирения у детей: ИМТ отца и матери, время просмотра телевизора в день и скорость приема пищи с дальнейшей разработкой формулы для расчета вероятности ожирения, которая может быть использована при организации профилактической программы по ожирению у детей.

Ключевые слова: дети, ожирение, социальные факторы, частота кормления, ИМТ, фактор риска, Вьетнам.

A case-control study of obese and normal children as a control group was carried out that allowed to elucidate the influence of medical and social factors on the development of childhood obesity. The multivariate regression analysis identified the most significant risk factors for obesity in children: BMI of father and mother, time of watching TV per day and speed of food intake, with the further development of a formula for calculating the probability of obesity, which can be used when organizing a preventive program for obesity in children.

Keywords: children, obesity, social factors, feeding frequency, BMI, risk factor, Vietnam.

Введение. По данным ВОЗ, в 2019 г. около 38 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или страдали ожирением, и, по прогнозу ВОЗ, к 2030 г. почти треть населения мира может иметь избыточный вес или страдать ожирением [1]. В США за 2017-2018 гг. ожирение было выявлено у 13,4% детей в возрасте 2-5 лет; у 20,3% детей 6-11 лет и у 21,2% детей 12-19 лет [9]. В России за десятилетний период также увеличивается число детей с избыточной массой тела, а также с ожирением [3, 4]. Во Вьетнаме с 2000 по 2015 г. доля детей с избыточным весом увеличилась более чем в 4 раза - с 3,3 до 17,5%, что связано с урбанизацией и трансформацией питания [7]. Детское ожирение становится глобальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире.

Ожирение у детей увеличивает риск избыточной массы тела и ожирения у взрослых на 70-80%, сопровождая ряд осложнений, таких как нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания, вызываемые загрязнением окружающей среды, заболевания опорно-двигательного аппарата и психологические расстройства [11]. Этнические различия в распространенности избыточного веса и ожирения между детьми Кинь, Мыонг, Тай (основными этническими группами во Вьетнаме) в возрасте до 5 лет [14] были выявлены в исследовании, проведенном в 2019 г., согласно которому детское ожирение зависит от генотипа и факторов окружающей среды. У вьетнамских детей начальной школы была обнаружена значимая связь между способом родов, массой тела при рождении, продолжительностью ночного сна и полиморфизмом BDNF Val66Met к жировой ткани [18]. В обзоре показано, что степень зависимости ожирения от восприимчивых генов может быть различной в разных популяциях [19], но в целом детское ожирение в большей степени зависит от ряда обратимых культурных и экологических факторов, таких как диета, физическая активность, образ жизни [5].

Выявление обратимых медицинских и социальных факторов риска ожирения у детей дошкольного возраста может стать основой для снижения риска на индивидуальном уровне и послужить обоснованием для разработки программы профилактики ожирения с раннего возраста на популяционном уровне.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено с 01.01.2019 по 31.12.2019 на 16175 детях в возрасте от 24 до 60 месяцев, проживающих на севере Вьетнама. Участники были случайно выбраны из различных детских садов, расположенных в 6 северных городах и провинциях Вьетнама, включая Ханой, Тханьхоа, Намдинь, Пхуто, Каобанг, Хоабинь, чтобы обеспечить репрезентативные характеристики выборки для Северного Вьетнама.

Нутритивный статус (недостаточность питания, норма, избыточный вес и ожирение) был классифицирован в соответствии с критериями ВОЗ 2006 г. Ожирение определялось, если у ребенка был Z-балл веса/роста/ возраста ≥3SD. Выборка была выбрана с использованием метода сопоставленной пары «случай-контроль», и размер выборки был рассчитан с помощью программы sourceforge.net при статистической мощности 80%, альфа риске 5%, ОШ 2, соотношение контроль/случай ½ и предполагаемой распространенности детского ожирения 6,1% [11], что определило группу наблюдения из

ЛЕ Тхи Тхуи Зунг – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, преподаватель Ханойского медицинского института, Вьетнам, letono2002@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8855-7801; **САВВИНА Надежда Валерьевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, nadvsavvina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2441-6193; **ПЕТРОВА Милана Николаевна** – доцент Медицинского института СВФУ им. М.К.Аммосова, mnpetrova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5443-5905; **ГЕППЕ Наталья Анатольевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, geppe@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0547-3686; **ЛЕ Тхи Туэт** – PhD. по специальности "Биология", Ханойский национальный университет образования, Вьетнам, lttuyet@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3308-5886

311 детей и контрольную из 622. Были составлены две группы детей: с ожирением (n = 360) и контрольная группа с нормальным статусом питания (n=786) с Z-оценкой веса/роста/возраста в интервале (-1; 1). «Контрольный» ребенок будет в том же классе и того же пола с ребенком из группы наблюдения с целью уточнения влияния независимых факторов на ожирение.

Родителям испытуемых была предоставлена анкета для выявления основных социальных факторов, связанных с семейным образом жизни и его влиянием на детское ожирение. Методом исследования был открытый сравнительный ретроспективный «случай-контроль». Критериями включения были дети в возрасте от 24 до 60 месяцев с письменного согласия их родителей. Критериями исключения были следующие состояния у детей: ожирение из-за подтвержденных генетических и эндокринных нарушений; ожирение, связанное с приёмом лекарственных препаратов (кортикостероиды, антидепрессанты и др.); острые и хронические заболевания; отсутствие письменного согласия родителей. В этом исследовании использовалась часть данных проекта Министерства образования и профессиональной подготовки Вьетнама «Построение модели для прогнозирования риска ожирения у детей дошкольного возраста на основе выбранных генов, диеты и привычек физической активности», грант № B2018-SPH-50. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова» 6 октября 2019 г.

Данные были обработаны с использованием Microsoft Excel и SPSS версии 16.0. Качественные переменные представлены числом (n) и долями (%), сравнение проводилось в соответствии с критериями X^2. Количественные переменные были проверены на нормальное распределение и сопоставлены с помощью t-критерия Стьюдента/ критерия Манна-Уитни. Для определения влияния факторов риска на ожирение использовался одно- и многомерный регрессионный анализ. Была создана прогностическая модель, а затем была построена R-кривая с площадью под кривой. Значения p <0,05 считались статистически значимыми с обеих сторон.

Результаты и обсуждение. Общие характеристики обследуемых были указаны в табл. 1. Две группы детей с ожирением и нормальным питанием идентичны по половозрастной структу-

Таблица 1

Основные характеристики исследованных детей

Характеристика		Группа с ожирением	Контрольная группа	p
Пол	Мальчики	277 (76,9%)	569 (72,4%)	0,111*
	Девочки	83 (23,1%)	217 (27,6%)	
Возрастная группа	2-3 года	22 (6,1%)	55 (7%)	0,792*
	3-4 года	41 (11,4%)	95 (12,1%)	
	4-5 лет	297 (82,5%)	636 (80,9%)	
Антропометрический показатель	Вес, кг	24,3±3,9	16,3±2,6	<0,001**
	Рост, кг	105,2±7,8	102,4±6,8	<0,001**
	Z-оценка веса для возраста	2,77±0,92	-0,20±0,98	<0,001**
	Z- оценка роста для возраста	0,29±1,21	-0,35±1,15	<0,001**
	Z- оценка веса для роста и возрастной группы	3,69±0,60	-0,01±0,92	<0,001**
	Z- оценка ИМТ для возраста	3,81±0,74	0,02±0,92	<0,001**

* p, полученный из теста $\chi2$; ** p, полученный из t-теста.

Таблица 2

Некоторые медицинские и социальные факторы риска и их влияние на ожирение у детей дошкольного возраста в Северном Вьетнаме

Фактор риска		n (%)		Одномерный анализ
		Группа с ожирением	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ)
ИМТ отца	ИМТ <25	213 (59,2)	292 (88)	1
	ИМТ ≥25	147 (40,8)	94 (12)	**5,081 (3,760 – 6,865)**
ИМТ матери	ИМТ <25	296 (82,2)	759 (96,6)	1
	ИМТ ≥25	92 (17,8)	27 (3,4)	**6,078 (3,801 – 9,719)**
Место проживания	сельская местность	90 (25)	197 (25,1)	1
	пригород	152 (42,2)	324 (41,2)	1,027 (0,749 – 1,407)
	город	118 (32,8)	265 (33,7)	0,975 (0,7 – 1,356)
Стресс во время беременности у матери	нет	276 (76,7)	654 (83,2)	1
	да	84 (23,3)	132 (16,8)	**1,508 (1,109 – 2,051)**
Прибавка в весе матери во время беременности	10-12 кг	156 (43,3)	403 (51,3)	1
	менее 10 кг	41 (11,4)	101 (12,8)	1,005 (p=0,98)
	более 12 кг	163 (45,3)	282 (35,9)	**1,75 (1,34 – 2,287)**
Способ рождения	естественные роды	131 (36,4)	248 (31,6)	1
	кесарево сечение	229 (63,6)	538 (68,4)	0,806 (0,620 – 1,047)

ОШ – отношение шансов.

ре (p> 0,05). Все антропометрические показатели (вес, рост, Z-оценка веса / возраста, рост / возраст, вес / рост / возраст и ИМТ /возраст) у детей с ожирением были значительно выше, чем в контрольной группе, включая Z-оценку веса / роста / возраста и Z-оценку ИМТ / возраста соответственно.

Сходство по полу и возрасту двух групп можно объяснить методом отбора проб для исследования «случай - контроль».

Влияние медицинских и социальных факторов. У детей были выявлены различные медицинские и социальные факторы риска ожирения. Результаты представлены в табл. 2 и 3. ИМТ отца и матери ≥ 25, рассматриваемый как избыточный вес или ожирение, увеличивает риск детского ожирения в 5 и 6 раз. Эти результаты схожи с результатами многих исследований по всему миру, которые показали связь между ИМТ родителей и риском ожирения у детей [8,20]. Ожирение передается из поколения в поколение из-за генетической предрасположенности. Образ жизни семьи и питание детей в возрасте до 5 лет очень зависят от образа жизни родителей.

Стресс матери во время беременности или значительная прибавка в весе (более 12 кг) также увеличивают риск ожирения у детей на 50 и 75% соответственно. Исследования Лэмпарда [13] и Воермана [20] также выявили сильную корреляцию между этими показателями, что можно объяснить стрессом, повышающим аппетит матери, а также ролью первых 1000 дней (включая период беременности) в программировании развития ребенка. Метод рождения в этом исследовании не показал влияния на ожирение у детей, аналогичного другим исследованиям [15, 16]. В нашем исследовании место проживания не увеличивало риск ожирения, хотя в настоящее время распространенность ожирения в сельской местности увеличивается, но все еще существует разрыв в ожирении среди сельских и городских жителей в отдельном регионе здравоохранения [2,10].

Особенности родителей детей дошкольного возраста оказали значительное влияние на риск ожирения. Данные были приведены в табл. 3. Ребенок, который употребляет много сладких напитков или ест слишком быстро (время на прием пищи менее 20 мин), может иметь риск ожирения, повышенный в 1,6 и 2,1 раза соответственно. Наш результат напоминает исследование более 4000 детей в

Таблица 3

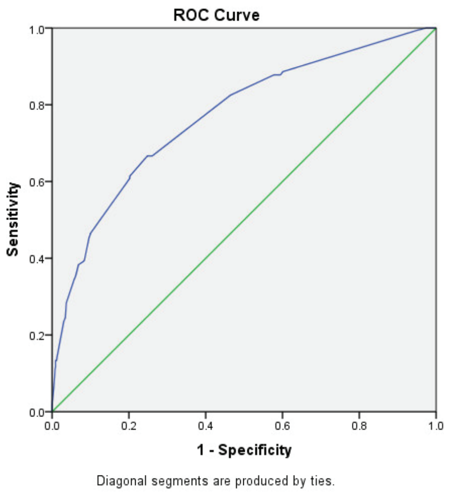
Влияние особенностей воспитания детей и их поведения на ожирение у дошкольников севера Вьетнама

Фактор риска		Одномерный анализ	
		ОШ (95% ДИ)	p
Кормление детей по желанию	Нет	1	0,073
	Да	0,722 (0,506 – 1,031)	
Время на 1 прием пищи	20 – 40 мин	1	
	<20 мин	**2,128 (1,15 – 3,935)**	**0,016**
	>40 мин	**0,307 (0,158 – 0,592)**	**0,001**
Употребление сладких газированных напитков	Мало	**1**	**0,007**
	Много	**1,611 (1,140 – 2,278)**	
Время для просмотра телевизора, мин в день	Менее <60 мин	1	
	В среднем (60 – 120 мин)	**2,56 (1,881 – 3,484)**	**<0,001**
	Много (>120 мин)	**4,663 (3,368 – 6,456)**	<0,001
Гиперактивность	Постоянно	**1**	
	Иногда	**1,543 (1,061 – 2,243)**	**0,023**
	Никогда	**1,845 (1,331 -2,559)**	**<0,001**
Застенчивость	Постоянно	**1**	
	Иногда	**0,723 (0,553 – 0,944)**	**0,017**
	Никогда	**0,318 (0,109 – 0,928)**	**0,036**

Таблица 4

Факторы риска ожирения у детей дошкольного возраста, проживающих в Северном Вьетнаме, с коэффициентами многомерного регрессионного анализа

Фактор риска		Коэффициент	ОШ	p
Пол	Мальчики	-0,094	1	0,576
	Девочки		0,91	
Возраст (месяцы)		0,006	1,006	0,394
Стресс у матери во время беременности	Нет		1	0,104
	Да	0,307	1,36	
Прибавка в весе во время беременности	10-12 кг		1	
	< 10 кг	0,114	1,12	0,629
	> 12 кг	0,260	1,3	0,99
Время на 1 прием пищи, мин	Обычное		1	
	<20 мин	**0,946**	**2,6**	**<0,001**
	>40 мин	**-1,194**	**0,3**	**0,001**
Употребление сладких газированных напитков	Немного		1	**0,021**
	Много	**0,48**	**1,6**	
Просмотр телевизора в день	Мало		1	
	В среднем	**1,079**	**2,9**	**<0,001**
	Много	**1,551**	**4,7**	**<0,001**
Мать с избыточным весом/ожирением		**1,191**	**3,3**	**<0,001**
Отец с избыточным весом/ожирением		**1,394**	**4,0**	**<0,001**
Гиперактивность	Постоянно		1	
	Иногда	0,058	1,059	0,747
	Никогда	-0,301	0,740	0,187
Застенчивость	Постоянно		1	
	Иногда	-0,320	0,726	0,056
	Никогда	-0,878	0,416	0,144



ROC-кривая модели прогнозирования ожирения у детей дошкольного возраста на основе медицинских и социальных факторов риска

возрасте 9-10 лет в Японии, которое показало, что торопливая еда увеличивает риск ожирения в 1,5 раза, по сравнению с детьми, которые едят в обычном темпе [17]. Возможно, это связано с тем, что, когда дети едят быстро, уровень глюкозы в крови быстро повышается, вызывая чрезмерную секрецию инсулина и устойчивую резистентность к инсулину у многих типов клеток. Снижение чувствительности к инсулину приводит к перееданию и ожирению.

Время, которое дети проводят за просмотром телевизора, и характер детей (гиперактивность, застенчивость) указывают на степень физической активности детей. Следовательно, если дети не активны, то риск ожирения у них увеличивается в 1,5 или 1,8 раза, в зависимости от частоты. Напротив, если дети не стесняются, риск ожирения снижается на 30-70%, в зависимости от регулярности. Согласно исследованию Гобади 2018 г., в котором приняли участие 607 детей в возрасте от 6 до 10 лет, дети, которые смотрели телевизор более 2 ч в день, в 1,99 раза чаще страдали ожирением, чем те, кто смотрел телевизор менее 2 ч в день. Помимо того, что много времени, проводимого детьми перед телевизором, снижает физическую активность, также было выявлено влияние электронных устройств на риск развития ожирения [12].

Многофакторный регрессионный анализ факторов риска детского ожирения. Факторы риска, выявленные с помощью однофакторного регрессионного анализа, были помещены в многомерную регрессию, включая пол и возраст детей. Результат показан в табл. 4.

Многомерный анализ выявил следующие факторы риска ожирения у детей дошкольного возраста во Вьетнаме: время приема пищи (менее 20 мин увеличивает риск ожирения в 1,36 раза, более 40 мин снижает риск в 0,3 раза); время просмотра телевизора (более 60 мин увеличит риск в 2,9 раза, более 120 мин – в 4,7 раза); ИМТ отца старше 25 лет увеличивает риск в 4 раза, а мать с избыточным весом/ожирением увеличивает риск в 3,3 раза.

Из 4 вышеупомянутых факторов риска можно построить модель прогнозирования с площадью под кривой (0,769) (рисунок). Эта модель с AUC = 769 показала высокую надежность и может быть использована в доклинических условиях для прогнозирования риска ожирения у детей, тем самым предупреждая молодых родителей и образовательные учреждения для детей дошкольного возраста о своевременном приёме мер по профилактике раннего ожирения.

Формула для прогнозирования ожирения у детей дошкольного возраста на основе медицинских и социальных факторов:

$P = e^y/(1+e^y)$, где

P - вероятность ожирения у детей,

e - число Эйлера (≈2,718),

y= k1*β time_for_1_meal + k2*β time_for_ просмотр ТВ /день + 1,394*βИМТ_father + 1,191*βИМТ_mother - 2,089,

k1= 0,946, если время на 1 прием пищи меньше 20 мин,

k1=-1,194, если время на 1 прием пищи больше 40 мин,

k2= 1,079, если время просмотра телевизора в день составляет 60-120 мин,

k2=1,551, если время просмотра телевизора в день превышает 120 мин.

Например, у ребенка (кодовый номер 318402) ИМТ отца 29,07; ИМТ матери 20,3; время просмотра телевизора в день более 120 мин, время на 1 прием пищи 20-40 мин, можно рассчитать y = (0+1,551+1,394+0)-2,089 = 0,856 => вероятность ожирения = 70,2%.

И на самом деле этот мальчик в возрасте 57,6 месяца с ИМТ/ Z-критерий для возраста 4,85 страдает ожирением.

Эта формула может быть легко использована в популяционных исследованиях, связанных с детским ожирением.

Преимущества этого исследования заключались в хорошем дизайне с большим размером выборки, рассчитанным для исследования случай-контроль с мощностью > 80%. Кроме того, подход статистического анализа с вероятностной моделью, построенной с помощью многоуровневого анализа, обеспечил размеры эффекта без смещения. Ограничением были почти все качественные вариации, собранные с помощью анкетирования и ретроспективного метода, которые могли привести к некоторым индивидуальным ошибкам из-за воспоминаний, что открывает новое направление исследований с более количественными исследованиями в будущем.

Заключение. Ожирение вьетнамских дошкольников зависит от различных медицинских и социальных факторов риска, которые подвержены возможным изменениям. Чтобы снизить риск раннего ожирения, следует принять следующие меры: нормализовать ИМТ отца и матери, организовать правильное питание для детей и ограничить малоподвижный образ жизни. Повышение физической активности и контроль за питанием имеют решающее значение для профилактики ожирения у детей младшего возраста.

Благодарность. Исследование было проведено при финансовой поддержке Министерства образования и профессиональной подготовки Национального университета Вьетнама, грант № B2018-SPH-50.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (дата обращения: 10.06.2021).-Текст: электронный.

2. Винокурова Д.М. Трансформация культуры питания в сельской местности якутии и ее влияние на медико-социальную ситуацию в регионе / Д.М. Винокурова [и др.] // Якутский медицинский журнал.- 2019.- Т.4, № 68.- С. 81-85.

Vinokurova D.M., Lebedeva U.M., Petrova M.N., Borisova I.Z. Transformation of food culture in rural areas of Yakutia and its impact on the medical and social situation in the region // Yakut Medical Journal. - 2019. 4. No. 68. – P. 81-85. DOI: 10.25789/YMJ.2019.68.23

3. Динамика частоты избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста в тюменском регионе / Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина, О.Б. Макарова [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2019. - Т. 16, № 1. - С. 34-38.

Dynamics of the frequency of overweight and obesity in primary school children in the Tyumen region / L.A. Suplotova, S.A. Smetanina, O.B. Makarova, O.Yu. Rebrova, A.S. Sudnicyna // Obesity and metabolism. - 2019. T. 16. No. 1. P. 34-38. DOI: 10.14341/omet9692

4. Коваленко Т.В. Ожирение у детей в

удмуртской республике: эпидемиологические особенности / Т.В. Коваленко, М.А. Ларионова // Сахарный диабет - пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологический конгресс с международным участием; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2018. С. 137-138.

Kovalenko T.V. Obesity in children in the Udmurt Republic: epidemiological features / T.V. Kovalenko, M.A. Larionova // Diabetes mellitus - pandemic XXI: collection of abstracts of the VIII (XXV) All-Russian Diabetological Congress with international participation; FSBI "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia; NGO "Russian Association of Endocrinologists". - 2018. - P. 137-138.

5. Ожирение у детей: состояние проблемы / Д.А. Безрукова [и др.] // Астраханский медицинский журнал.- 2017 .- Т.12, № 3. – С.13-21.

Obesity in children: the state of the problem / D.A. Bezrukova, A.A. Dzhumagaziev, M.V. Bogdan'yank [et al.] // Astrakhan medical journal. - 2017-12 (3) - P.13-21.

6. Do LM, T.T., Eriksson B, Petzold M, Nguyen CTK, Ascher H. Preschool overweight and obesity in urban and rural Vietnam: differences in prevalence and associated factors. Global Health Action. 2015;8:28615.

7. Đỗ Thị Phương Hà, Lê Bạch Mai. Thực trạng thừa cân béo phì ở người trưởng thành giai đoạn 2011-2015. Chiến lược quốc gia dinh dưỡng giai đoạn 2011-2015. (2015).

8. Ek A, S.K., Eli K, et al. Associations between Parental Concerns about Preschoolers' Weight and Eating and Parental Feeding Practices: Results from Analyses of the Child Eating Behavior Questionnaire, the Child Feeding Questionnaire, and the Lifestyle Behavior Checklist. PLoS One.2016;11(1):e0147257-e0147257.

9. Fryar CD, C.M., Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among , t.N. children and adolescents aged 2–19 years: United States, and H.E.-S. 2020.

10. Hill, J.L., You, W., & Zoellner, J. M. (2014). Disparities in obesity among rural and urban residents in a health disparate region. BMC public health, 14, 1051. https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1051.

11. Jensen MD, R.D., Apovian CM, et al, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014 ;63(25 Pt B):2985–3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.

12. Kenney EL, G.S.U.S.A.T., Computer, Videogame, Smartphone, and Tablet Use: Associations with Sugary Drinks, Sleep, Physical Activity, and Obesity. J Pediatr. 2017;182:144-149.

13. Lampard AM, F.R., Davison KK. Maternal depression and childhood obesity: a systematic review. Prev Med. 2014;59:60-67.

14. Le TT, L.T., Do NK, Nadezhda VS, Andrej MG, Nguyen TTT, Nguyen TTM, Vu TT, Le TH, Nguyen TTL, Duong TAD. Ethnic Variations in Nutritional Status among Preschool Children in Northern Vietnam: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct 23;16(21):4060. doi: 10.3390/ijerph16214060. PMID: 31652691; PMCID: PMC6862071.

15. Masukume G, K.A., Morton SMB, Baker PN, Kenny LC, McCarthy FP. Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. PLoS One. 2019;14(10):e0223856.

16. Masukume G, M.F., Baker PN, et al. Association between caesarean section delivery and obesity in childhood: a longitudinal cohort study in Ireland. BMJ Open. 2019;9(3):e025051.

17. Sonoda C, F.H., Kitamura M, et al. Associations among Obesity, Eating Speed, and Oral Health. Obes Facts. 2018;11(2):165-175.

18. Tuyet LT, N.B., Dao DTA, Hanh NTH, Tuyen LD, Binh TQ, Thuc VTM. , The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism, Delivery Method, Birth Weight, and Night Sleep Duration as Determinants of Obesity in Vietnamese Children of Primary School Age. Child Obes. 2017 Oct;13(5):392-399. doi: 10.1089/chi.2017.0007. Epub 2017 May 4. PMID: 28471701.

19. Vettori A, P.G., Paolini B, Del Ciondolo I, Bressan S, Dundar M, Kenanoğlu S, Unfer V, Bertelli M, Genetic background, nutrition and obesity: a review. . Eur Rev Med Pharmacol Sci. Feb;23(4):1751-1761. doi: 10.26355/eurrev_201902_17137. PMID: 30840300., 2019

20. Voerman E, S.S., Patro Golab B, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med. 2019;16(2):e1002744.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.05

УДК 575:599.9

Г.Ф. Корытина, Ш.Р. Зулкарнеев, Ю.Г. Азнабаева, О.В. Кочетова, Н.Н. Хуснутдинова, Т.Т. Ахметкиреева, Н.Ш. Загидуллин, Т.В. Викторова

ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *IL12A, IL12B, IL13* И *IL12RB2* В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ ТАТАР

КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна – д.б.н., доцент, гл.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, г. Уфа, проф.Башкирского ГМУ, Guly_Kory@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0002-1695-5173; **ЗУЛКАРНЕЕВ Шамиль Рустэмович** – студент 3 курса Башкирского ГМУ, zulkarneev.shamil@gmail.com; **АЗНАБАЕВА Юлия Геннадиевна** – к.м.н., доцент, завуч Башкирского ГМУ, 3251251@gmail.com, ORCID https://orcid.org/0000-0002-1518-774X; **КОЧЕТОВА Ольга Владимировна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, olga_mk78@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0002-2944-4428; **ХУСНУТДИНОВА Наталья Николаевна** - к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ecolab_203@mail.ru; **АХМЕТКИРЕЕВА Тансулпан Тимерхановна** – м.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, tansulpan.ufa@gmail.com; **ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамилевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, znaufal@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0003-2386-6707; **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, t_vict@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0001-8900-2480.

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *IL12A* (rs568408, rs2243115), *IL12B* (rs3212227), *IL13* (rs20541), *IL12RB2* (rs3762317) с развитием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), проанализирован вклад аллельных вариантов исследованных локусов генов-кандидатов в вариабельность показателей, характеризующих прогрессирование обструкции дыхательных путей, интенсивность и стаж курения. Установлена ассоциация полиморфных вариантов генов *IL12A* (rs568408, rs2243115) и *IL13* (rs20541) с развитием ХОБЛ, показателями функции внешнего дыхания и индекса курения. Полученные данные подтверждают предположение о существенной роли генов, ответственных за синтез α- и β-субъединиц *IL12*, структурных α-спиралей *IL13* в формировании предрасположенности к ХОБЛ и прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, интерлейкины 12 и 13.

The analysis of the association of polymorphic variants of the genes IL12A (rs568408, rs2243115), IL12B (rs3212227), IL13 (rs20541), IL12RB2 (rs3762317) with the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was carried out as well as the influence of allelic variants of the studied candidate loci on the variability of indicators characterizing the progression of airway obstruction, the intensity and experience of smoking. An association of polymorphic variants of genes IL12A (rs568408, rs2243115) and IL13 (rs20541) with the development of COPD, indicators of respiratory function and smoking index was established. The data obtained confirm the assumption about the essential role of genes responsible for the synthesis of α- and β-subunits of IL12, structural α-helices of IL13 in the formation of a predisposition to COPD and the progression of the disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, interleukins 12 and 13.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное респираторное заболевание, характеризующееся персистирующей обструкцией и воспалением дистальных отделов бронхиального дерева, что влечет за собой снижение их вентиляции [15]. На сегодняшний день общее количество страдающих данным заболеванием исчисляется 251 млн чел. ХОБЛ является третьей по распространенности причиной летальных исходов в мире, что обуславливает высокую востребованность исследований механизмов патогенеза, новых методов терапии и ранней диагностики заболевания [15]. Основой патогенеза ХОБЛ является воспалительная реакция легочной ткани, индуцируемая химическими, биологическими, механическими раздражителями. При этом важнейшей частью механизма ее развития являются медиаторы воспаления, хемокины и интерлейкины, в частности *IL12* и *IL13* и их рецепторы [7,15]. *IL12* представляет собой гетеродимер, состоящий из белковых α- (IL-12p35) и β- (IL-12p40) субъединиц, соединенных ковалентной дисульфидной связью [1]. α-субъединица кодируется геном *IL12A*, расположенным в локусе 3q25.33 и состоящим из 7185 пар оснований [12], в то время как β-субъединица кодируется геном *IL12B*, находящимся в локусе 5q33.3 и включающим в себя 15708 пар оснований [12]. Главной функцией *IL12* является индуцирование иммунных и иммунообусловленных воспалительных реакций на патогенные микроорганизмы и внутриклеточные патогены путем активации дифференцировки незрелых Т-лимфоцитов в Т-клетки памяти и Th1, Th17 эффекторные клетки с их дальнейшей пролиферацией. Также *IL12* повышают цитотоксичность цитотоксических Т-клеток и естественных киллерных клеток, стимулируют синтез последними γ-ИФН [1]. Доказана ассоциация секреции *IL12* и развития хронического прогрессирующего воспаления при ХОБЛ, в том числе по причине активации Т-клеточного иммунитета [9]. Рецептор *IL12* является гетеродимерным белковым комплексом, включающим в себя β1- и β2-субъединицы (IL-12Rβ1; IL-12Rβ2) [1]. Ген β1-субъединицы локализован в участке 19p13.11 19-й хромосомы, ген β1-субъединицы – в участке 1p31.3; их размер составляет около 91000 и 40000 пар оснований соответственно [14]. *IL13* является белковой молекулой массой 13 кДа, имеющей в своей структуре 4 α-спирали [1]. Данный белок кодируется геном *IL13*, расположенным в локусе 5q31.1 и имеющим 4848 пар оснований [12]. *IL13* продуцируется Th2, эозинофилами, натуральными киллерами, Т-лимфоцитами и ответствен за развитие гиперреактивности дыхательных путей, альтернативную активацию тканевых макрофагов с последующим развитием субэпителиального фиброза дыхательных путей и эмфиземы, гиперсекрецию слизи, синтез IgE, играет большую роль при развитии бронхиальной астмы, рака легких, ХОБЛ и фиброза легких [1, 6, 7].

Целью настоящего исследования является выявление ассоциации полиморфных вариантов генов *IL12A (rs568408, rs2243115), IL12B (rs3212227), IL13 (rs20541), IL12RB2 (rs3762317)* с ХОБЛ в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. Использовали образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан.

Диагноз ХОБЛ устанавливался врачами-пульмонологами отделения пульмонологии городской клинической больницы №21 г. Уфы (Республика Башкортостан) согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и с учетом рекомендаций рабочей группы по «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких». Группа больных включала 601 индивида (из них 522 мужчин (86,85%) и 79 женщин (13,15%)), средний возраст составил 63,38±11,81 лет. Среди больных ХОБЛ курильщиков и бывших курильщиков 484 чел. (80,53%), некурящих 117 (19,47%); индекс курения составил 44,58±25,92 пачек/лет. У всех больных исследовали функцию внешнего дыхания методом спирометрии, оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), соотношение объема форсированного выдоха в 1с и жизненной емкости легких ($ОФВ_1$/ЖЕЛ). В группе больных показатели (в % от нормы) составляли: $ОФВ_1$=41,68±19,32, ФЖЕЛ=44,22±17,88,ЖЕЛ=49,02±15,54, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ=58,66±13,66. Группа контроля включала 617 индивидов (из них 548 мужчин (88,88%) и 69 женщин (11,12%)), средний возраст составил 58,44±14,79, курильщики и бывшие курильщики - 517 (83,79%) и некурящие – 100 (16,21%)); индекс курения 38,54±23,12 пачек/лет. Критерии включения и исключения из группы ХОБЛ и контроля описаны нами ранее [13]. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН, протокол №17 от 07.12.2010 (г. Уфа, Россия). От всех участников исследования получали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях.

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Для нашего исследования были выбраны следующие полиморфные локусы: *IL12A* (rs568408, c.*121G>A; rs2243115, c.-564T>G), *IL12B* (rs3212227, c.*159A>C), *IL13* (rs20541, c.236A>G, p.Gln79Arg), *IL12RB2* (rs3762317, c.-1105A>G). Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческими наборами с флуоресцентной детекцией (https://www.oligos.ru, ООО "ДНК-Синтез", Россия) на приборе BioRad CFX96™ («Bio-Rad Laboratories», Inc, USA). Подробно методы анализа описаны нами ранее [13]. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., USA) и PLINK v. 1.07. Подробное описание методов статистического анализа приведено нами ранее [13].

Результаты и обсуждение. Прежде чем приступить к анализу ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ была проведена проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Для группы контроля были получены следующие результаты: *IL12A* (rs568408) ($P_{Х-В}$=0,24), *IL12A* (rs2243115) ($P_{Х-В}$=0,81), *IL12B* (rs3212227) ($P_{Х-В}$=0,07), *IL13* (rs20541) ($P_{Х-В}$=0,43), *IL12RB2* (rs3762317) ($P_{Х-В}$=0,14).

Между группами больных ХОБЛ и контролем были выявлены статистически значимые различия по распределению частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса гена *IL12A* (rs568408G>A) (*P*=0,001 и *P*=0,00001) (табл. 1). Частота редкого аллеля А гена *IL12A* (rs568408G>A) была значимо выше в группе больных ХОБЛ (OR=1,38 95%CI 1,16-1,64). Ассоциация с развитием ХОБЛ и локусом *IL12A* (rs568408G>A) была установлена в доминантной (P=0,00001, $P_{cor\text{-}FDR}$=0,00002, OR=2,31 95%CI 1,62-3,28), рецессивной (P=0,0014, $P_{cor\text{-}FDR}$=0,0022, OR=2,87 95%CI 1,49-5,5) и аддитивной модели (P=0,00001, $P_{cor\text{-}FDR}$=0,00002, OR=2,07 95%CI 1,56-2,75). Группа больных ХОБЛ статистически значимо отличалась по распределению частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса гена *IL12A* (rs2243115T>G) от группы контроля (*P*=0,00001 и *P*=0,00001). Частота редкого аллеля G гена *IL12A* (rs2243115T>G) была значимо выше в группе больных ХОБЛ (21,31% против 9,97% в контроле OR=2,45 95% CI 1,94-3,08). Локус *IL12A* (rs2243115T>G) ассоциировал с развитием ХОБЛ в доминантной (P=0,00001, $P_{cor\text{-}FDR}$=0,00002,

Таблица 1

Ассоциация полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ (лог-регрессионный анализ)

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	Генотипы, аллели, модель	ХОБЛ n (%) (N=601)	Контроль n (%) (N=617)	P / P_{adj}	OR (95% CI)
IL12A rs568408 G>A	A	GG/GA/AA	280/273/57 (45,90/44,75/9,34)	339/245/33 (54,94/39,71/5,35)	0,001	-
		G/A	833/387 (68,28/31,72)	923/311 (74,80/25,20)	0,00001	1,38 (1,16-1,64)
		GG GA+AA доминантная	280 (45,90) 330 (54,1)	339 (54,94) 278 (45,06)	0,00001	1,00 2,31 (1,62-3,28)
		GG+GA AA рецессивная	544 (90,66) 57 (9,34)	584 (94,5) 33 (5,35)	0,0014	1,00 2,87 (1,49-5,5)
		аддитивная	-	-	0,00001	2,07 (1,56-2,75)
IL12A rs2243115 T>G	G	TT/TG/GG	406/148/56 (66,56/24,26/9,18)	499/113/5 (80,88/18,31/0,81)	0,00001	-
		T/G	960/260 (78,69/21,31)	1 111/123 (90,03/9,97)	0,00001	2,45 (1,94-3,08)
		TT TG+GG доминантная	406 (66,56) 154 (33,44)	499 (80.88) 118 (21,12)	0,00001	1,00 2,93 (2,00-4,30)
		TT+TG GG рецессивная	554 (90,82) 56 (9,18)	612 (99,19) 5 (0,81)	0,00001	1,00 16,3 (5,09-52,17)
		аддитивная	-	-	0,00001	2,85 (2,05-3,95)
IL12B rs3212227 A>C	C	AA/AC/CC	459/129/22 (75,25/21,15/3,61)	436/156/25 (70,66/25,28/4,05)	0,192	-
		A/C	1 047/173 (85,82/14,18)	1 028/ 206 (83,31/16,69)	0,096	0,82 (0,66-1,03)
IL13 rs20541 A>G	A	GG/GA/AA	235/254/121 (38,52/41,64/19,84)	270/269/78 (43,76/43,60/12,64)	0,002	-
		G/A	724/496 (59,34/40,66)	809/425 (65,56/34,44)	0.002	1,30 (1,11-1.54)
		GG GA+AA доминантная	235 (38,52) 375 (61,48)	270 (43,76) 347 (56,24)	0,012	1,00 1,56 (1,10-2,20)
		GG+GA AA рецессивная	489 (80,16) 121 (19,84)	539 (87,36) 78 (12,64)	0,00001	1,00 2,54 (1,60-4,03)
		аддитивная	-	-	0,00001	1,58 (1,24-2,01)
IL12RB2 rs3762317 A>G	G	AA/AG/GG	419/155/36 (68,69/25,41/5,90)	400/186/31 (64,83/30,15/5,02)	0,166	-
		A/G	993/227 (81,39/18,61)	986/248 (79,90/20,10)	0,377	0,91 (0,74-1,11)

Примечание. P – значимость различий между группами по частоте аллелей и генотипов (тест $\chi 2$ на гомогенность выборок). OR - показатель отношения шансов для редкого аллеля (базовый аллельный тест) или регрессионной модели; CI95% - 95% доверительный интервал для OR; Padj - значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, статуса и индекса курения, индекса массы тела, пола.

OR=2,93 95%CI 2,00-4,30), рецессивной (P=0,00001, $P_{cor-FDR}$=0,00002, OR=16,3 95%CI 5,09-52,17) и аддитивной модели (P=0,00001, $P_{cor-FDR}$=0,00002, OR=2,85 95% CI 2,05-3,95), что было связано с увеличением доли гетеро- и гомозигот по редкому аллелю G в группе больных. Выявлены значимые различия по распределению частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса *IL13* (rs20541A>G) между исследованными группами (P=0,002 и P =0,002).

Значимые ассоциации с развитием ХОБЛ и локусом *IL13* (rs20541A>G) были получены в доминантной (P=0,012, $P_{cor-FDR}$=0,0152, OR=1,56 95%CI 1,10-2,20), рецессивной (P=0,00001, $P_{cor-FDR}$=0,00002, OR=2.54 95% CI 1,60-4,03) и аддитивной модели (P=0,00001, $P_{cor-FDR}$=0,00002, OR=1,58 95%CI 1,24-2,01), которые были связаны с увеличением частоты генотипа АА в группе больных. Сравнительный анализ распределения частоты генотипов и аллелей между группами больных ХОБЛ и контроля по полиморфным вариантам генов *IL12B* (rs3212227), *IL-12RB2* (rs3762317) статистически значимых различий не дал (табл.1).

Таблица 2

Вклад генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в вариабельность количественных признаков, характеризующих функцию внешнего дыхания и интенсивность курения

Ген, полиморфный локус	Генотип	M± S.E	P	beta (CI 95%)
Индекс курения (пачки/лет) в общей группе курильщиков (N=1001)				
IL12A rs568408 G>A	GG GA+AA	32,87 (1,34) 28,87 (1,12)	0,027	0,00 -3,90 (-7,35 – (-0,44)
	GG+AA AG	32,39 (1,23) 28,73 (1,2)	0,042	0,00 -3,66 (-7,18 – (-0,14)
IL12A rs2243115 T>G	TT+TG GG	31,08 (0,87) 43,97 (5,39)	0,0038	0,00 12,93 (4,19-21,68)
ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) (N=601)				
IL12A rs568408 G>A	GG GA+AA	57,02 (1,74) 52,41 (1,51)	0,045	0,00 -4,61 (-9,11 – (-0,11)
IL12A rs2243115 T>G	TT TG+GG	57,04 (1,44) 47,8 (2,65)	0,0001	0,00 -9,24 (-13,78- (-4,7)
	TT+TG GG	54,81 (1,21) 45,84 (2,65)	0,013	0,00 -8,97 (-16,04- (-1,9)
IL13 rs20541 A>G	GG+GA AA	55,29(1,33) 47,16 (2,14)	0,0051	0,00 -8,13 (-13,78- (-2,48)
ЖЕЛ (жизненная емкость легких) (N=601)				
IL12A rs2243115 T>G	TT+GG TG	56,62 (1,33) 48,41 (1,84)	0,0012	0,00 -8,20 (-13,11- (-3,29)

Примечание. M± S.E - средние значения и стандартная ошибка среднего, P - уровень значимости для уравнения регрессии, beta (CI 95%) - коэффициент регрессии и 95% доверительный интервал для коэффициента.

Проведен анализ количественных показателей функции внешнего дыхания, отражающих прогрессирование обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ$_1$) и индекса курения, характеризующего интенсивность и стаж курения в зависимости от полиморфных вариантов изученных генов-кандидатов (табл. 2). Генотипы GG гена *IL12A* (rs568408G>A) и GG гена *IL12A* (rs2243115T>G) ассоциированы с более высокими показателями индекса курения (P=0,027 и P=0,0038). Значимое снижение показателя ФЖЕЛ было отмечено у носителей редкого аллеля А гена *IL12A* (rs568408G>A) (P=0,045), генотипа GG гена *IL12A* (rs2243115T>G) (P=0,013) и генотипа АА гена *IL13* (rs20541A>G) (P=0,0051). Для индивидов с генотипом TG гена *IL12A* (rs2243115T>G) характерны более низкие показатели ЖЕЛ (P=0,0019).

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *IL12A, IL12B, IL13* и *IL12RB2* с развитием ХОБЛ в этнической группе татар, проанализирован вклад аллельных вариантов исследованных локусов генов-кандидатов в вариабельность показателей, характеризующих прогрессирование обструкции дыхательных путей, интенсивность и стаж курения. Риск развития ХОБЛ в нашем исследовании был связан с аллелем А гена *IL12A* (rs568408). Дальнейший анализ показал, что у носителей редкого аллеля А снижен показатель форсированной жизненной емкости легких. Вместе с тем, у носителей редкого аллеля А отмечен более низкий индекс курения, что может указывать на то, что развитие заболевания у данных индивидов не связано с длительным воздействием сигаретного дыма. В ряде исследований и данных метаанализа показано, что аллель А локуса *IL12A* (rs568408) ассоциируется с развитием бронхиальной астмы и тяжестью течения заболевания [3, 4] и раком легких [8, 10, 11] в популяциях Китая, Тайваня, Италии, Туниса, Великобритании, США.

В нашей выборке ассоциация с ХОБЛ была установлена для локуса *IL12A* (rs2243115), риск развития заболевания был связан с редким аллелем G. Полученные нами результаты подтверждают данные по ассоциации локуса *IL12A* (rs2243115) с ХОБЛ в популяции китайцев, где риск также был связан с редким аллелем G [16].

Нами показано, что у носителей редкого аллеля G значимо снижены показатели форсированной жизненной емкости легких и жизненной емкости легких, а у гомозигот GG увеличен индекс курения, что указывает на возможное взаимодействие фактора среды (курения) и локуса *IL12A* (rs2243115) при развитии ХОБЛ.

Редкий аллель А локуса *IL13* (rs20541) является маркером риска развития ХОБЛ, наибольший риск выявлен у гомозигот АА. Более того, у гомозигот по редкому аллелю А значимо снижен показатель форсированной жизненной емкости легких, что указывает на роль данного локуса в прогрессировании обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ. Наши результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями: так, аллель А локуса *IL13* (rs20541) ассоциировался с развитием бронхиальной астмы, ХОБЛ в популяциях монголоидов и европеоидов [2, 5].

В **заключение** следует отметить, что полученные нами данные подтверждают предположение о существенной роли генов, ответственных за синтез α- и β-субъединиц IL12, структурных α-спиралей *IL13* в формировании предрасположенности к ХОБЛ и прогрессировании заболевания. Установлено, что полиморфные варианты генов *IL12A* (rs568408, rs2243115) и *IL13* (rs20541) являются маркерами риска развития ХОБЛ в популяции татар, а также ассоциированы с показателями функции внешнего дыхания, отражающими прогрессирование обструкции дыхательных путей при ХОБЛ.

Исследование проведено в рамках НИР № АААА-А21-121011990119-1 «Молекулярная организация генома человека, технологии его исследований и механизмы фармакологической регуляции функционирования в норме и при патологии»; исследование частично поддержано мегагрантом Правительства Российской Федерации № 075-15-2021-595 «Разработка высокопроизводительных вычислительных инструментов для комплексного анализа мультиомиксных данных и развития персонализированной медицины», биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции «Коллекция биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН» ИБГ УНЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России; работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Литература

1. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.

A.A.Yarilin. Immunology [Student's Book] /A.A. Yarilin. - GEOTAR-Media, 2010. - 752 p.

2. Association between the interleukin-13 gene and development of chronic obstructive pulmonary disease in southern Chinese Han population: a case-control study / Y. Gong, G.C. Shi, H.Y. Wan [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). - 2013. - V. 126, No. 23. - P. 4403-4408. doi: 10.376/cma.j.issn.0366-6999.20130225

3. Association of Interleukin-12A rs568408 with Susceptibility to Asthma in Taiwan/ T.C. Shen, C.W. Tsai, W.S. Chang [et al.] // Sci. Rep. - 2017. - V. 7, No. - P. 3199. doi: 10.1038/s41598-017-03523-0.

4. Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (IL-12A and -B) with asthma in a Chinese population/ T. Chen, W. Liang, L. Gao [et al.] // Hum. Immunol. - 2011. - V. 72, No. 7. – P.603-606. doi: 10.1016/j.humimm.2011.03.018.

5. Association of the IL-13 polymorphisms rs1800925 and rs20541 with chronic obstructive pulmonary disease risk: An updated meta-analysis/ N. Liao, H. Zhao, M.L. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2017. - V. 96, No. 47. – P. e8556. doi: 10.1097/MD.0000000000008556.

6. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis / T. Bieber // Allergy. - 2020. - V. 75.- No. 1. – P. 54-62. doi: 10.1111/all.13954.

7. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema/ A.D. Doyle, M. Mukherjee, W.E. LeSuer [et al.] // Eur. Respir. J. - 2019. - V. 53. –No. 5. – P.1801291. doi: 10.1183/13993003.01291-2018.

8. Functional polymorphisms in the interleukin-12 gene contribute to cancer risk: evidence from a meta-analysis of 18 case-control studies/ L. Zhou, F. Yao, H. Luan [et al.] // Gene. – 2012. - V. 510, No. 1. – P. 71-77. doi: 10.1016/j.gene.2012.08.019.

9. Polymorphisms in IL13 pathway genes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease/ B. Beghé, I.P. Hall, S.G. Parker [et al.] // Allergy. - 2010. - V. 65, No. 4. P. 474-481. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02167.x.

10. Role of interleukin-12 gene polymorphisms in the onset risk of cancer: a meta-analysis/ Y. Zheng, M. Wang, T. Tian [et al.] // Oncotarget. - 2017. - V. 8, No. 18. – P.29795-29807. doi: 10.18632/oncotarget.16080.

11. The Contribution of Interleukin-12 Genetic Variations to Taiwanese Lung Cancer/ M.F. Wu, Y.C. Wang, H.T. Li [et al.] // Anticancer Res. - 2018. - V. 38, No. 11. – P. 6321-6327. doi: 10.21873/anticanres.12989.

12. The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information (US) [Электронный ресурс] / – Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/.

13. The Relationship Between Chemokine and Chemokine Receptor Genes Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility in Tatar Population from Russia: A Case Control Study/ G.F. Korytina, Y.G.Aznabaeva, L.Z. Akhmadishina [et al.] // Biochem Genet. -2021. - Jun 6. doi: 10.1007/s10528-021-10087-2. Epub ahead of print.

14. Vignali D.A. IL-12 family cytokines: immunological playmakers/ D.A. Vignali, V.K. Kuchroo // Nat Immunol. – 2012. – V.13, № 8. P. 722-728. doi: 10.1038/ni.2366.

15. Vitenberga Z. An Insight into COPD Morphopathogenesis: Chronic Inflammation, Remodeling, and Antimicrobial Defense/ Z.Vitenberga, M.Pilmane, A.Babjoniševa // Medicina (Kaunas). - 2019. – V. 55, No. 8. – P. 496. doi: 10.3390/medicina55080496.

16. Wang E.Y. Association between single-nucleotide polymorphisms in interleukin-12A and risk of chronic obstructive pulmonary disease / E.Y. Wang, W.B. Liang, L. Zhang // DNA Cell Biol. - 2012. - V. 31, No. 9. – P. 1475-1479. doi: 10.1089/dna.2012.1719.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.06

УДК 616-006;575

В.М. Николаев, Е.К. Румянцев, С.И. Софронова, А.А. Григорьева, С.А. Федорова

ПОИСК АССОЦИАЦИЙ ДЕЛЕЦИОННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ *GSTM1* И *GSTT1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКИХ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., руковод. отдела, Nikolaev1126@mail.ru, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – н.с., nastiagrigoryeva@gmail.com. **ФЕДОРОВА Сардаана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб. СВФУ им. М.К. Аммосова, sa.fedorova@s-vfu.ru.

Проведен поиск ассоциаций делеционных полиморфизмов фермента глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития рака легких в популяции якутов. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генов *GSTM1, GSTT1* был проведен в выборках больных раком легкого и контроля. В популяции якутов нами не было найдено статистически значимой связи между нулевыми генотипами *GSTT1* и *GSTM1* и их комбинациями с риском развития рака легкого. Впервые установлено, что генотип *GSTM1**+/ *GSTT1**0 в группе больных немелкоклеточным раком легкого в якутской популяции встречался в 3,7 раза реже по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: глутатион-S-трансфераза, гены биотрансформации ксенобиотиков, ферменты детоксикации ксенобиотиков, рак легких, изоферменты, делеция.

The search for associations of deletion polymorphisms of the enzyme glutathione-S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* with the risk of developing lung cancer in the Yakut population was carried out. The analysis of polymorphic variants of specific regions of genes *GSTM1, GSTT1* was carried out in the samples of patients with lung cancer and the control group. In the Yakut population, we did not find a statistically significant relationship between the null genotypes *GSTT1* and *GSTM1* and their combinations with the risk of developing lung cancer. It was established for the first time that the genotype *GSTM1 * + / GSTT1 * 0* in the group of patients with non-small cell lung cancer in the Yakut population was found 3.7 times less frequently than in the control group.

Keywords: glutathione-S-transferase, genes for biotransformation of xenobiotics, xenobiotic detoxification enzymes, lung cancer, isozymes, deletion.

Введение. В структуре онкологической заболеваемости в Якутии рак легкого занимает лидирующие позиции. Ежегодно в республике с населением в 982,1 тыс. чел. раком легкого заболевают приблизительно 400 чел. [1]. Острота проблемы обусловлена не только высокой распространенностью заболевания, но и поздней диагностикой, неудовлетворительными результатами лечения и, как следствие, высокой летальностью.

Согласно литературным данным, развитию рака легких могут способствовать внешние фоновые факторы, такие как: асбест [15], радон [27], мышьяк [28] полициклические ароматические углеводороды [19] и т.д. По мнению многих исследователей, одной из самых главных причин причиной развития рака легкого во всем мире является курение [7,9,24], но при этом онкопатология легких развивается не у всех курильщиков, а только у 5-10% [22]. Табачный дым содержит около 4000 известных химических веществ, установлено, что из них 60 вызывают онкологические заболевания [29]. Эти канцерогенные вещества подвергаются обезвреживанию ферментами системы детоксикации ксенобиотиков, немаловажную роль в этом процессе играют ферменты семейства глутатион-S-трансфераз [16; 26].

Глутатион-S-трансферазы (GST; EC 2.5.1.18) являются ферментами второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, которые катализируют реакцию конъюгации глутатиона с широким рядом неполярных соединений эндогенного и экзогенного происхождения, содержащих электрофильные атомы углерода, серы, азота и фосфора [20]. У человека ферменты GST представлены преимущественно цитозольным семейством, при этом различают восемь классов димерных ферментов, которые классифицируются на основе их аминокислотных последовательностей и субстратной специфичности: α (A), – (K), μ (M), π (P), θ (T), σ (S), ω (O), ζ (Z) [25]. Спектр субстратов этих изоферментов частично перекрывается. Так, например, фактически для всех изоферментов GST субстратом является вещество 1-хлоро-2,4-динитробензол, единственным исключением является изофермент *GSTT1* [23]. Но несмотря на это, изоформы GST проявляют свою специфичность. Так, ферменты класса A преимущественно связываются с гидроперекисью кумола, класса P – с этакриновой кислотой, класса M – с эпоксидами, бензо(а)пиреном, стирол-7,8-оксидом, транс-стильбеноксидом, класса T – с эпоксибутаном, этиленоксидом, галометанами и бромистым метилом и т.д. [12].

Предполагается, что нарушения в функционировании ферментов системы детоксикации могут спровоцировать развитие онкологических заболеваний. Для изучения ассоциации с онкологическими заболеваниями особенно интересны два полиморфных гена *GSTT1* и *GSTM1*, имеющих мутацию в виде обширной делеции, которая характеризуется полным отсутствием экспрессии соответствующих форм ферментов. Согласно некоторым литературным источникам, известно, что носители этих мутаций имеют более высокий риск развития онкопатологий [22; 10]. Распространенность нулевых аллелей *GSTM1* и *GSTT1* сильно различается среди разных этнических групп [5].

Цель данного исследования - поиск ассоциаций делеционных полиморфизмов фермента глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития рака легких в популяции якутов.

Материал и методы исследования. Данная работа была выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования» в отделе изучения механизмов адаптации ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем».

Было обследовано 112 пациентов больных раком легкого. Пациентам был поставлен диагноз рак легких на основании гистопатологического исследования. Гистологические типы рака легких включали немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого и аденокарциному легкого. Другие типы рака легких включали: крупноклеточную карциному, мезотелиому и карциноид бронхов и т.д. В качестве контрольной группы было исследовано 65 людей без признаков онкологических и предонкологических или каких-либо хронических или острых воспалительных заболеваний. Обязательным было получение информированного согласия респондентов на исследование (согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП №49 от 25.03.2018 г.).

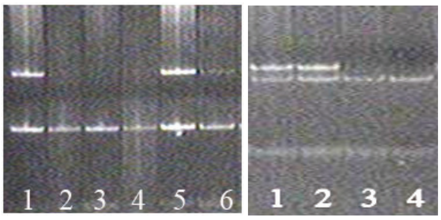
В табл. 1 указана общая характеристика исследованных групп. Согласно анкетным данным больные раком легкого почти все являются курильщиками с большим стажем, из них только 15 чел. (13,4%) некурящих. По сравнению с больными лица контрольной группы имели бо́льшую долю некурящих лиц – 23 чел. (35,4%). Пациенты были разделены на три группы согласно гистологическому типу опухоли.

Венозную кровь брали натощак из локтевой вены. ДНК выделяли с помощью стандартного метода фенольно-хлороформной экстракции [14]. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генов *GSTM1, GSTT1* проводился с использованием методов полимеразной цепной реак-

Таблица 1

Характеристика контрольной группы и больных раком легких по гистологическому типу

Группа	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	n	Возраст X * SD
Все пациенты	84 (75,0)	28 (25,0)	112	59,99±0,80
Немелкоклеточный рак легкого	43 (76,8)	13 (23,2)	56	59,68±0,96
Аденокарцинома	2 (33,3)	4 (66,7)	6	69,83±3,90
Плоскоклеточный рак легкого	10 (83,3)	2 (16,3)	12	56,82±2,45
Другие типы рака	29 (76,3)	9 (23,7)	38	59,74±1,26
Контроль	49 (75,4)	16 (24,6)	65	55,69±1,02



а б

Примеры идентификации: а – GSTT1*0 и GSTT1*+ генотипов по гену *GSTT1*; CYP1A1 – внутренний контроль ПЦР (183bp); 2, 3, 4, 6 – «GSTT1*0» генотип; 1, 5 – «GSTT1*+» генотип; б - GSTM1*0 и GSTM1*+ генотипов по гену *GSTM1*; CYP1A1 – внутренний контроль ПЦР (183bp); 3, 4 – «GSTM1*0» генотип; 1,2 – «GSTM1*+» генотип

ции, используя структуру праймеров, описанных ранее [21]. Детекцию продуктов амплификации проводили в 7%-ном полиакриламидном геле. На наличие нулевых делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* указывало отсутствие соответствующих бэндов 271bp и 480bp. В качестве внутреннего контроля был амплифицирован ген *CYP1A1* размером 183bp (рисунок).

В исследовании использовались вычислительные методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных SPSS for Windows 10.0. Для проверки значимости при сравнении частоты генотипов в группах применяли стандартный критерий χ2 Пирсона или точный критерий Фишера для маленьких выборок. Связь между генотипами и риском развития рака легкого оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Таблица 2

Частота нулевых генотипов *GSTTM1* и *GSTT1* у больных раком легкого и в контрольной группе

Группа	n	n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
GSTM1*0						
Все пациенты	112	57 (50,9)	1,458	0,787-2,703	1,443	0,229
Немелкоклеточный рак легкого	56	27 (48,2)	1,31	0,637-2,691	0,542	0,461
Аденокарцинома	6	3 (50,0)	1,407	0,264-7,511	0,161	0,688
Плоскоклеточный рак легкого	12	8 (66,7)	2,814	0,769-10,304	2,58	0,108
Другие типы рака	38	19 (50,0)	1,407	0,629-3,147	0,694	0,404
Контроль	65	27 (41,5)				
GSTT1*0						
Все пациенты	112	36 (32,1)	0,809	0,426-1,536	0,419	0,517
Немелкоклеточный рак легкого	56	12 (21,4)	0,466	0,206-1,050	3,455	0,063
Аденокарцинома	6	3 (50,0)	1,708	0,319-9,145	0,398	0,527
Плоскоклеточный рак легкого	12	4 (33,3)	0,854	0,232-3,139	0,056	0,812
Другие типы рака	38	17 (44,7)	1,383	0,613-3,121	0,611	0,434
Контроль	65	24 (36,9)				
GSTM1*0/GSTT1*0						
Все пациенты	112	22 (19,6)	1,2	0,540-2,666	0,2	0,654
Немелкоклеточный рак легкого	56	9 (16,1)	0,94	0,358-2,502	0,015	0,899
Аденокарцинома	6	1 (16,7)	0,981	0,104-9,248	0,0003	0,987
Плоскоклеточный рак легкого	12	2 (16,7)	0,981	0,188-5,116	0,0005	0,982
Другие типы рака	38	10 (26,3)	1,753	0,664-4,627	1,303	0,253
Контроль	65	11 (16,9)				

Таблица 3

Комбинированная частота генотипов *GSTTM1* и *GSTT1* у пациентов с онкопатологией легких и в контрольной группе

Группа	n	Генотип (*GSTM1*+ / GSTT1*+*) n (%)	Генотип (*GSTM1*0 / GSTT1*+*) n (%)	Генотип (*GSTM1*+ / GSTT1*0*) n (%)	Генотип (*GSTM1*0 / GSTT1*0*) n (%)
Все пациенты	**112**	**41 (36,6)**	**35 (31,3)**	**14 (12,5)**	**22 (19,6)**
Немелкоклеточный рак легкого	56	26 (46)	18 (32,1)	3 (5,4)*	9 (16,1)
Аденокарцинома	6	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)
Плоскоклеточный рак легкого	12	2 (16,7)	6 (50,0)	2 (16,7)	2 (16,7)
Другие типы рака	38	12 (31,6)	9 (23,7)	7 (18,4)	10 (26,3)
Контроль	**65**	**25 (38,5)**	**16 (24,6)**	**13 (20,0)**	**11 (16,9)**

* $p \leq 0{,}05$.

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости нулевых делеционных полиморфизмов генов *GSTM1*0* и *GSTT1*0* у больных раком легкого (n=112) составила 50,9 и 32,1%, в контрольной выборке (n=65) - 41,5 и 36,9% соответственно.

Согласно полученным нами данным в суммарной выборке больных раком легкого частота встречаемости «нулевого» генотипа *GSTM1*0* была в 1,2 раза выше по сравнению со здоровыми индивидами, но различия между группами не достигали уровня статистической значимости. При этом отношение шансов развития рака легкого при носительстве нулевого генотипа *GSTM1*0* было выше в 1,5 раза (ОШ 1,458 (ДИ 95%: 0,787-2,703) (табл. 2). По частоте встречаемости «нулевого» генотипа *GSTT1*0* между суммарной выборкой больных раком легкого и контролем статистически значимых различий также не было выявлено при ОШ 0,809; ДИ 95% (0,426-1,536).

При исследовании взаимосвязи между генотипами *GSTT1, GSTM1* и различными гистологическими типами рака легких было установлено, что в группе больных с плоскоклеточным раком легкого шанс встретить нулевой генотип *GSTM1*0* выше в 2,8 раза по сравнению с лицами, не страдающими онкологическими заболеваниями (ОШ 2,814; 95% ДИ (0,769-10,304)), но эти различия не достигали уровня статистической значимости. Частота встречаемости нулевого генотипа *GSTT1*0* в группах больных с аденокарциномой была выше по сравнению с контролем в 1,7 раза (ОШ 1,708; ДИ 95% (0,319-9,145)), но данные различия также не были значимыми (табл. 2).

Нами был проведен анализ комбинированной частоты генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в контрольной группе и у пациентов, страдающих раком легкого. Комбинированный нулевой генотип *GSTM1*0/GSTT1*0* встречался в 1,2 раза чаще в суммарной группе больных по сравнению со здоровыми (ОШ 1,200 (ДИ 95%: 0,540-2,666); но различия не достигали уровня статистической значимости (p=0,654). Если смотреть по гистологическим типам рака,

Таблица 4

Частота встречаемости делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* в различных популяциях

Популяция	n	Генотип (*GSTM1*0*) n (%)	n	Генотип (*GSTT1*0*) n (%)	n	Генотип (*GSTM1*0/ GSTT1*0*) n (%)	Источники
Якуты	65	27 (41,5)	65	24 (36,9)	65	11 (16,9)	
Буряты	130	49 (37,7)	130	53 (40,8)	129	21 (16,3)	Табиханова и др., (2019)
Казахи	220	118 (46,4)	220	56 (25,5)	220	27 (12,3)	Balmukhanov et al., 2013
Китайцы	412	194 (47,1)	412	198 (48,1)	412	90 (21,8)	Zhang et al., 2011
Японцы	457	236 (51,6)	457	205 (44,9)	457	333 (72,9)	Hidaka et al., 2016
Турки	231	124 (53,6)	231	43 (18,6)	108	22 (20,40)	Ada et al., 2012
Русские	341	164 (48,1)	341	132(38,7)	341	78 (22,9)	Корчагина и др., 2011

то у пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого, аденокарциномой и плоскоклеточным раком, частота встречаемости нулевого комбинированного генотипа была схожа с контролем и статистически значимо не отличалась. Однако при других типах рака частота встречаемости нулевого комбинированного генотипа *GSTM1*0/GSTT1*0* была в 1,5 раза выше контроля (ОШ 1,753 (ДИ 95%: 0,664-4,627); $\chi 2$=1,303, p=0,253).

Среди всех комбинаций исследуемых генотипов статистически значимое отличие частоты встречаемости генотипа *GSTM1*+/GSTT1*0* нами было отмечено у лиц, страдающих немелкоклеточным раком легкого. Комбинация генотипов *GSTM1*+/GSTT1*0* встречалась в 3,7 раза реже в группе больных немелкоклеточным раком легкого (ОШ 0,226 (ДИ 95%: 0,0609-0,841); $\chi 2$=5,621, p=0,0177) по сравнению с группой контроля. В других комбинациях связи делеционных генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития разных гистологических типов рака легких нами не выявлено (табл. 3).

Легкие наиболее уязвимы к действию канцерогенов, содержащихся в загрязненном воздухе, поскольку непосредственно контактируют с ними. Ткани и клетки каждого органа обладают уникальным набором изоферментов системы детоксикации, в тканях легких активно экспрессируются оба гена *GSTM1* и *GSTT1*, что подтверждают данные консорциума UniProt [https://www.uniprot.org].

Ген *GSTM1* располагается на коротком плече 1-й хромосомы (1p13.3), имеет протяженность 5,929kb и состоит из 8 экзонов. На 22 хромосоме располагается ген *GSTT1* (22q11.23), он занимает около 8,179kb и состоит из 6 экзонов (https://www.ncbi.nlm.nih.gov). Особенностью этих генов является наличие обширных делеций, имеющих размеры 15kb *(GSTM1)* и 50kb *(GSTT1)*. Мутации *GSTM1* и *GSTT1* являются полиморфными, в разных популяциях мира они встречаются с частотой 37-53 и 18-48% соответственно (табл. 4). Фенотипическим проявлением делеций является полное отсутствие ферментов *GSTM1* и *GSTT1* [11].

Некоторые исследователи утверждают, что делеционные полиморфизмы в генах *GSTM1* и *GSTT1* снижают общую ферментативную активность GST [31]. Нужно отметить, что снижение активности важных ферментов, необходимых для обезвреживания канцерогенов может привести к повышенному риску развития онкологических заболеваний. В связи с этим многие авторы ищут взаимосвязь между нулевыми генотипами *GSTM1, GSTT1* и развитием онкопатологий [10,22].

Наши результаты показали, что нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* не имеют статистически значимой связи с риском развития рака легких в популяции якутов, как и их нулевые комбинации *GSTM1*0/GSTT1*0*. Нами обнаружено, что в популяции якутов генотип *GSTM1*+/GSTT1*0* в группе больных немелкоклеточным раком легкого встречался в 3,7 раза реже по сравнению с группой контроля, и это значение достигало статистической значимости. При проведении анализа исследований, проведенных ранее в различных популяциях, стало понятным, что многие результаты противоречат друг другу. Так, например, в работе Carlsten et al. (2008) была обнаружена статистически значимая связь между нулевым генотипом *GSTM1* и развитием онкопатологии легких, в то время как Liu et al. (2015) не обнаружили статистически значимой ассоциации, причем оба исследования рассматривали популяцию Китая. В исследовании Liu et al. (2020) авторами отмечается, что была выявлена статистически значимая связь между нулевым генотипом *GSTT1* и раком легкого в популяции азиатов, но в популяциях европейцев и африканцев значимой ассоциации не было обнаружено.

Согласно результатам метаанализа ассоциации риска развития рака легкого с нулевыми генотипами *GSTM1* и *GSTT1* и их комбинациями, проведенного группой исследователей Zhang et al. (2021), были получены достаточно интересные результаты на очень большой выборке. Статистически значимые ассоциации с развитием рака легкого были обнаружены в популяции Японии по нулевому генотипу *GSTM1*, а в китайской популяции по нулевому генотипу *GSTT1*. Значимая ассоциация между аденокарциномой легкого и нулевыми генотипами *GSTM1* и *GSTT1* была обнаружена Zhang et al. (2021) в азиатских популяциях.

Заключение. Таким образом, исходя из полученных нами данных можно сделать вывод о том, что гены *GSTT1* и *GSTM1* могут играть разные роли в предрасположенности к раку в разных популяциях. Это объясняется тем, что онкологические заболевания являются многофакторными, наслоение различных факторов создает условия, в которых одинаковые комбинации нулевых генотипов генов *GSTT1* и *GSTM1* могут быть факторами риска или не иметь ассоциации с развитием рака легкого. В популяции якутов нами не было найдено статистически значимой связи между нулевыми генотипами *GSTT1* и *GSTM1* и их комбинациями с риском развития раком легкого, но обнаружено, что генотип *GSTM1*+/GSTT1*0* значимо реже встречался в группе больных немелкоклеточным раком легкого по сравнению с группой контроля.

Литература

1. Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии (заболеваемость и смертность) / П.М. Иванов, Л.Н. Афанасьева, С.А. Мыреева и др.; Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Министерство здравоохранения РС(Я), Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова. – Якутск: Изд-во «Сфера», 2018. – 180 с.

Ivanov P.M., Afanasyeva L.N., Myreeva S.A. et al. Malignant neoplasms in Yakutia (morbidity and mortality). Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), Medical Institute of M.K. Ammosov NEFU - Yakutsk: Sfera Publishing House, 2018. – 180 p.

2. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири / Р.П. Корчагина, Л.П. Осипова, Н.А. Вавилова [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2011. - Т. 15, № 3. - С. 448-461.

Polymorphism of genes for biotransformation of xenobiotics GSTM1, GSTT1, CYP2D6, probable markers of the risk of cancer, in the populations of indigenous ethnic groups and Russians of Northern Siberia / Korchagina RP, Osipova LP, Vavilova NA et. al. // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2011. T. 15, No. 3. p. 448-461.

3. Табиханова Л.Э. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1, GSTT1* и *GSTP1*, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири / Л.Э. Табиханова, Л.П. Осипова, Е.Н. Воронина, М.Л. Филипенко // Медицинская генетика. – 2019. – Т.18, №2. - С. 24-34. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34.

Tabikhanova LE. Distribution of polymorphic variants of genes for biotransformation of xenobiotics *GSTM1, GSTT1* and *GSTP1* in the indigenous and Russian populations of Eastern Siberia / L.E. Tabikhanova, L.P. Osipova, E.N. Voronina, M.L. Filipenko // Medical genetics. 2019; 18 (2): P. 24-34. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34]

4. Ada AO, Kunak SC, Hancer F, et al. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and lung cancer risk in a Turkish population. Mol Biol Rep. 2012;39(5):5985-5993. doi:10.1007/s11033-011-1411-0.

5. Arruda VR, Grignolli CE, Gonçalves MS, et al. Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis?. Clin Genet. 1998;54(3):210-214. doi:10.1111/j.1399-0004.1998.tb04286.x.

6. Balmukhanov, T., Khanseitova, A. , Nigmatova, V., Ashirbekov, E., Talaeva, S. and Aitkhozhina, N. (2013) Polymorphisms at GSTM 1, GSTP 1, GSTT 1 Detoxification Genes Loci and Risk of Breast Cancer in Kazakhstan Population. Advances in Breast Cancer Research, 2, 114-118. doi: 10.4236/abcr.2013.24019.

7. Cao M, Chen W. Epidemiology of lung cancer in China. Thorac Cancer. 2019;10(1):3-7. doi:10.1111/1759-7714.12916.

8. Carlsten C, Sagoo GS, Frodsham AJ, Burke W, Higgins JP. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and lung cancer: a literature-based systematic HuGE review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2008;167(7):759-774. doi:10.1093/aje/kwm383.

9. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. Radiol Clin North Am. 2012;50(5):863-876. doi:10.1016/j.rcl.2012.06.006.

10. Gao Y, Gao F, Hu TT, Li G, Sui YX. Combined effects of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms on risk of lung cancer: Evidence from a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(17):28135-28143. doi:10.18632/oncotarget.15943

11. Grubisa I, Otasevic P, Vucinic N, et al. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherogenesis in a Serbian population. Genet Mol Biol. 2018;41(1):35-40. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2017-0034

12. Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. Pharmacology. 2000;61(3):154-166. doi:10.1159/000028396

13. Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, et al. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. Int J Cancer. 2016;139(4):759-768. doi:10.1002/ijc.30130

14. Johns M., Paulus-Thomas J. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol // Analyt. Biochem. - 1989. - V. 80, № 2. - P. 276-278.

15. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. Int J Environ Res Public Health. 2019;17(1):258. Published 2019 Dec 30. doi:10.3390/ijerph17010258

16. Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, et al. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. Carcinogenesis. 2011;32(10):1507-1511. doi:10.1093/carcin/bgr175

17. Liu H, Ma HF, Chen YK. Association between GSTM1 polymorphisms and lung cancer: an updated meta-analysis. Genet Mol Res. 2015;14(1):1385-1392. Published 2015 Feb 13. doi: 10.4238/2015.February.13.17

18. Liu T, Liu WZ, Sun Y, Bi XH, Zhou HF. An updated meta-analysis of the relationship between glutathione S-transferase T1 null/presence gene polymorphism and the risk of lung cancer. J Cancer Res Ther. 2020;16(4):718-725. doi:10.4103/0973-1482.189237

19. Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. Toxicol Sci. 2015;145(1):5-15. doi:10.1093/toxsci/kfv040

20. Perperopoulou F, Pouliou F, Labrou NE. Recent advances in protein engineering and biotechnological applications of glutathione transferases. Crit Rev Biotechnol. 2018;38(4):511-528. doi:10.1080/07388551.2017.1375890

21. Recio-Vega R, Olivas-Calderon E, Michel-Ramirez G, et al. Associations between sperm quality, DNA damage, and CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with 1-hydroxypyrene urinary levels in men occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. Int Arch Occup Environ Health. 2018;91(6):725-734. doi:10.1007/s00420-018-1320-9

22. Ritambhara, Tiwari S, Vijayaraghavalu S, Kumar M. Genetic Polymorphisms of Xenobiotic Metabolizing Genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1), Gene-Gene Interaction with Association to Lung Cancer Risk in North India; A Case Control Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(9):2707-2714. Published 2019 Sep 1. doi:10.31557/APJCP.2019.20.9.2707

23. Robin SKD, Ansari M, Uppugunduri CRS. Spectrophotometric Screening for Potential Inhibitors of Cytosolic Glutathione S-Transferases. J Vis Exp. 2020;(164):10.3791/61347. Published 2020 Oct 10. doi:10.3791/61347

24. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. Adv Exp Med Biol. 2016;893:21-41. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_2

25. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. Antioxidants (Basel). 2021;10(5):701. Published 2021 Apr 29. doi:10.3390/antiox10050701

26. Singhal SS, Singhal J, Figarola JL, Riggs A, Horne D, Awasthi S. 2'-Hydroxyflavanone: A promising molecule for kidney cancer prevention. Biochem Pharmacol. 2015;96(3):151-158. doi:10.1016/j.bcp.2015.04.022

27. Vogeltanz-Holm N, Schwartz GG. Radon and lung cancer: What does the public really know?. J Environ Radioact. 2018;192:26-31. doi:10.1016/j.jenvrad.2018.05.017

28. Wei S, Zhang H, Tao S. A review of arsenic exposure and lung cancer. Toxicol Res (Camb). 2019;8(3):319-327. Published 2019 Jan 23. doi:10.1039/c8tx00298c

29. Wu CH, Lee CH, Ho YS. Nicotinic acetylcholine receptor-based blockade: applications of molecular targets for cancer therapy. Clin Cancer Res. 2011;17(11):3533-3541. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2434

30. Zhang AP, Liu BH, Wang L, Gao Y, Li F, Sun SX. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(12):3421-3425.

31. Zhang J, Wu Y, Hu X, et al. GSTT1, GSTP1, and GSTM1 genetic variants are associated with survival in previously untreated metastatic breast cancer. Oncotarget. 2017;8(62):105905-105914. Published 2017 Nov 14. doi:10.18632/oncotarget.22450

32. Zhang WP, Yang C, Xu LJ, Wang W, Song L, He XF. Individual and combined effects of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms on lung cancer risk: A meta-analysis and re-analysis of systematic meta-analyses. Medicine (Baltimore). 2021;100(26):e26104. doi:10.1097/MD.0000000000026104

К.В. Верещагина, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.07
УДК 612.07.1:616.441– 002(470.11)

Цель исследования – выявить особенности иммунных реакций при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) у жителей северного региона. Установлено, что при АИТ повышаются концентрации цитотоксических Т–лимфоцитов при низкой активности натуральных киллеров и фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов. Развитие клеточно–опосредованной цитотоксичности формируется на низком фоновом уровне активности зрелых Т–лимфоцитов (CD3+), натуральных киллеров (CD3–CD16+CD56+), активированных Т–лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) и лимфоцитов, способных к пролиферации (CD10+).
Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, антитела, Т–лимфоциты, провоспалительные цитокины, жители Севера.

The aim of the study is to identify the features of immune responses in autoimmune thyroiditis (AIT) in inhabitants of the northern region. It was found that with AIT the concentration of cytotoxic T-lymphocytes increases with low activity of natural killer cells and the phagocytic capacity of neutrophilic granulocytes. The development of cell-mediated cytotoxicity is formed at a low background level of activity of mature T-lymphocytes (CD3 +), natural killer cells (CD3 – CD16 + CD56 +), activated T-lymphocytes with a receptor to transferrin (CD71 +) and proliferative lymphocytes (CD10 +).
Keywords: autoimmune thyroiditis, antibodies, T-lymphocytes, pro-inflammatory cytokines, inhabitants of the North.

Введение. Аутоиммунный процесс является физиологическим процессом, регулирующим секрецию, тканевой метаболизм, использование, клиренс гормонов и других биологически активных веществ в организме [9, 18]. В настоящее время расширяется представление о спектре аутоантител, их концентрациях и физиологической регуляторной роли [3]. Выявлено, что аутоиммунные процессы имеют четкую тенденцию к росту [12]. Повышенные концентрации аутоантител к тиреоидной пероксидазе выявляются у жителей районов, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС [2], а также в неблагоприятных климатических условиях [9, 10], при физических нагрузках [11], стрессовых ситуациях [4], а также зависят от степени тканевого метаболизма количества поступивших в кровь продуктов обмена [10].

Кроме того, при патологии могут появляться новые структуры, обладающие свойствами антигенов в результате конформационных изменений образовавшегося комплекса или деструкции любого биологически активного вещества со свойствами антигенов [7].

В связи с вышесказанным, **целью** работы является выявление особенностей иммунных реакций при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) у жителей северного региона.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись жители г. Архангельска. В работу включены результаты иммунологического обследования 223 людей в возрасте от 21 до 55 лет, в том числе 108 чел., больных АИТ, обратившихся в Центр профессиональной диагностики «Биолам», и 115 практически здоровых лиц. Критерии включения для двух групп: проживание в г. Архангельске, первая группа – практически здоровые лица на момент исследования, вторая группа – больные с диагнозом аутоиммунный тиреоидит. Средний возраст для первой группы 37,62±1,53 года, для второй - 44,93±1,79. Все исследования проводили с согласия обследованных и в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000).

Все этапы клинического лабораторного обследования были выполнены медицинскими работниками лаборатории центра «Биолам» и научными сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН: инструктаж по правилам подготовки к лабораторному исследованию, взятие биоматериала и его предварительная обработка, применение аналитической технологии с использованием соответствующих реагентов и оборудования, получение результатов обследования. Клинико-диагностическая интерпретация результатов обследования, выявление факторов риска и причин заболевания, формирование протоколов рекомендаций осуществлялись доктором медицинских наук, профессором, иммунологом Л.К. Добродеевой. Перед проведением клинико–лабораторного обследования все были информированы о возможности использования результатов обследования в исследовательских целях сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН с сохранением конфиденциальности результатов.

Была сформирована база данных, включающая данные обследуемого: дата рождения, дата обследования, возраст, пол и показатели иммунного фона.

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограмма с 5–компонентной дифференциацией лейкоцитов) на автоматическом гематологическом анализаторе XS–500i (Япония), фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимза. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови определяли по поглощению латексных частиц диаметром 0,9 мкм. Под микроскопом (ув. х 1000) определяли процент нейтрофилов, включивших латексные частицы (фагоцитарный индекс – ФИ,%), и среднее число гранул, приходящихся на один фагоцитирующий нейтрофил (фагоцитарное число – ФЧ).

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН: **ВЕРЕЩАГИНА Ксения Витальевна** – ст.лаб., vereschagina.ks@yandex.ru, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., annapoletaeva2008@yandex.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор Института.

Содержание фенотипов лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD3+CD16+CD56+, CD3–CD16+CD56+, CD10+, CD95+, CD71+) изучали методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы "Beckman Coulter" (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция) и методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», г. Москва).

Концентрацию цитокинов (TNF–α, IL–6) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Реакции оценивали с помощью фотометра Multiskan MS "Labsystems", Финляндия) и автоматического иммуноферментного анализатора «Evolis» фирмы «Bio– RAD» (Германия).

Количественное определение циркулирующих IgG антител к тиреоидной пероксидазе (антител к ТПО) проводили с использованием тест-систем компании «Orgentec» (Германия), аутоантител к двухспиральной ДНК (ds–DNA) и к нуклеопротеидам (RNP) – набором «Bio Rad», США; аутоантител классов IgM/IgG к фосфолипидам (аФЛ) – «Orgentec» (Германия).

Результаты исследования обработаны статистически с определением средних величин и представлены как средняя арифметическая ± ошибка средней (M±m), значимость различий оценивали с помощью t–критерия Стъюдента. Использовался пакет компьютерной программы «Microsoft Excel MX». Статистический анализ данных был проведен с применением пакета прикладных программ Statistics 21.0.

Результаты и обсуждение. Патологические процессы при АИТ отличаются незначительными реакциями повышения содержания лейкоцитов (с 4,34±0,16 до 6,48±0,19х10^9 кл/л; p<0,001), лимфоцитов (с 1,73±0,08 до 2,78±0,11х10^9 кл/л; p<0,001), нейтрофильных гранулоцитов (с 2,61±0,09 до 3,70±0,17х10^9 кл/л; p<0,001) и тромбоцитов (со 156,52±10,37 до 204,63±5,45х10^9 кл/л; p<0,001). В ряде случаев регистрировали тромбоцитопению (27,78±0,76%), моноцитоз (20,37±0,66%) и лимфоцитоз (15,74±0,58%). Частота регистрации дефицита содержания гемоглобина у больных АИТ по сравнению с таковой у практически здоровых лиц выше в 4,7 раза (21,30±0,67 и 4,35±0,48% соответственно); эритроцитоз регистрировали в 2,5 раза чаще (16,67±0,60 и 6,96±0,59% соответственно), что свидетельствует о компенсаторной реакции обеспечения тканей кислородом. У жителей Севера ниже продолжительность жизни эритроцита, среднего содержания в них гемоглобина, установлено изменение формы эритроцита и утолщение его клеточной стенки, что снижает активность обеспечения кислородом тканей [8]. Увеличение микровязкости липидов с повышением содержания холестерина и мононенасыщенных жирных кислот в мембранах замедляет выход O_2 из эритроцита, ухудшает реологические свойства крови и снижает скорость деоксигенации внутриклеточного Hb [13]. В венозной крови вне зависимости от возраста и срока проживания на Севере напряжение кислорода и насыщение им крови заметно снижены по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы [5]. В результате капиллярно-венозная разница у жителей северных регионов оказывается сниженной. Таким образом, у северян выше разница венозно-капиллярного парциального давления CO_2 и O_2, но ниже парциальное давление в венозной крови. Одной из причин этого явления может быть повышенная активность агрегации эритроцитов у северян; есть данные, что агрегация эритроцитов сопровождается уменьшением оксигенации тканей [14].

Сравнительные данные содержания фенотипов лимфоцитов у практически здоровых людей и больных АИТ (M±m)

Клетка, ×10^{9}кл/л	Практически здоровый житель	Пациент с АИТ	Референсные пределы содержания
CD3+	0,74±0,02	0,98±0,03**	1,0–2,5
CD4+	0,37±0,02	0,53±0,02**	0,4–0,8
CD8+	0,33±0,02	1,01±0,56***	0,2–0,6
CD10+	0,32±0,02	0,27±0,02	0,05–0,6
CD3+CD16+CD56+	0,30±0,02	0,39±0,02	0,1–0,5
CD3– CD16+CD56+	0,42±0,03	0,28±0,02**	0,4–1,0
CD95+	0,26±0,02	0,46±0,01***	0,2–1,5
CD71+	0,34±0,02	0,41±0,02*	0,4–1,5

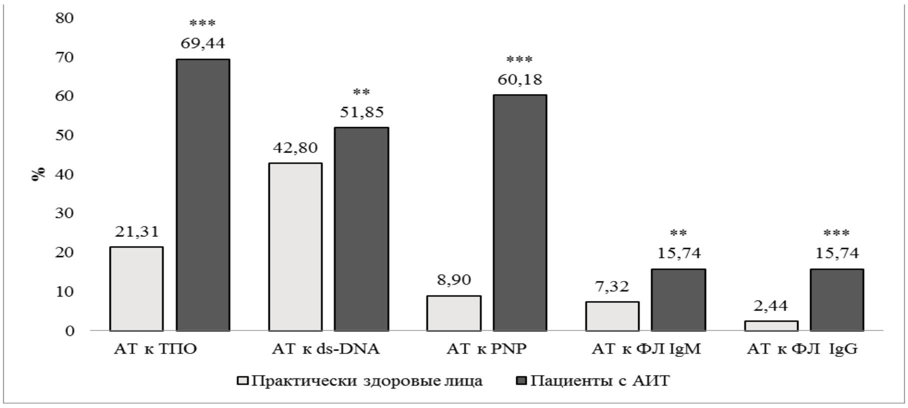
* p <0,5, ** p <0,01, *** p <0,001.

У больных АИТ (таблица) по сравнению с уровнем изучаемых параметров у практически здоровых лиц выявлено повышение содержания зрелых Т–лимфоцитов (CD3+), Т–хелперов (CD4+), цитотоксических Т–лимфоцитов (CD8+), активированных клеток с рецептором к трансферрину (CD71+) и клеток, меченых к программируемой клеточной гибели (CD95+). Обращает внимание отсутствие реакции со стороны лимфоцитов, готовых к пролиферации (CD10+), Т NK– клеток (CD3+CD16+CD56+) и снижение содержания NK– клеток (CD3–CD16+CD56+) у лиц с АИТ.

Активизация клеточно-опосредованных и антителозависимых иммунных реакций при АИТ довольно низкая. Статистически значимое увеличение содержания Т–хелперов в среднем подтверждается только у 5 больных (4,63±0,31%), повышение концентраций цитотоксических Т–лимфоцитов установлено в 8 случаях (7,41±0,40%). Данная ситуация возможна при формировании низкого исходного фона содержания иммунокомпетентных клеток в циркуляции. Так, дефицит содержания зрелых Т–клеток у больных установлен в 57,14±1,09% (60 больных), дефицит Т–хелперов выявлен в 20 случаях (18,52±0,64); низкое содержание активированных Т–лимфоцитов с рецептором к трансферрину было у 76 больных (70,37±1,23%). Вряд ли апоптоз лимфоцитов является основным механизмом формирования низкого иммунного фона; повышенный уровень клеток, меченых к апоптозу, не регистрировали, низкое их содержание было установлено у 72 больных (66,67±1,20%). Содержание клеток, способных к пролиферации (CD10+) [6,] у всех больных не превышало уровни их концентрации у практически здоровых лиц. Таким образом, низкий исходный фон уровня иммунной реактивности мог быть обеспечен снижением активности пролиферативных процессов.

Активация натуральных киллеров с увеличением их концентрации >0,4х10^9 кл/л регистрируется очень редко (у 5 больных, 4,63±0,16%). Существуют данные, что снижение количества NK–клеток соотносится с потерей иммунологического контроля над аутореактивными клонами лимфоцитов и влияет на активность аутоиммунного воспаления при АИТ [15].

Повреждение клеток щитовидной железы в аутоиммунных процессах может быть обеспечено антителозависимой цитотоксичностью, которую могут проявлять свободные мембранные



Частота регистрации повышенных концентраций антител у практически здоровых людей и больных АИТ. ** – *р <0,01, *** – р <0,001*

антитела, активируя систему комплемента, а также иммуноглобулиновые комплексы на мембране фагоцитов [1]. Нейтрофильный лейкоцитоз был редким (у 9 чел., 8,33±0,43%), моноцитоз установлен в 22 случаях (20,37±0,66 %). Создается впечатление, что основную роль в антителозависимом цитолизе обеспечивают цитотоксические лимфоциты, содержание которых в среднем в 3 раза выше, чем таковое у практически здоровых лиц. Удаление продуктов распада клеток обеспечивается фагоцитами и в данном случае преимущественно моноцитами; дефицит активно фагоцитирующих нейтрофилов у пациентов с АИТ установлен в 95,45±1,43% случаев, что в 10 раз выше, чем у практически здоровых лиц (9,30±0,69 %). Указанный дефект может играть существенную роль в дальнейшей активизации и пролонгировании аутосенсибилизации.

Аутоиммунное воспаление сопровождается увеличением содержания в крови IL–6, TNF–α (соответственно 26,67±1,71 и 18,36±0,63%). Таким образом, в ряде случаев реакция цитокинов носит системный характер. IL–6 регулирует синтез острофазных белков [17]. С–реактивный белок индуцирует секрецию TNF–α через сигнальный механизм с участием р38 МАР–киназы, Toll–подобного рецептора [16]. Основными проявлениями биологической активности TNF–α является избирательная цитотоксичность с угнетением синтеза ключевого фермента липогенеза липопротеинкиназы.

Спектр аутоантител при АИТ не ограничивается антителами к ТПО. Концентрации анти dsDNA, превышающие физиологический предел (>50 МЕ/мл), установлены у 56 больных (51,85±0,67%), анти RNP (>1,00 МЕ/мл) – у 65 (60,18±0,71%), антифосфолипиды (аФЛ) классов IgM и IgG (>10,00 МЕ/мл) повышены у 17 больных (15,74±0,37%). Антитела к ТПО, превышающие физиологический уровень (>30 МЕ/мл), установлены в 69,44±0,76 % (75 чел.) (рисунок).

Заключение. Итак, у больных АИТ кроме повышенных концентраций антител к тиреоидной пероксидазе регистрируется высокая частота выявления повышенных уровней антител к ДНК (ds–DNA) (52,3%), РНК (RNP) (60,3%), антифосфолипидам (аФЛ) классов IgM и IgG (16,17%). Создается впечатление, что при аутоиммунной патологии не только увеличивается концентрация аутоантител, но и расширяется спектр их специфичности.

Воспалительный процесс при АИТ проявляется системными реакциями – тромбоцитопенией (27%), повышением содержания IL–6 и TNF–α (26 и 18% соответственно), лимфоцитозом и моноцитозом (15 и 20% соответственно). Возможно, что лизис тромбоцитов инициирует развитие цитокиновой реакции и мононуклеаров.

Концентрации Т–лимфоцитов (CD8+) повышаются при АИТ фактически в 3 раза при низкой активности натуральных киллеров и фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов. Клиренс продуктов цитолиза обеспечивается преимущественно моноцитами; дефицит фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов может значительно пролонгировать аутосенсибилизацию. Развитие клеточно–опосредованной цитотоксичности формируется на низком фоновом уровне активности (в 72%) зрелых Т– лимфоцитов (CD3+), натуральных киллеров (в 79 %), а также активированных Т–лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) (в 70,37%) и лимфоцитов, готовых к пролиферации (CD10+) (в 96%), что вообще характерно для жителей высоких широт.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ АААА– А17– 117033010123– 0).

Литература

1. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И.И. Дедов, Е.А.Трошина, С.С. Антонова [и др.] // Проблемы эндокринологии, 2002. – №48(2). – С. 6–13. doi: /10.14341/probl11500

Autoimmune diseases of the thyroid gland: the state of the problem / Dedov II, Troshina EA, Antonova SS, et. al. // Problems of endocrinology. - 2002; 48(2). - P. 6-13. doi: /10.14341/probl11500.

2. Воронцова Т.В. Аутоиммунные реакции в щитовидной железе и радиация / Т.В. Воронцова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 20–27.

Vorontsova TV. Autoimmune reactions in the thyroid gland and radiation //Immunopathology, allergology, infectology. - 2000; 2. - P. 20-27.

3. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование / Л.К. Добродеева // Сыктывкар: Изд. КНЦ УрО РАН, – 2001. – 212 с.

Dobrodeeva LK. Immunological zoning // Syktyvkar: NTS UrO RAN; - 2001.

4. Иммунодефицитные состояния / В.Р. Гофман, Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.

Immunodeficiency conditions / Hoffman VR, Kalinina NM, Ketlinsky SA [et. al.]. - St. Petersburg: Folio. - 2000.

5. Ким Л.Б. Влияние полярного стажа на кислородотранспортную функцию крови у северян различного возраста / Л. Б. Ким // Арктика и Север. – 2014. – №17. – С. 150– 162.

Kim LB. The effect of polar experience on the oxygen transport function of blood in northerners of various ages // *Arctic and North*. - 2014; 17. – P. 150–162.

6. Козинец Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинец, В.А. Макаров. – М.: Триада– Х – 1997. – 480 с.

Kozinets GI. Studies of blood system in clinical practice // Moscow: Triada-X. - 1997; 480 p.

7. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В. Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Барышников // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 249–253.

Novikov VV. Soluble forms of membrane antigens of the cells of the immune system // Immunology. - 2007; 4. - P. 249–253.

8. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марачев [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.

Human pathology in the North / Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Marachev AG. et al. // M.: Medicine. - 1985.

9. Содержание аутоантител у практически здоровых людей / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Г.Т. Лютфалиева [и др.]. – Физиология человека, 2006. – Т. 32, № 1. – С. 99–107.

The content of autoantibodies in practically healthy people / Dobrodeeva LK, Senkova LV, Lutfalieva GT, et al. // Human physiology. - 2006; 32 (1). – P. 99–107.

10. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии / В.М. Шубик .- Л.: Медицина, – 1976. – 240 с.

Shubik VM. Problems of Ecological Immunology. - L: Medicine. - 1976.

11. Шубик В.М. Иммунологическая реактивность юных спортсменов / В.М. Шубик, М.Я. Левин. - М., 1982. – 136с.

Shubik VM. Immunological reactance of young athletes. - Moscow. - 1982.

12. Яровинский Б.Г. Количественное определение IgE и IgG к ДНК у больных атопическим дерматитом и атопической аллопецией методом ИФА / Б.Г. Яровинский, В.А. Егоров, А.В. Фридлиб // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 11. – С. 38.

Yarovinsky BG. Quantitative determination of IgE and IgG to DNA in patients with atopic dermatitis and atopic allopecia by ELISA // Clinical laboratory diagnostics. - 2001; 11. - 38 p.

13. A method for studying oxygen diffusion barrier in erythrocytes: Effects of haemoglobin content and membrane cholesteroll / K. Kon, N. Maeda, M. Sekija [et al.] // J. Physiol. (Gr. Brit.). –1980 – V. 309 – P. 569– 590.

14. Lafstram B. Intravascular aggregation and oxygen consumption: aggregation of red blood cells produced by high molecular weight dextran or by hypothermia / B. Lafstram // Acta anaesthesiol. Scand. — 1959. — № 3 (1). — P. 41–51

15. Liu R. Autoreactive T cells mediateNK cell degeneration in autoimmune disease / R. Liu, L. Van Kaer, A. La Cava [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 5247–5254.

16. Nagy Z.A., Terminal differecation of T–cells specific for mutant H– 2K antigene / Z.A. Nagy, P. Kusnierczyk, J. Klein // J. Immunology. – 1981. – Vol. 11. – P. 167– 172.

17. Naka T. The paradigm of IL– 6: from basic science to medicine / T. Naka, N. Nishimoto, T. Kishimoto // Arthr Res. – 2002. –Vol. 4(Suppl. 3). –P. 233–42

18. Rodman T. C. Innate natural antibodies. Primary roles indicated by specific epitopes / T. C. Rodman, E. Stephen, J. J. Sullivan [et al.] // Hum. Immunol. – 1997. – Vol. 55, N 2. – P. 87–95.

Е.Г. Чухнина, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГОМЕОБОКСА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.08

УДК 618.145

Выполнен анализ влияния экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* в строме эндометрия женщин позднего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Выявлена тенденция к статистически значимому снижению экспрессии *HOXA11* в строме эндометрия при эффективных попытках лечения бесплодия.

С помощью метода ROC (Receiver operator characteristic) анализа и расчетов площади под ROC–кривой определены благоприятные уровни экспрессии *HOXA11* для успешной имплантации бластоцисты и живорождения у бесплодных женщин с собственными и донорскими ооцитами.

Ключевые слова: *HOXA10, HOXA11*, экспрессия, вспомогательные репродуктивные технологии, имплантация.

An analysis of the effect of *HOXA10* and *HOXA11* expression in the endometrial stroma of late reproductive women with tubal infertility factor on the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs was performed.

There was a tendency to a statistically significant decrease in the expression of *HOXA11* in the endometrial stroma during effective attempts to treat infertility.

Using the ROC (Receiver operator characteristic) method of analysis and calculations of the area under the ROC curve (AUC), it was found out that favorable levels of *HOXA11* expression for successful blastocyst implantation and live births in infertile women with their own and donor oocytes.

Keywords: *HOXA10, HOXA11*, expression, assisted reproductive technologies, implantation.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГМУ» Минздрава России, Челябинск: **ЧУХНИНА Елена Галиевна** – аспирант, chuhninaeg@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6929-0892, **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., доцент, проф., https://orcid.org/0000-0003-0800-3380, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, https://orcid.org/0000-0002-4512-3421, **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., https://orcid.org/0000-0002-1672-7058; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Медицинский центр женского здоровья, Москва, https://orcid.org/0000-0003-3883-3967; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой ПОВ Медицинского института «Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова».

Потенциальная роль генов *HOXA10* и *HOXA11* в процессах имплантации и функциональной регуляции тканей репродуктивного тракта признана, однако причины и последствия особенностей экспрессии активно обсуждаются.

Способность к регуляции гомеобокс-генами анатомической и функциональной идентичности структур сегментов тела определена с периода эмбриогенеза [10]. Установлена взаимосвязь развития аномалий при генетических мутациях *Hox/HOX* с нарушением не только органогенеза, но и регуляции кодирования транскрипционных факторов, влияющих на активность «нижестоящих» генов.

Данные о генах *HOXA* и их вероятной роли для имплантации у женщин немногочисленны и противоречивы. Экспрессия *HOXA10* в эндометрии взрослых женщин происходит в течение менструального цикла [7], более выражена в функциональном слое в сравнении с базальным [18].

Роль *HOXA10* и *HOXA11* как модераторов активации, либо супрессии нижестоящих генов-мишеней [9] основана на способности к регуляции дифференцирования и пролиферации эндометрия посредством связывания рецепторов с женскими половыми гормонами [4,18]. В период имплантации усиление экспрессии мРНК генов *HOXA* обусловлено преобразованием клеток стромы в децидуальные [15].

Аномальную экспрессию генов *HOX* полагают причиной нарушения процесса имплантации, рецидивирующих самопроизвольных выкидышей, состояний, связанных с бесплодием (эндометриоз-ассоциированным, неясного генеза, синдромом поликистозных яичников) [5,10,12,14].

Имеются сообщения, что увеличение экспрессии *HOXA11* в эндометрии сопряжено с повышением частоты имплантации [4,16,21]. Показатели белков *HOXA11* у бесплодных и фертильных женщин, здоровых и с гинекологическими заболеваниями, разнятся в различных сообщениях [10,11].

Механизмы нарушения рецептивности эндометрия в период «имплантационного окна» связывают с аномальным синтезом белка вследствие мутаций и эпигенетических отклонений.

Заключения об аберрантно высокой экспрессии мРНК *HOXA10* в слизистой маточных труб при внематочной беременности сделаны Unlu C. et al. [16]. Различий в показателях белков *HOXA10* и *HOXA11* в клетках эпителия и стромы эндометрия в период «имплантационного окна» в группах женщин, бесплодие которых было связано с низким овариальным резервом, трубно-перитонеальным фактором, эндометриозом, выявлено не было, за исключением выборки с бесплодием неясного генеза в сравнении с фертильными [3].

В других источниках экспрессия *HOXA10* при градации H-score в группах с привычным невынашиванием и неудачами имплантации оказалась ниже, чем в контрольной группе, как в железистом эпителии, так и строме эндометрия [6]. Противоречивость и неоднозначность данных, касающихся роли *HOXA10* и *HOXA11* в регуляции рецептивности эндометрия, оценки степени его повреждения и эффективности прегравидарной подготовки, определили цель нашего исследования.

Цель исследования – оценить влияние экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* в строме эндометрия женщин позднего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы исследования. В проспективное когортное исследование были включены 89 женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием, проходившие программы ВРТ в ООО «Центр акушерства и гинекологии №1» (Москва). В выборку вошли 68 женщин с использованием собственных ооцитов, 21 – донорских.

Критерии включения в исследование: возраст 36-44 года, овуляторный цикл, нормозооспермия или незначительная патозооспермия мужа (донора), эмбрионы хорошего и отличного качества.

Критерии исключения: бесплодие, связанное с отсутствием овуляции; эндометриоз, миома тела матки 4 см и более, маточный фактор бесплодия, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, выраженная патозооспермия, системные заболевания; соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

Среди женщин с использованием собственных ооцитов 1-ю группу составили 18 женщин с наступлением беременности, 2-ю – 50 с отрицательным результатом. На втором этапе осуществляли разбивку этих женщин по показателю живорождения (частоте родов живым плодом(ами) (take-home baby): 3-я группа (n=14) – с благоприятным исходом программ ВРТ, 4-я (n=54) – с отрицательным результатом.

В выборке с использованием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) донорских ооцитов (n=21) также выделили группы: 1-ю составили 9 женщин с наступлением беременности, 2-ю (n=12) – с отрицательным результатом. С целью анализа частоты живорождения сформировали группы: 3-ю (n=6) – с завершением программ ВРТ деторождением, 4-ю (n=15) – с отрицательным результатом. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин (отсутствие хронических гинекологических заболеваний) репродуктивного возраста, обратившихся с целью планирования беременности.

В циклах, предшествующих проведению программ вспомогательных репродуктивных технологий, осуществляли забор эндометрия методом аспирационной биопсии с помощью катетера Pipelle в период предполагаемого «окна имплантации» (на 17-й-25-й день менструального цикла в зависимости от данных УЗИ мониторинга и на 7-й день после пика лютенизирующего гормона (ЛГ)) (n=89). Патологоанатомическое исследование материала осуществляли в соответствии с существующими положениями.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия проводили с применением стандартных наборов поликлональных антител фирмы GeneTex, США (кроличьи поликлональные антитела *HOXA10* и *HOXA11* receptor). Морфофункциональную оценку эндометрия выполняли с использованием лицензированного программного обеспечения Морфология 5.2. Результаты реакции рецепторов *HOXA10* и *HOXA11* идентифицировали при подсчете в процентном выражении относительной плотности окрашенных стромальных клеток эндометрия. Учитывали только клинически подтвержденную беременность (сонографическое наличие плодного яйца) и роды живым плодом/ плодами. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, выполнено после предварительного информированного согласия пациенток.

Все статистические расчеты выполнены с помощью лицензионного статистического программного пакета IBM SPSS Statistics v.22 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Проверка нормальности распределения переменных осуществлялась с учетом объема выборки с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Результаты исследования представлены как медиана с интерквартильным размахом Me (Q_1-Q_3). Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера (в случаях количества ячеек, при которых ожидаемая частота была >0%). Для определения статистически значимых различий между двумя независимыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Для выявления связи между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена, в зависимости от варианта распределения данных. Для определения пороговых величин (точка cut-off) проводили ROC-анализ. Для построения прогностической модели и оценки ОШ (отношение шансов) использовали метод множественной логистической регрессии, рассчитывали 95% ДИ (доверительный интервал) для ОШ. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали p<0,05.

Результаты и обсуждение. Продолжительность менструального цикла в выборке с использованием собственных ооцитов составила 28 дней (28;28,5), донорских – 28 (28;29) (p=0,771) без статистических отличий (p>0,05). Эндометрий всех пациенток (n=89), взятый на 7-й день после подтвержденной овуляции, при окраске гематоксилином и эозином соответствовал стадии фазы секреции.

Частота наступления беременности (ЧНБ) в группе пациенток с собственными ооцитами в программах ВРТ составила 26,5% (n=18). Показатель живорождения у них составил 21,7% (n=14).

В группе женщин с наступлением беременности с использованием собственных ооцитов в протоколах ЭКО/ИКСИ выявлена тенденция к снижению экспрессии *HOXA10* и *HOXA11* (табл. 1).

Уровень экспрессии *HOXA11* в клетках стромы оказался статистически значимо ниже в группе с наступлением беременности, чем в группе с неэффективными попытками лечения бесплодия в программах ВРТ (p=0,001).

Анализ частоты живорождения в выборке показал сопряженность благоприятных исходов протоколов ЭКО/ИКСИ с более низкой экспрессией в строме эндометрия *HOXA11* (p=0,006). В отношении *HOXA10* подобной зависимости не выявлено (*p*=0,623).

С помощью метода ROC анализа и расчетов площади под ROC–кривой (AUC) оценивали прогностическую значимость экспрессии белков гомеобокса *HOXA10* и *HOXA11* в эндометрии в отношении исходов программ ВРТ (рис. 1).

Пороговое значение экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия при успешной имплантации (группа 1) в точке cut-off оказалось равно 6,1%. При значении параметра ≤6,1% эндометрий характеризовался как благоприятный для имплантации.

Чувствительность и специфичность метода составили 80,0% и 73,0% соответственно. Установлено, что увеличение экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках на 1% сокращает вероятность снижения имплантации в 1,6 раза.

Значения AUC экспрессии *HOXA10* в эндометрии оказались статистически незначимыми, что делает невозможным расчет прогностических коэффициентов наступления имплантации (табл. 2).

Показана значимость использования в качестве маркера эффективности программ ЭКО/ИКСИ экспрессии в стромальных клетках эндометрия *HOXA11*.

У женщин с программами ВРТ, завершившимися родами живым плодом/плодами (группа 3), статистически значимой оказалась AUC экспрессии *HOXA11* в строме эндометрия (p=0,005). Значение порогового параметра экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках эндометрия, прогностически благоприятного для живорождения, оказалось равным аналогичному пороговому параметру с благоприятным прогнозом для имплантации и составило 6,1%. При экспрессии менее 6,1% эндометрий характеризуется как благоприятный для прогноза живорождения. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 63% соответственно.

Частота наступления беременности в группе пациенток с донорскими ооцитами в программах ВРТ составила 42,9% (n=9). Показатель живорождения у женщин с использованием донорских ооцитов составил 30% (n=6). В табл. 3 представлены экспрессии исследуемых иммуногистохимических

Таблица 1

Характер экспрессии HOXA10 и HOXA11 в выборке с использованием собственных ооцитов, Me (Q1; Q3)

Ген	Группа				p
	1-я (n=18)	2-я (n=50)	3-я (n=14)	4-я (n=54)	
HOXA10	6,2 (3,7;9,4)	7,2 (3,8;8,2)	7,6 (5,2;8,3)	6,0 (3,6;9,3)	p_{1-2}= 0,754 p_{3-4}= 0,623
HOXA11	5,1 (4,3;6,1)	7,4 (5,4;8,7)	5,0 (4,3;6,1)	7,1 (5,3;8,7)	p_{1-2}= **0,001** p_{3-4}= **0,006**

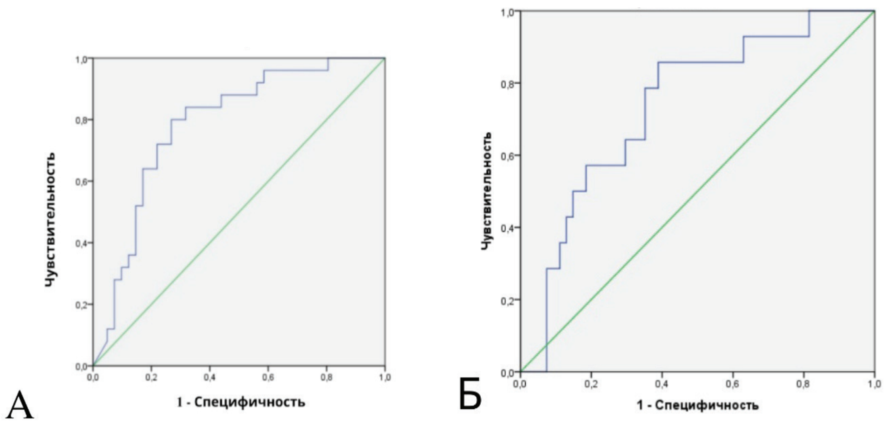


Рис. 1. ROC-кривая взаимосвязи экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия и А - имплантации, Б - живорождения у пациенток с собственными ооцитами в циклах ЭКО/ИКСИ

Таблица 2

Площадь под ROC–кривой (AUC) прогноза имплантации и живорождения у пациенток с собственными ооцитами в циклах ЭКО/ИКСИ

Ген	AUC прогноза имплантации	AUC прогноза живорождения	*ДИ 95%*	*p*
HOXA10	0,525±0,074	0,462±0,074	0,380-0,670 0,316-0,608	p_1= 0,735 p_2= 0,666
HOXA11	0,767±0,064	0,744±0,071	0,642-0,892 0,567-0,849	p_1= **0,000** p_2= **0,005**

Таблица 3

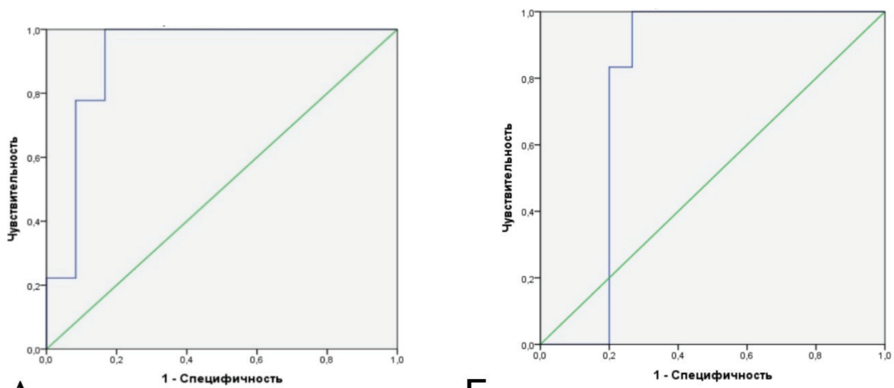
Экспрессия HOXA10 и HOXA11 у женщин с различными исходами программ ВРТ с использованием донорских ооцитов

Ген	Группа				p
	1-я (n=9)	2-я (n=12)	3-я (n=6)	4-я (n=15)	
HOXA10	7,5 (3,7;7,9)	8,9 (3,5;10,8)	7,6 (6,6;8,5)	7,0 (3,6;9,7)	p_{1-2}= 0,320 p_{3-4}= 0,938
HOXA11	5,1 (4,1;5,8)	8,6 (6,6;10,0)	5,2 (4,8;5,8)	7,6 (5,9;9,2)	p_{1-2}= **0,001** p_{3-4}= **0,043**

Таблица 4

Площадь под ROC–кривой (AUC) эндометриальной экспрессии HOXA10 и HOXA11 у женщин с донорскими ооцитами в программах ВРТ для прогноза имплантации и живорождения

Ген	AUC прогноза имплантации	AUC прогноза живорождения	*ДИ 95%*	*p*
HOXA10	0,630±0,130	0,489±0,125	0,243-0,734 0,375-0,884	p_1= 0,938 p_2= 0,320
HOXA11	0,917±0,067	0,789±0,103	0,785-1,000 0,586-0,991	p_1= **0,001** p_2= **0,043**



А Б

Рис. 2. ROC-кривая взаимосвязи экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия и А -имплантации, Б - живорождения у пациенток с донорскими ооцитами в программах ВРТ

маркеров при различных исходах программ ВРТ у пациенток с донорскими ооцитами.

Анализ положительных исходов программ ВРТ (частоты наступления беременности) с использованием донорских ооцитов показал более низкую экспрессию *HOXA10* и *HOXA11* в строме эндометрия на преградидарном этапе. Показатель *HOXA11* оказался статистически значимо ниже в сравнении с *HOXA10*.

Случаи завершения беременности живорождением также имели место преимущественно у женщин с более низким значением *HOXA11* (p=0,043).

Результаты ROC-анализа отражены в табл. 4.

Статистически значимы для имплантации и живорождения у женщин с донорскими ооцитами в программах ВРТ AUC экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках эндометрия.

Пороговое значение экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия в точке cut-off, указывающее на высокую вероятность имплантации у женщин с донорскими ооцитами в программах ВРТ, составило 6,4%. Чувствительность и специфичность метода составили 100,0% и 83,0% соответственно.

Вероятность живорождения в группе женщин с использованием донорских ооцитов возрастала при пороговом значении экспрессии *HOXA11* в клетках стромы эндометрия в точке cut-off 5,8% (*p*=0,043). Чувствительность и специфичность метода составили 83,0% и 80,0% соответственно.

Низкие уровни экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках преградидарного эндометрия соответствовали большей вероятности имплантации и живорождения в выборке женщин с собственными и донорскими ооцитами в программах ЭКО/ИКСИ. Расчеты с применением ROC-анализа подтвердили прогностическую значимость *HOXA11*.

Низкая информативность *HOXA10* как маркера имплантации может интерпретироваться с позиций наблюдений других авторов, наблюдавших снижение мРНК *HOXA10* в среднюю фазу секреции в эндометрии бесплодных женщин с гидросальпинксом в отличие от фертильных. Сальпингэктомия, напротив, приводила к достоверному 15-кратному увеличению экспрессии *HOXA10* в железистом эпителии и строме эндометрия в сравнении с дооперационным показателем [13].

Отсутствие вовлеченности в регуляцию имплантации белка *HOXA10*, выявленную другими авторами [2], позволяет предполагать влияние генотипа на «нижестоящие» гены. Сделанные ранее наблюдения показали отсутствие имплантации при переносе эмбрионов мышам с генотипом *HOXA10* (-/-), с кровоизлиянием и дезорганизацией тканей [1]. Вероятно, подобные изменения сопряжены с недостаточной децидуализацией эндометрия.

Наименьшие значения *HOXA11* в группе женщин с живорождением соответствовали созданию оптимальных условий для вынашивания беременности, однако отсутствие подтверждения в литературе указывает на необходимость дальнейших исследований.

Заключение. Оценка экспрессии *HOXA11* в стромальных клетках эндометрия информативна с позиций предикции вероятности имплантации и живорождения у женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием в программах ВРТ. Для успешной имплантации бластоцисты у женщин с собственными и донорскими ооцитами благоприятные уровни экспрессии *HOXA11* составляют <6,1% и <6,4%, для живорождения – <6,1% и <5,8% соответственно.

Литература

1. Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther*. 2000;7(16):1378-1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245

2. Bourdiec A, Ahmad SF, Lachhab A, Akoum A. Regulation of inflammatory and angiogenesis mediators in a functional model of decidualized endometrial stromal cells. Reprod Biomed Online. 2016 Jan;32(1):85-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.09.011.

3. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. Hum Reprod Update. 2011;17(2):242-53.

4. Celik O, Unlu C, Otlu B, Celik N, Caliskan E. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial *HOXA10* and *HOXA11* mRNA expression. Fertil Steril. 2015;104(2):356-65.

5. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of *HOXA10* expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(1):238-43.

6. Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor-β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. Fertil Steril. 2015;103(3):845-52.

7. DU H, Taylor HS. Molecular regulation of mullerian development by Hox genes. Ann N Y Acad Sci. 2004;1034:152-65.

8. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R, Chakravarty B, Chaudhury K. *HOXA11* mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. J Assist Reprod Genet. 2013;30(11):1505-12.

9. Lee B, Du H, Taylor HS. Experimental mu-

rine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. Biol Reprod. 2009 Jan;80(1):79-85.

10. Makker A, Goel MM, Nigam D, Bhatia V, Mahdi AA, Das V, Pandey A. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women With Intramural Fibroids During Window of Implantation. Reprod Sci. 2017;24(3):435-444.

11. Margioula-Siarkou C., Petousis S., Milias S., Ravanos K., Kalogiannidis I., Mavromatidis G. et al. Endometrial expression of Leukemia Inhibitory Factor (LIF), LIF-receptor and *HOXA11* but not *HOXA10* is significantly impaired in women with unexplained infertility during implantation window. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 206: e165-6.

12. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly JL, Mage G. *HOXA10* expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. Hum Reprod. 2009 Dec;24(12):3180-7.

13. Mlodzik M, Fjose A, Gehring WJ. Molecular structure and spatial expression of a homeobox gene from the labial region of the Antennapedia-complex. EMBO J. 1988 Aug;7(8):2569-78.

14. Modi D, Godbole G. *HOXA10* signals on the highway through pregnancy. J Reprod Immunol. 2009;83(1-2):72-8.

15. Szczepańska M, Wirstlein P, Skrzypczak J, Jagodziński PP. Expression of *HOXA11* in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10;10:1.

16. Unlu C, Celik O, Celik N, Otlu B. Expression of Endometrial Receptivity Genes Increase After Myomectomy of Intramural Leiomyomas not Distorting the Endometrial Cavity. Reprod Sci. 2016 Jan;23(1):31-41.

17. Yang Y., Chen X., Saravelos S.H., Liu Y., Huang J., Zhang J., Li T.C. *HOXA10* and E-cadherin expression in the endometrium of women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. Fertil. Steril. 2017; 107(1): 136-43. e2.

18. Zheng J, Luo X, Bao J, Huang X, Jin Y, Chen L, Zheng F. Decreased Expression of *HOXA10* May Activate the Autophagic Process in Ovarian Endometriosis. Reprod Sci. 2018 Sep;25(9):1446-1454.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.09

УДК 616.281-089.843-06

Н.А. Лебедева, М.А. Диаб Хассан, А.С. Мачалов, И.И. Гоголев, Н.Р. Ильина, Д.С. Томин, В.В. Карпов

КОХЛЕАРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ В ЯКУТИИ

В статье представлен статистический анализ данных количественного и качественного состава детей после кохлеарной имплантации, проведенной на базе оториноларингологического отделения Педиатрического центра РБ№1-НЦМ в период с 2017 по 2019 г. Получены результаты слухоречевой реабилитации по шкале оценки перспективности использования кохлеарной имплантации у детей младшего возраста, а также определены категории восприятия слуха.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, оториноларингология, сурдология, реабилитация, слух, речь.

The article presents a statistical analysis of data on the quantitative and qualitative composition of children after cochlear implantation, carried out in Otorhinolaryngology Department of Pediatric center of Republican Hospital No 1 of the National Medical Center in the period from 2017 to 2019. The results of hearing-speech rehabilitation were obtained according to the scale for assessing the prospects of using cochlear implantation in young children, and categories of hearing perception were determined.

Keywords: cochlear implantation, otorhinolaryngology, audiology, rehabilitation, hearing, speech.

Введение. Способность воспринимать звук является одной из важных особенностей человеческого организма, позволяющей в полной мере познать картину окружающего нас мира. Потеря слуха или врожденная неспособность слышать у пациентов детского возраста – серьезная ноша не только в их социализации, но и в процессе обучения [11]. Попытки восстановления слуха активно предпринимаются с середины XX в. [10].

Возможность восстановления функции слуха у глухих, с помощью прямой электрической стимуляции афферентных волокон слухового нерва многоканальной электродной системой, на сегодняшний день стала одним из важнейших достижений медицинской науки [4, 12]. Кохлеарная имплантация (КИ) – единственный метод лечения больных с тотальной глухотой, функционально обеспечивающий разборчивое восприятие речи [7, 12]. Нормативным документом, контролирующим отбор кандидатов на оперативное вмешательство, является инструктивный материал, утвержденный письмом МЗ РФ от 15.06.2000 г. №2510/6642-32 «О внедрении критериев отбора больных для кохлеарной имплантации, методик предоперационного обследования и прогнозирования эффективности реабилитации имплантированных больных». Основной критерий отбора на КИ – повреждение большинства волосковых клеток. Отбор детей осуществляется в соответствии с делением пациентов на прелингвальную и постлингвальную категории, имеющие важное прогностическое значение [5]. Для ранней диагностики потери слуха в РФ проводится универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года жизни, включающий регистрацию отоакустической эмиссии и коротколатентных слуховых вызванных потенциалов [1, 3]. Оптимальный слухоречевой результат при КИ у детей с врожденной глухотой и у потерявших слух в первый год жизни может быть достигнут в возрасте до 3 лет, минимальный рекомендуемый возраст составляет 6-12 мес. [5, 8].

В рамках реализации указа Главы Республики Саха (Якутия) от 22.08.2016 года №1372 «О мерах по совершенствованию высокотехнологичных видов медицинской помощи и инновационных методов лечения в РС(Я)», а также подписания Соглашения о сотрудничестве между Министерством здравоохранения РС(Я) (министр Охлопков М.Е.) и ФГБУ НКЦО ФМБА России (директор Дайхес Н.А.) в 2017 г. впервые проведены операции по кохлеарной имплантации детям в возрасте от 1 до 2 лет. С 2018 г., на базе РБ№1-Национального центра медицины (НЦМ, г. Якутск) введен в работу специализированный дневной стационар Республиканского сурдологического центра (РСЦ) для настройки и замены речевых процессоров КИ [9, 13].

ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, lebedeva-lor@mail.ru; **ДИАБ ХАССАН Мохамад Али** – д.м.н., проф. ФГБУ НМИЦО ФМБА России; **МАЧАЛОВ Антон Сергеевич** – к.м.н., руковод. науч.-клинич. отдела ФГБУ НМИЦО ФМБА России; **ГОГОЛЕВ Иннокентий Иванович** – зав. отделением ПЦ РБ№1-НЦМ; **ИЛЬИНА Надежда Романовна** – зав. РСЦ РБ№1-НЦМ; **ТОМИН Дмитрий Сергеевич** – ординатор-оториноларинголог ФПОВ МИ СВФУ; **КАРПОВ Василий Васильевич** – ординатор-оториноларинголог ФПОВ МИ СВФУ.

После проведенной операции и подключения импланта проводится сессия телеметрии и настройки речевого процессора (РП) в дневном стационаре РСЦ РБ№1-НЦМ в назначенный срок. Соблюдается комплексный подход к слухоречевой реабилитации – помимо занятий с сурдопедагогом, логопедом, психотерапевтом дети дополнительно занимаются дома, по рекомендациям специалистов, с еженедельными видеоотчетами родителей [1, 2, 6].

Исследование полученных результатов слухоречевой реабилитации у детей является на данный момент весьма актуальным.

Цель исследования – определение эффективности слухоречевой реабилитации детей после кохлеарной имплантации, выполненной на базе оториноларингологического отделения (ОО) Педиатрического центра РБ№1-НЦМ за 2017-2019 гг.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено по данным медицинских карт стационарного пациента и данным системы автоматизации документооборота для медицинских учреждений, на базе РСЦ и ОО РБ№1-НЦМ с 2017 по 2019 г. Работа соответствует этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека. Родителями каждого пациента подписано разрешающее соглашение на проведение исследования с обработкой медицинских и персональных данных.

Изучены 23 медицинские карты ОО и РСЦ с проведенной КИ за период 2017-2019 гг. Диагноз и кодирование операций выставлены в соответствии с МКБ-10 и Номенклатурой медицинских услуг. Все пациенты соответствовали критериям отбора для КИ. Лечение всех больных осуществлено в соответствии с Клиническими рекомендациями МЗ РФ. У всех пациентов установлены импланты модели Digisonic SP “Neurolec”.

Для оценки КИ использована шкала Оценки перспективности использования кохлеарной имплантации у детей младшего возраста. Состояние слуха оценивалось по шкале САР (Оценка категории восприятия слуха). Эта шкала позволяет определить категорию слуховых способностей и проследить динамику после произведённой имплантации, на основе реакции на звуки или частичного/полного понимания разговорной речи. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием общепринятых методов математического анализа, с использованием программы MS Office Excel 2019 и системы автоматизации документооборота для медицинских учреждений МИС.

Результаты и обсуждение. В период с 2017 по 2019 г. в ОО РБ№1-НЦМ были прооперированы 23 ребенка. Из них в 2017 г. – 11 (47,8%) детей, в 2018 – 6 (26), в 2019 г. – 6 (26%) детей.

На момент операции возраст от 1 до 3 лет имели 17 (73,9%) детей, от 4 до 6 – 1 (4,3), от 7 до 13 – 3 (13,0), от 14 до 18 лет – 2 ребенка (8,6%). Среди них мальчиков 14 (60,8%), девочек 9 (39,1%).

Большую часть пациентов по национальности составили якуты – 17 (73,9%) детей, русские – 3 (13,0), эвенки – 2 (8,6), тувинцы – 1 (4,3%) ребенок.

Распределение пациентов по месту проживания: г.Якутск – 6 (26%) детей, улусы – 17 (74%).

Из 23 детей у 9 (39,1%) отмечалась выраженная сенсоневральная тугоухость IV степени на оба уха, двусторонняя глухота у 13 (56,5), а у 1 (4,3%) ребенка сенсоневральная тугоухость IV степени на одно ухо и глухота на другое.

По этиологическому фактору получены следующие данные: наследственная предрасположенность была у 4 (17,3%) детей (среди них 1 ребенок с подтвержденной мутацией гена *GJB2* (4,3%)), врожденная аномалия развития улитки – у 1 (4,3), перенесенный менингит – у 2 (8,7) прием ототоксических препаратов – у 2 (8,7) неуточненная этиология заболевания – у 14 (60,8%) детей. У 6 (26%) пациентов наблюдались сопутствующие заболевания.

Некоторые пациенты (7 или 30,4%) использовали до операции сверхмощные цифровые слуховые аппараты. Среди них использовали слуховой аппарат до 6 мес. – 3 (42,8%) детей, бинаурально – 4 (57,1), моноурально – 3 (42,8%).

По стороне проведения кохлеарной имплантации: AD – 18 (78,2) детей, AS – 5 (21,7%), среди них AD/AS – 1 ребенок, левая сторона прооперирована в ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

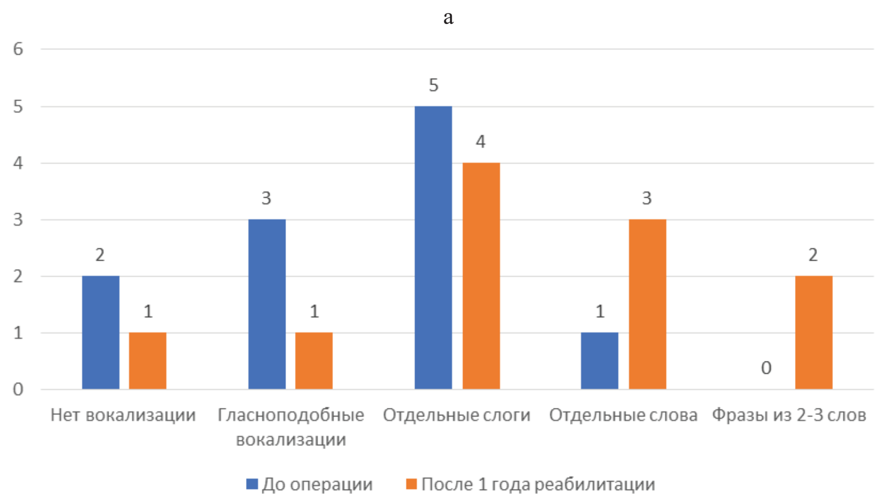
Анализ отбора пациентов по шкале Оценки перспективности использования кохлеарной имплантации у детей младшего возраста показал, что в исследуемой группе пациентов (23 ребенка) в 19 (82,6%) случаях результаты были > 14 баллов, что для детей с врожденной глухотой свидетельствует о хорошей перспективности использования КИ. В оставшиеся 4 (17,4%) случая входят дети с тяжелой сопутствующей патологией.

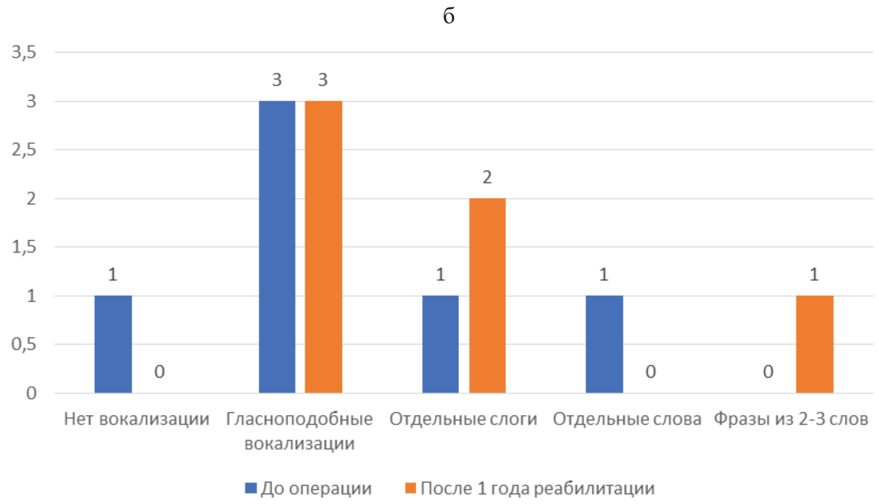
Состояние слуха в динамике по шкале САР (Оценка категории восприятия слуха) у детей представлено в таблице.

При оценке состояния речи детей, прооперированных в 2017 г. (11 пациентов), до кохлеарной имплантации: нет вокализации у 2 (18,1%) детей, гласноподобные вокализации у 3 (27,2), отдельные слоги у 5 (45,5), отдельные слова у 1 (9,2%) ребенка. Результаты реабилитации через год после проведения КИ: нет вокализации у 1 ребенка (9,1%) в связи с ношением трахеостомической трубки, гласнопо-

Оценка категории восприятия слуха (САР) у пациентов, которым проведена КИ, абс. число (%)

Месяц	Балл						
	0	1	2	3	4	5	6
в 2017 г.							
0 (первое подключение)		11(100)					
3		5(45,4)	5(45,4)	1(9,1)			
6		2(18,2)	5(45,4)	3(27,2)		1(9,1)	
9		1(9,1)	3(27,2)	4(36,4)		3(27,2)	
12			2(18,2)	6(54,5)		3(27,2)	
18			1(9,1)	4(36,4)	2(18,2)	4(36,4)	
24				2(18,2)	3(27,2)	5(45,4)	1(9,1)
в 2018 г.							
0 (первое подключение)		5(83,3)		1(16,7)			
3		2(33,3)	3(50)	1(16,7)			
6		1(16,7)	2(33,3)	2(33,3)	1(16,7)		
9		1(16,7)	1(16,7)	3(50)		1(16,7)	
в 2019 г.							
0 (первое подключение)		3(50)	1(16,7)	2(33,3)			





Динамика состояния речи пациентов с проведенной КИ: а - в 2017 г., б – в 2018 г.

добные вокализации у 1 (9,1), отдельные слоги у 4 (36,7), отдельные слова у 3 (27,2), фразы из 2-3 слов у 2 детей (18,1%) (рисунок, а).

У пациентов, прооперированных в 2018 г. (6), до кохлеарной имплантации: нет вокализации у 1 ребенка (16,7%), гласноподобные вокализации у 3 (27,3), отдельные слоги у 1 (16,7), отдельные слова у 1 ребенка (16,7%). Результаты реабилитации через год после проведения КИ: гласноподобные вокализации у 3 детей (50%), отдельные слоги у 2 (33,3), фразы из 2-3 слов у 1 ребенка (16,7%) (рисунок, б).

Заключение. В ходе исследования, по данным клинико-аудиологического обследования детей, наблюдается положительная динамика в процессе слухоречевой реабилитации. Дети после подключения РП с большим интересом изучают окружающие их звуки, дополнительно занимаются с родителями. После начала посещения реабилитационных центров успешно интегрируются в общество, общаются со сверстниками и родными. Комплексный подход в лечении пациентов с тяжелой степенью сенсоневральной тугоухости и глухоты, включающий КИ и слухоречевую реабилитацию, как в специализированных центрах, так и на дому, является наиболее эффективным методом лечения. Конечная цель кохлеарной имплантации состоит в обучении ребенка понимать речь окружающих, говорить, развивать способность социализироваться и полноценно интегрироваться в общество.

Литература

1. Королева И.В. Реабилитация глухих детей и взрослых после кохлеарной и стволомозговой имплантации / И.В. Королева. – СПб.: КАРО, 2016- 872 с. ISBN 978-5-9925-1082-9.

Koroleva I.V. Deaf children and adult's rehabilitation after cochlear and brainstem implantation / I.V. Koroleva. – SPb.: KARO, 2016. - 872 p.

2. Мачалов А.С. Аудиологические аспекты ранней активации речевого процесса системы кохлеарной имплантации / А.С. Мачалов, Н.А. Дайхес, М.А. Диаб Хассан //VII Петербургский междунар. форум оториноларингологов России: тез. докл. - 2018; с. 92-93.

Machalov A.S. Audiological aspects of early activation of the speech process of the cochlear implantation system / A.S. Machalov, N.A. Daihes, M.A. Diab Hassan //VII St.Petersburg International Forum of Russian Otorhinolaryngologists, abstracts – 2018; - P. 92-93.

3. Местникова А.З. Результаты операций кохлеарной имплантации, проведенных в РС(Я) / А.З. Местникова, И.И. Гоголев, М.А. Диаб Хассан //Якутский медицинский журнал. – 2018; 3(63): с. 69-71. DOI 10.25789/YMJ.2018.63.23

Mestnikova A.Z. The results of cochlear implantation in the RS(Ya) / A.Z. Mestnikova, I.I. Gogolev, M.A. Diab Hassan //Yakut Medical Journal. – 2018; 3(63); P. 69-71.

4. Оториноларингология: национальное руководство/под ред. В.Т.Пальчуна – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1024 с. ISBN 978-5-9704-5007-9

ENT: national guideline/ PalchunV.T. GEOTAR-Media, 2020. – 1024p.

5. Письмо МЗ РФ от 15.06.2000 года №2510/6642-32 «О внедрении критериев отбора больных для кохлеарной имплантации, методик предоперационного обследования и прогнозирования эффективности реабилитации имплантированных больных»

Russian Ministry of Health "On the introduction of framework for the selection of patients for cochlear implantation, methods of preoperative examination and predicting the effectiveness of rehabilitation" letter No. 2510/6642-32 June 15, 2000

6. Реабилитация пациентов после кохлеарной имплантации: Клинические рекомендации /Коллектив авторов – М., 2015.

Rehabilitation of patients after cochlear implantation. Clinical guidelines/Authors team – M. 2015

7. Секреты оториноларингологии/ Изд. 2-е, исправл. и дополн. Пер. с англ. – М.: БИНОМ, 2019. – 624 с. ISBN 978-5-9518-0516-4

ENT secrets/ 2nd ed. – transl. from Eng. – M.: BINOM, 2019. – 624 p.

8. Тарасова Н.В. Педагогическая оценка слухового восприятия у кохлеарно имплантированных детей на ранних сроках активации звукового процессора / Н.В. Тарасова, Н.А. Дайхес, М.А. Диаб Хассан // VII Петербургский междунар. форум оториноларингологов России: тез. докл. - 2018; с 106-107.

Tarasova N.V. Pedagogical assessment of auditory perception in cochlear-implanted children in the early stages of sound processor activation / N.V. Tarasova, N.A. Daihes, M.A. Diab Hassan // VII St.Petersburg International Forum of Russian Otorhinolaryngologists, abstracts – 2018; p 106-107.

9. Указ Главы РС(Я) от 22.08.2016 года №1372 «О мерах по совершенствованию высокотехнологичных видов медицинской помощи и инновационных методов лечения в РС(Я)»

Decree of the Head RS(Ya) 'On measures to improve high-tech types of medical care and innovative treatment methods in the RS(Ya)' August 22, 2016 No. 1372

10. Logan Turner's Diseases of the Nose, Throat and Ear Head and Neck Surgery/ 8th Edition – NY: CBC Press, 2016. – 690 p. eISBN 978-1-4441-2885-7

11. Milind V.K., Chris E. de S. Otology and Neurotology – Delhi: Thieme Medical Publishers, 2013. – 498 p. eISBN 978-93-82076-06-3

12. Myles L.P., Daniel I.C. Clinical Otology 4th Edition – NY: Thieme Medical Publishers, 2015 – 507 p. eISBN 978-1-60406-753-8

13. URL: https://rb1ncm.ru/vazhnoe/surdologopedicheskiy-tsentr.html

О.Н. Ямщиков, А.П. Марченко, С.А. Емельянов, А.В. Черкаева, С.А. Мордовин, А.Н. Петрухин

ПРОВЕДЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ДВУХУРОВНЕВОЙ СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ С ФИКСАЦИЕЙ ЭПИДУРАЛЬНОГО КАТЕТЕРА В ПОДКОЖНОМ КАНАЛЕ У ПАЦИЕНТА ДОЛГОЖИТЕЛЯ С ЗАКРЫТЫМ ПЕРЕЛОМОМ ШЕЙКИ БЕДРА

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.10

УДК 616-089.5-031.83

В статье рассматривается клинический случай проведения комбинированной двухуровневой спинально-эпидуральной анестезии (КДСЭА) с фиксацией эпидурального катетера (ЭК) в подкожном канале у пациента долгожителя с закрытым переломом шейки бедра. Использование у пациента долгожителя с высоким анестезиологическим риском, с наличием множественной коморбидной патологии местного обезболивания в виде КДСЭА с последующим длительным послеоперационным обезболиванием в виде эпидуральной анальгезии с надежным способом фиксации ЭК в подкожном канале при операции по поводу перелома проксимального отдела бедра способствовало успешному ее проведению, отсутствию осложнений в послеоперационном периоде и ранней активизации пациента.

Ключевые слова: комбинированная двухуровневая спинально-эпидуральная анестезия, подкожный туннель, модифицированная спинномозговая игла.

The article discusses a clinical case of combined two-level spinal-epidural anesthesia (CDSEA) with fixation of an epidural catheter (EC) in the subcutaneous canal in a long-liver patient with a closed hip fracture. The use in a patient of a long-liver with a high anesthetic risk, with multiple comorbid pathology of local anesthesia in the form of CDSEA with a reliable method of EC fixation in the saphenous canal during surgery for a fracture of the proximal femur, as well as with subsequent long-term postoperative pain relief in the form of epidural analgesia, contributed to the successful the operation, the absence of complications in the postoperative period and early activation of the patient.

Keywords: combined double-level spinal-epidural anaesthesia, subcutaneous tunnel, modified spinal needle.

Введение. Эпидуральная анестезия (ЭА) прочно вошла в практику анестезиолога. Одним из главных преимуществ данного метода является возможность продления анестезии и проведения послеоперационного обезболивания. Игла Тухи, используемая для постановки эпидурального катетера (ЭК) может быть использована и для проведения ЭК в подкожном «туннеле» [14]. Комбинация спинальной анестезии с эпидуральной анестезией дает еще больше преимуществ, а именно: получаем быстро наступающую анестезию высокого качества, практически не ограниченную по времени, с возможностью продления блокады на несколько анатомических регионов, и минимальную токсичность [13]. Также при комбинированной двухуровневой спинально-эпидуральной анестезии (КДСЭА) уменьшается частота развития постпункционного синдрома до 1,3% [4]. Частота неадекватной ЭА составляет от 6 до 8% [12]. Главной причиной отмечается смещение исходно правильно установленного ЭК [15]. Дислокация и миграция ЭК из эпидурального пространства может привести к неадекватному обезболиванию, одностороннему обезболиванию, перфорации твердой мозговой оболочки и тотальному спинальному блоку, внутрисосудистому введению местного анестетика, прекращению ЭА из-за полного выпадения ЭК [1]. Анализ литературных данных позволяет говорить о высокой частоте миграции ЭК. Так, Grosby E. в исследовании 1990 г., включавшем 211 пациенток, получавших ЭА с целью обезболивания родов, у 54% отмечает миграцию катетеров, при этом 70% из этого количества полностью вышли из эпидурального пространства [11]. Другое исследование, проводившееся у 153 пациентов, показало 36% случаев смещения катетеров, при этом в 13,7% катетеры смещались внутрь на 1-3 см, у 22,2 была отмечена внешняя миграция на 1 см и более, а у 2% – полное выпадение катетеров [8]. Надежная фиксация ЭК уменьшает риск его миграции и создает условия для проведения эффективной и качественной ЭА. Надежная фиксация ЭК может быть обеспечена применением специальных фиксирующих устройств или фиксацией ЭК в подкожном канале. Если для фиксации ЭК использовали пластырные наклейки, то частота его миграции составила 75%, при этом миграция более 2 см составила 20-25% [9]. Туннелизация ЭК в подкожном канале является надежным способом его фиксации, при котором только в 10% случаев отмечена миграция ЭК [10]. Существует несколько способов проведения ЭК в подкожном канале. При первом способе используют немодифицированную эпидуральную иглу, которую проводят из латеральной позиции к месту выхода ЭК [6]. При втором – эпидуральную иглу модифицируют путем отлома павильона иглы и проводят в таком виде от места стояния ЭК в латеральном направлении [2]. При третьем – от места

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»: **ЯМЩИКОВ Олег Николаевич** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, travma68@mail.ru, orcid.org/0000-0001-6825-7599, **МАРЧЕНКО Александр Петрович** – ст. препод., orcid.org/0000-0002-9387-3374, **ЕМЕЛЬЯНОВ Сергей Александрович** – доцент, orcid.org/0000-0002-5550-4199, **ЧЕРКАЕВА Александра Владимировна** – врач-ординатор, orcid.org/0000-0001-8648-2263, **МОРДОВИН Сергей Алексеевич** - ассистент кафедры, orcid.org/0000-0001-5873-3555, **ПЕТРУХИН Антон Николаевич** – ассистент кафедры, orcid.org/0000-0002-5830-9356.

стояния ЭК в латеральном направлении проводится металлический мандрен от эпидуральной иглы, по которому эпидуральная игла проводится к месту стояния ЭК [3]. В дальнейшем при трех этих способах через просвет эпидуральной иглы проводится ЭК. При четвертом способе используется трехкомпонентное устройство, у которого диаметр внешнего цилиндра составляет 2,7 мм [7]. В нашей клинике разработан новый способ проведения ЭК в подкожном канале с помощью модифицированной спинномозговой иглы, используемой для проведения спинальной анестезии в комплексе проводимой КДСЭА. Данный способ показал удобство проведения ЭК в подкожном канале и надежность его фиксации, что позволяет проводить длительную и качественную послеоперационную эпидуральную анальгезию, а также отсутствие дислокации ЭК и инфекционных осложнений.

Цель исследования – показать эффективность КДСЭА у пациентов долгожителей при оперативном лечении переломов костей нижней конечности, а также эффективность разработанного нами способа фиксации ЭК в подкожном канале, препятствующего его дислокации.

Описание клинического случая. Пациент 95 лет, получил бытовую травму 21.03.2021 г., 22.03.2021 г. бригадой СМП был доставлен в приемное отделение ТОГБУЗ «ГКБ г. Котовска», осмотрен дежурным травматологом, госпитализирован в травматологическое отделение с диагнозом: Закрытый перелом шейки правого бедра со смещением отломков. Проведено инструментальное обследование (рентгенологическое исследование ОГК, правого тазобедренного сустава). Заключение рентгенолога: Диффузный пневмосклероз. Аортоатеросклероз. Трансцервикальный перелом шейки правой бедренной кости с относительно выраженным смещением отломков. Выполнена электрокардиография. Заключение: Ритм синусовый, 88 в 1 мин. ЭОС отклонена резко влево. Неполная блокада передне-левой ветви п. Гиса. По результатам лабораторного обследования выявлен повышенный уровень общего билирубина – 33,55 мкмоль/л, прямого билирубина – 17,21 мкмоль/л, снижены тромбоциты – 120 х 10^9 / л. Осмотрен врачом терапевтом и неврологом. Заключение: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 3 ст, АГ 2 ст, риск ССО4. ХСН 2а (ФК3). ХОБЛ 3 ст., средней степени тяжести, смешанный вариант. Дилатация полостей сердца. Старческая астения. Кальциноз клапанного аппарата: аортальный стеноз, недостаточность митрального клапана. ЦВБ. ХИГМ, умеренные когнитивные нарушения. Распространенный остеохондроз позвоночника. Кифосколиоз грудного отдела. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. ХБП С2. Гиперплазия предстательной железы. Кисты обеих почек. Пациенту запланировано выполнить оперативное вмешательство: Закрытая репозиция перелома шейки правого бедра, остеосинтез винтами. Учитывая возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, выставлен анестезиологический риск – 4 ст. по ASA. Консилиумом врачей было принято решение провести оперативное вмешательство под местной регионарной анестезией методом КДСЭА с фиксацией ЭК под кожей поясничной области с использованием модифицированной спинномозговой иглы. Операция проведена на 2-е сут после госпитализации пациента. Особенности анестезиологического пособия: В положении на спине в операционной проведена катетеризация периферической вены правой верхней конечности. Далее в положении сидя проведена КДСЭА с фиксацией ЭК в подкожном канале с использованием модифицированной спинномозговой иглы [5]. Способ разработан на базе нашего лечебного учреждения. Суть способа в том, что после установки ЭК в промежутке L3 – L4 (рис. 1) проводится спинномозговая анестезия в промежутке L2 – L3 иглой G 26 (рис. 2). В спинномозговой канал введен гипербарический раствор Бупивакаина 20 мг. Спинномозговая игла после подвергается модификации: производится отлом павильона иглы. ЭК одевается на проксимальный конец иглы (рис. 3). ЭК G 20 идеально подходит для спинномозговой иглы G 26. Игла с одетым на нее ЭК проводится ниже места стояния ЭК под кожей поясничной области в латеральном направлении (рис. 4), формируя подкожный канал длиной до 70 мм. Диаметр подкожного канала равен диаметру ЭК G 20 – 0,9 мм. Канал получается узким и в длину 70 мм. Это способствует прочной фиксации ЭК. Чем больше протяженность внутренней части ЭК, тем меньше риск инфицирования эпидурального пространства и дислокации катетера. Протяженность внутренней части ЭК составляет 160 мм

Рис. 1. Катетеризация эпидурального пространства в промежутке L3 – L4

Рис. 2. Спинномозговая анестезия в промежутке L2 – L3 иглой G 26

Рис. 3. ЭК одевается на проксимальный конец иглы

Рис. 4. Игла с одетым на нее ЭК проводится ниже места стояния ЭК под кожей поясничной области

(в эпидуральном пространстве 40 мм, от желтой связки до выхода на кожу 40 мм и в подкожном канале 80 мм). Также ЭК получает дополнительный изгиб под углом 900, что также увеличивает надежность его фиксации. Время проведения ЭК в подкожном канале составило 5 мин. После проведения КДСЭА пациенту придано горизонтальное положение. Время наступления спинальной анестезии составило 10 мин. Уровень анестезии - Th10. Достигнут хороший уровень анальгезии сенсорного и моторного блока (по шкале Bromage -3 ст.). Выполнено оперативное вмешательство - закрытая репозиция перелома шейки правого бедра, остеосинтез винтами. Длительность операции составила 1 ч 10 мин. Пациент перенес оперативное вмешательство удовлетворительно, нарушений гемодинамики и дыхательных расстройств не было. Объем предоперационной и интраоперационной инфузии составил 900 мл. Диурез за время операции составил 120 мл. После окончания оперативного вмешательства пациент переведен в послеоперационную палату травматологического отделения. После регресса спинальной анестезии, после проведения тест-дозы начато проведение ЭА раствором Ропивакаина 2 мг/мл в дозе 18 мг/ч. ЭА проводилась в течение 4 сут. Уровень боли оценивался по ВАШ и составил 2 см (слабая боль). Смена пластырных наклеек и обработка антисептическим раствором в месте эпидуральной пункции и в месте выхода ЭК на кожу проводились ежедневно. Специальные фиксирующие устройства не использовались. Использовались стандартные пластырные наклейки. На 2-е сут пациент начал присаживаться в постели. На 3-и сут стал садиться в постели со спущенными ногами. Через 4 сут после операции ЭК удален. Наружная дислокация ЭК на момент извлечения составила 7 мм, что оценивается как незначительная дислокация, которая не влияет на качество проводимого обезболивания. Удаление ЭК прошло без технических трудностей. Лечение, активизация и реабилитация проходили в плановом порядке. На 15-е сут пациент выписан на амбулаторное лечение травматолога.

Заключение. Применение регионарных методов обезболивания у пациентов долгожителей при оперативном лечении переломов костей нижних конечностей значительно уменьшает риск развития периоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Надежная фиксация ЭК в подкожном канале, проведенная способом с использованием модифицированной спинномозговой иглы, имеет очень большое значение для качества проводимого эпидурального обезболивания. Разработанный нами новый способ фиксации ЭК в подкожном канале способствует надежной его фиксации, качественному проведению послеоперационной анальгезии. Снижение уровня боли в послеоперационном периоде способствует ранней активизации пациентов, снижению рисков возникновения послеоперационных осложнений, особенно у пациентов долгожителей.

Литература

1. Анализ эффективности различных способов фиксации эпидурального катетера/ С.Л. Эпштейн, И.А. Карпов А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение боли. – М.- Тверь, 2004 .- С. 121-127.

Analysis of the effectiveness of various methods of fixing the epidural catheter/ S.L. Epstein, I.A. Karpov A.M. Ovechkin.

2. Безопасный способ постановки эпидурального катетера в «туннеле» для продленной анестезии: Патент RU 2 301 083 C2. МКП A61M 19/00 (2006. 01) / Ильин С.А., Субботин В.В., Мироненко А.В.

A safe way to place an epidural catheter in a "tunnel" for prolonged anesthesia. Patent RU 2 301 083 C2. MKP A61M 19/00 (2006. 01) /Ilyin S.A., Subbotin V.V., Mironenko A.V.

3. Корячкин В.А. Нейроаксиальные блокады / Корячкин В.А. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. – С. 276 – 277.

Koryachkin V.A. Neuroaxial blockades. Saint Petersburg ELBI-SPb 2013. from 276-277

4. Корячкин В.А. Нейроаксиальные блокады / Корячкин В.А. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. – С. 283 – 284.

Koryachkin V.A. Neuroaxial blockades. Saint Petersburg ELBI-SPb 2013. from 283-284

5. Способ проведения эпидурального катетера в подкожном канале при проведении двухсегментарной спинально-эпидуральной анестезии: Патент RU № 2 727 234 C 1 класс МПК А 61 19/00 от 21.07.2020 / Марченко А.П., Ямщиков О.Н., Емельянов С.А.

Method of conducting an epidural catheter in the subcutaneous canal during two-segment spinal-epidural anesthesia. Patent RU No. 2 727 234 C 1 class IPC A 61 19/00 dated 21.07.2020/ Marchenko A.P., Yamshchikov O.N., Yemelyanov S.A.

6. Способ фиксации эпидурального катетера при продленной эпидуральной анестезии: Патент RU 2 309 772 C1 A61M 19/00 (2006.01) / Кузьмин В.В., Егоров В.М.

Method of fixing the epidural catheter during prolonged epidural anesthesia. Patent RU 2 309 772 C1 A61M 19/00 (2006.01) Kuzmin V.V., Egorov V. M.

7. Устройство для формирования подкожного туннеля и проведения эпидурального катетера: Патент RU 26426 U1. МКП A61M 25/06 (2000. 01) / Николаев А.В.

A device for forming a subcutaneous tunnel and conducting an epidural catheter. Patent RU 26426 U1. MKP A61M 25/06 (2000. 01) Nikolaev A.V.

8. Bishton I.M, Martin P.H, Vernon J.M, Liu W.H. Factor influencingepidural catheter migration. anaesthesia. 1992 Jul; 47 (7); 610-2.

9. Clark M., O'Hare K., Gorringe J. The effect of the Lockit epidural catheter clamp on epidural migration: a controlled trial. // Anaesthesia – 2001. –V.56. – P.865-870.

10. Coupe M., Al-Shaikh B., 1999; Carrie L. E. S., 2000

11. Crosby E. Epidural catheter migration during labour: a hypothesis for inadequate analgesia. // Can. J.Anaesth. - 1990. – V.37. – P.789-793.

12. Curatolo M., Orlando A., Zbinden A. Failure rate of epidural anaesthesia for foot and ankle surgery. A comparison with other surgical procedures. // Eur. J. Anaesthesiol. – 1995. – V.12. – P.363-367.

13. Curelaru I. Long duration subarachnoidal anesthesia with continuous epidural blocks // Prak Anaesth Wiederbelebung Intensivther 1979; 14: 71-8

14. Thipathi M., et all. Epidural catheter fixation: subcutaneous tunneling with a loop to prevent displacement // Anaesthesia. v.55, issve 11, p.1113, Nov. 2000.

15. Webster S. Migration of epidural catheters (letter). // Anaesthesia. – 1986. – V.41. – P.654.

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

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.11
УДК 616.61-006.694

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ФИКСАЦИИ ПРЕПАРАТА В КРАЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ТАРГЕТНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ

Изучена продолжительность наличия в паренхиме органа препарата, введенного в край резекции и фиксированного гемостатическим швом.

Трансартериальное введение контрастного вещества в паренхиму почки и последующая его фиксация в крае резекции гемостатическим швом сохраняют высокую концентрацию препарата в течение недели после операции. Наличие высоких концентраций таргетного препарата в крае резекции почки в раннем послеоперационном периоде создаст дополнительный барьер противорецидивной защиты.

Ключевые слова: рак почки, рецидив рака почки, баллонная таргетная химиоэмболизация.

The duration of the presence of the drug in parenchyma of the organ, introduced into the edge of resection and fixed with a hemostatic suture was studied.

Transarterial injection of a contrast agent into the renal parenchyma and its subsequent fixation at the edge of resection with a hemostatic suture maintains a high concentration of the drug for a week after surgery. The presence of high concentrations of the targeted drug at the edge of the kidney resection in the early postoperative period will create an additional barrier of anti-contraction protection.

Keywords: kidney cancer, balloon targeted chemoembolization.

Введение. В Российской Федерации в 2018 г. рак почки впервые был диагностирован у 23157 чел., смертность первого года жизни после установления диагноза составила 14,5%. В структуре онкологической заболеваемости рак почки составляет 4,7% [4].

В ткани опухоли, обладающей повышенным митотическим потенциалом, постоянно происходит ангиогенез для обеспечения метаболических потребностей растущей опухоли. В связи с этим в новом тысячелетии большое распространение получили препараты – ингибиторы факторов роста сосудов, блокирующие ангиогенез [5].

Несмотря на успехи таргетной терапии, исследования последнего десятилетия демонстрируют недостаточную эффективность проводимого лечения, что обусловлено многофакторностью причин онкоангиогенеза [1, 3, 6]. Также нельзя не учесть токсичность таргетных препаратов, низкую чувствительность отдельных форм рака к ингибиторам ангиогенеза, а также высокую вероятность рецидивов на фоне таргетной терапии [8, 11]. Бевацизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), был первым лекарством, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для лечения метастатического рака толстой кишки, яичников, почек, неплоскоклеточного рака легких и многоформной глиобластомы [7, 10]. Однако он не показал клинической значимости при использовании в качестве монотерапии, за исключением глиобластомы [9].

Неудовлетворенность результатами таргетной терапии побудила искать новые сферы применения антиангиогенных препаратов, основанные на механизме их воздействия. Примером такого инновационного подхода стал способ баллонной химиоэмболизации и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов, по существу которого авторами получен патент на изобретение [2]. Суть метода заключается в трансартериальном введении ингибитора ангиогенеза в сегмент паренхимы органа с опухолью через коаксиальный канал баллон-катетера, установленного и раздутого в сегментарной ветви артерии для обеспечения локальной и обратимой интраоперационной ишемии сегмента. После введения таргетного препарата выполняются резекция опухоли с последующим ушиванием раны паренхимы гемостатическим швом и немедленное удаление эмболизирующего баллон-катетера. Как известно, в результате ишемии опухолевая ткань выделяет эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Введение антиангиогенного препарата бевацузимаб непосредственно в момент ишемии опухоли инактивирует синтезируемый VEGF, лишая перспективы продолженного роста или рецидивирования злокачественной опухоли.

Нельзя не учитывать также высокий запас живучести злокачественных клеток – оставшиеся в крае резекции органа онкоциты в условиях ишемии продолжают выделять фактор роста сосудов, что может провоцировать рецидивирование опухоли или активизацию возможных метастатических очагов. На определение продолжительности фиксации препарата в крае резекции направлено наше исследование.

Материалы и методы исследования. В урологическом отделении ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» в 2018-2019 гг. были выполнены резекции почки 13 больным с диагнозом почечно-клеточный рак T1 N0 M0. У 10 пациентов гистологическое заключение показало светлоклеточный рак, у 3 оперированных выявлен папиллярный вариант рака

МАКСИМОВ Александр Васильевич – к.м.н., зав. отд. ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», maximov_alex1971@mail.ru; **ИВАНОВ Петр Михайлович** - д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, petr_ivanov_38@mail.ru; **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – к.м.н., зав. отд. ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», feodossiaiv@inbox.ru; **НЕУСТРОЕВ Петр Афанасьевич** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, neusman14@gmail.com; **КЛАДКИН Нюргун Павлович** – врач-уролог ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», nyrgunprogib@mail.ru.

почки. Все пациенты дали письменное согласие на участие в экспериментальном исследовании.

У 8 пациентов опухоль локализовалась в левой почке, у 5 – в правой. Размеры образований находились в пределах от 18 до 56 мм. По данным компьютерной томографии, средний балл по морфометрической шкале R.E.N.A.L. оценивался в 5,6 балла. Оперативное пособие выполнялось люмботомным доступом, в положении на боку, с выделением и пережатием почечной артерии. Дополнительных артерий, питающих почку, не выявлено ни в одном случае. После резекции и удаления препарата на края раны накладывали П- и Z-образные гемостатические швы, продолжительность тепловой ишемии при этом не превышала 20 мин.

Моделирование таргетной баллонной химиоэмболизации выполнялось следующим способом. После выделения почечной ножки почечная артерия пережималась сосудистым зажимом Сатинского. Таким образом, почка целиком выключалась из магистрального кровотока. Дистальнее пережатия, ближе к почке, артерия пунктировалась инфузионной канюлей типа «игла-бабочка» на глубину 3-4 мм и через нее струйно вводился раствор контрастного вещества. Для количественной оценки денситометрической плотности фиксированного в паренхиме почки контраста методом компьютерной томографии использовался Ультравист в количестве 20 мл, разведенный в 50 мл физиологического раствора у 7 больных. Для качественного определения длительности фиксации вещества в крае резекции у 6 пациентов способом магнитно-резонансной томографии, применялся препарат, содержащий гадолиний - Гадовист 7,5 мл, также разведенный в 50 мл физиологического раствора. Сразу после введения маркера выполнялась атипичная резекция образования в пределах здоровой ткани с последующим ушиванием раны паренхимы. 7 пациентов были исследованы посредством компьютерной томографии в день операции и на 6-е сут послеоперационного периода на 64-срезовом аппарате General Electric Optima 660 без применения контрастного усиления. Качественная оценка степени насыщенности введенным маркером края резекции была выполнена 6 пациентам на 2-е и 6-е сут посредством магнитно-резонансной томографии на томографе Siemens Magnetom Avanto. Исследования проводились в коронарной и аксиальной проекциях срезами по 3 мм, по протоколу T1 vibe и с напряженностью 1,5 Тесла.

Результаты и обсуждение. В ответ на острую гипоксию в процессе хирургического удаления опухоли злокачественные клетки выделяют особые вещества, препятствующие развитию гипоксии. Их существует несколько разновидностей, наиболее активным из которых является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Его выработка происходит сразу же в ответ на гипоксию опухолевой ткани. Воздействуя на соответствующие рецепторы, фактор роста сосудов запускает каскад реакций, активирующих неоангиогенез. При наличии в организме метастатических очагов или перично-множественного онкологического процесса воздействие VEGF на них является прогностически неблагоприятным фактором.

Исходя из понимания этого механизма, предложен новый способ, комбинирующий антиангиогенный эффект с хирургическим методом ликвидации онкологического очага. Трансартериальное введение блокатора ангиогенеза, оказывающего прямое ингибирующее действие на фактор роста сосудов именно в самый момент активной продукции последнего, ликвидирует один из основных механизмов дальнейшего распространения злокачественного процесса.

Для оценки количества вещества, введенного в паренхиму и фиксированного в крае резекции гемостатическим швом, использовали йодсодержащий контраст Ультравист. Сравнили денситометрическую плотность паренхимы почки с введенным контрастом и плотность контралатеральной здоровой почки в динамике через 6 сут после операции.

На рис. 1 представлен снимок КТ пациента с опухолью левой почки, подвергшейся резекции в пределах здоровой ткани с предварительным внутриартериальным введением Ультрависта. В день операции, спустя 4 ч, этому пациенту выполнена компьютерная томография. Снимок томограммы представлен на рис. 2, где отмечены: а – область края резекции с введенным контрастным веществом; б – область здоровой ткани почки, находящаяся вне поля хирургической манипуляции; в – паренхима контралатерального органа для контрольного измерения.

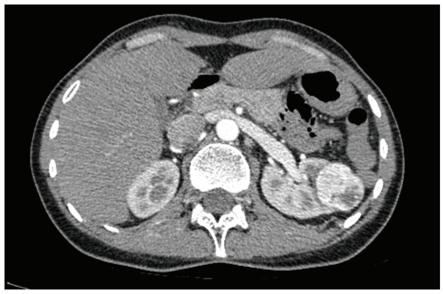


Рис. 1. Опухоль левой почки

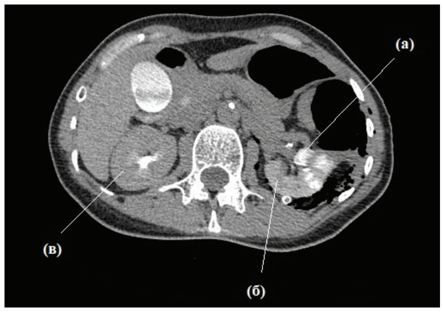


Рис. 2. Компьютерная томограмма сразу после операции

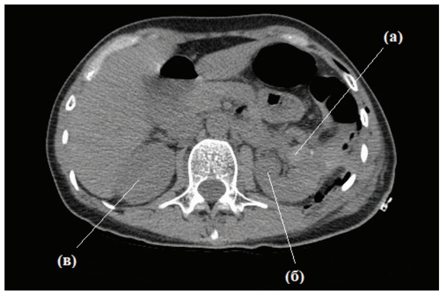


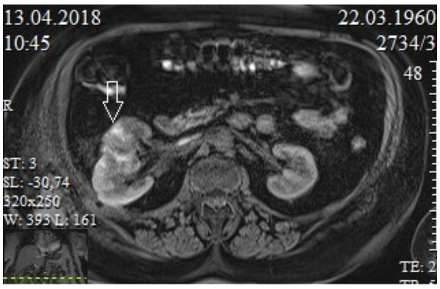
Рис. 3. Компьютерная томограмма на 6-е сут после операции

На 6-й день после операции выполнена аналогичная компьютерная томография (рис. 3) для определения денситометрической плотности (ДМП) паренхимы почек в прежних точках. Анализ показателей ДМП выполняли с использованием статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2). Значимость различий между количественными показателями оценивали по критерию Стьюдента t для нормально распределенных величин. Различия признавали значимыми при $p < 0,03$.

Полученные значения денситометрической плотности представлены в таблице. Для динамической оценки степени насыщения контрастным веществом показатель ДМП области противоположной почки, не подвергавшейся хирургическому воздействию, принят за 100%, что предоставило возможность оценить

Денситометрическая плотность различных участков почки в динамике (*p=0,021*)

	0-е сут		6-е сут	
	ДМП	%	ДМП	%
Зона паренхимы контралатеральной почки	75,5	100	32,5	100
Зона интактной паренхимы почки	95	125,83	33,5	103,07
Зона резекции и гемостаза	243,5	322,51	71	218,46



а

б

Рис. 4. МР томограмма: а - на 2-е сут, б - на 6-е сут

содержание маркера в крае резекции относительно интактной паренхимы в динамике.

Введение контрастного вещества в край резекции повышает ее денситометрическую плотность в 3 раза по сравнению с интактной тканью – показатели ДМП в крае резекции выше плотности здоровой почки на 222,51%. Восстановление кровотока после выполнения основного оперативного приема вымывает контрастное вещество из ткани почки, не прошитой швом – ДМП паренхимы оперированной почки вне поля хирургической манипуляции выше ДМП здоровой почки на 25,83%. Спустя 6 сут после операции измерение денситометрической плотности показало высокую плотность края резекции, прошитой гемостатическим швом – выше на 118,46%, чем плотность неоперированного органа, в то время как показатель ДМП интактной паренхимы оперированной почки выше здорового органа лишь на 3,07%.

Представленные данные наглядно демонстрируют, что вещество, введенное в артериальное русло почки и фиксированное в тканях гемостатическим швом, фиксируется в них на протяжении длительного промежутка времени. Коэффициент элиминации вещества при этом составил 1,47. Это означает, что через 6 дней после операции более половины вещества, трансартериально введенного в край резекции, остается в ткани.

Для качественной оценки степени фиксации вещества в крае резекции выполнена магнитно-резонансная томография больным, перенесшим резекцию почки на 2-й и 6-й дни после операции по описанной выше методике с тем отличием, что вместо Ультрависта в артерию почки был введен Гадовист в объеме 7,5 мл. Данное исследование основано на регистрации магнитно-резонансного сигнала от тканей почек с введенным парамагнетиком. Исследование было выполнено на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Avanto с напряженностью 1,5 Тесла по протоколу T1-vibe с толщиной среза 3 мм в коронарной и аксиальной проекциях.

На полученных томограммах отчетливо прослеживаются участки накопления парамагнетика тканью почки в зоне резекции (рис. 4). В динамике через 6 сут после операции отмечается наличие остаточного контрастирования в крае резекции, что указывает на незначительную его элиминацию. Вымывание вещества происходит преимущественно путем диффузии, с очень незначительной скоростью, на что указывает снижение концентрации вещества, введенного в паренхиму почки не более чем на половину в течение первой недели.

Заключение. Выполненное исследование пролонгации введенного вещества убедительно доказало наличие высоких концентраций маркера в крае резекции паренхиматозного органа в течение первой недели послеоперационного периода. Это дает основание надеяться, что таргетный препарат Бевацизумаб, введенный в пораженный злокачественной опухолью сегмент, также будет сохранять высокую концентрацию в крае резекции в течение достаточного времени для обеспечения дополнительной антиангиогенной защиты после хирургической резекции злокачественного новообразования.

Литература

1. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Опухоли головы и шеи. – 2017. – №7(2). – С. 70–80.

Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Arterial hypertension during therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: serious impediment or controlled reaction? // Head and neck tumors. – 2017. – No. 7(2). – P. 70–80.

2. 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.

Maksimov A.V., Neustroev P.A. Method of balloon chemoembolization and resection of malignant tumors of parenchymal organs. RF patent for invention No. 2711549 // State Register of Inventions of the Russian Federation. 01/17/2020

3. Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR / А.О. Иванцов, Г.А. Янус, Е.Н. Суспицын [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. - № 15(1). – С. 59–66.

Ivantsov A.O., Yanus G.A., Suspitsin E.N. et al. Molecular markers of sensitivity and resistance of colorectal cancer to anti-EGFR therapy // Siberian journal of oncology. – 2016. – No. 15(1). – P. 59–66.

4. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки / А.Н. Шевченко, А.А. Бреус, И.В. Нескубина [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. – 2020. – №1. – С. 6-22. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1.

Shevchenko A.N., Breus A.A., Neskubina I.V. et al. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer // South Russian Journal of Cancer. – 2020. – No. 1. –P. 6-22. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1.

5. Antiangiogenic therapy for cancer: an update / B. Al-Husein, M. Abdalla, M. Trepte [et al.] // Pharmacotherapy. – 2012. – №32(12). – P. 1095–111.

6. Elice F. Side effects of anti-angiogenic drugs / F. Elice, F. Rodeghiero // Thrombosis Research. – 2012. – №129. – P. 50–3.

7. FDA drug approval summary: bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. / J. Summers, M.H. Cohen, P. Keegan [et al.] // Oncologist. – 2010. – №15. – P. 104–11.

8. Gampenrieder S.P. Antiangiogenic therapy in breast cancer. / S.P. Gampenrieder, T. Westphal, R. Greil // Memo. – 2017. – №10(4). – P. 194–201.

9. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer. / Y. Haibe, M. Kreidieh,

H. El Hajj [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – №10. – p. 221.

10. Rosen L.S. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars / L.S. Rosen, I.A. Jacobs, R.L. Burkes // Target Oncol. – 2017. – №12. – P. 599–610.

11. Zarrin B. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance / B. Zarrin, F. Zarifi, G. Vaseghi, S.H. Javanmard // J. Res. Med. Sci. – 2017. – №22. – P. 117.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.12

УДК 616.33-005.1

А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, М.Г. Рыжиков, А.В. Оганян

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Язвенные гастродуоденальные кровотечения по-прежнему являются актуальной проблемой ургентной хирургии. В данном обзоре представлены современные данные о гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии. Рассмотрены вопросы эпидемиологии и этиологии, диагностики и лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений.

Ключевые слова: язвенные гастродуоденальные кровотечения, рецидив язвенного кровотечения, консервативный гемостаз, эндоскопический гемостаз.

Ulcerative gastroduodenal bleeding remains an urgent problem in emer-gency surgery. This literature review presents modern data on gastroduodenal bleeding of ulcerative etiology. The review considers the issues of epidemiology and etiology, as well as diagnosis and treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding.

Keywords: peptic ulcer bleeding, peptic ulcer bleeding relapse, conserva-tive hemostasis, endoscopic hemostasis.

Острое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается одной из важнейших и сложных проблем в ургентной хирургии. Несмотря на большое количество исследований и публикаций, тактика диагностики и лечения пациентов остаётся предметом дискуссий. Затрудняет ведение данной категории пациентов отсутствие стандартизованного лечебно-диагностического алгоритма.

Материалы и методы. Проведён анализ статей на русском и английском языках, исследующих язвенные гастродуоденальные кровотечения, с ограничением по дате публикации 10 лет. Допускались статьи, превышающие 10-летний период при отсутствии аналогичных или имеющие научную ценность исследований. Поиск литературы выполнен на базе научных электронных библиотек PubMed, eLIBRARY, Cyber Leninka, Google Scholar, Cochrane Library.

ИЛЬКАНИЧ Андрей Яношевич – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института Сургутского гос. университета, ailkanich@yandex.ru; **ДАРВИН Владимир Васильевич** – д.м.н. проф., зав. кафедрой Сургутского гос. университета, dvv@mf.surgu.ru; **РЫЖИКОВ Михаил Григорьевич** – зав. отделением, врач-эндоскопист Нижневартовской окружной клинич. больницы, orcchief@yandex.ru; **ОГАНЯН Армен Валерьевич** – врач-эндоскопист Нижневартовской окружной клинич. больницы, аспирант Медицинского института Сургутского государственный университета, niak1994@mail.ru.

Эпидемиология. Среди желудочно-кишечных кровотечений наиболее частой причиной являются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Частота гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии в общей структуре кровотечений, по данным отечественных авторов, составляет 56,1-59%. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений, общая летальность остается по-прежнему высокой, достигая 20,3%. Пожилой и старческий возраст, наличие сопутствующей патологии, рецидив кровотечения с проведением повторного эндоскопического гемостаза и оперативного лечения усугубляют состояние пациента. Летальность такой категории больных увеличивается до 53% [3]. Проблема оказания помощи больным с гастродуоденальными кровотечениями за пределами Российской Федерации не менее актуальна. В странах постсоветского пространства доля язвенных геморрагий в структуре гастродуоденальных кровотечений составляет 72,8%, в структуре экстренной хирургической помощи - 6,3% с летальностью, достигающей 4,4% [1]. В странах Западной Европы и Северной Америке эти показатели колеблются от 26 до 50,6% с летальностью до 13,8% [30]. Соотношение мужчин и женщин в мире примерно одинаковое (69,9-75% и 25-30,1% соответственно) [2]. Однако в последнее время отмечаются снижение количества язвенных кровотечений и увеличение частоты кровотечений неязвенной этиологии в общей структуре геморрагий, что может быть связано с улучшением диагностики и дифференциальной диагностики в результате широкого внедрения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Этиология. Основными этиологическими факторами являются инфекция *Helicobacter pylori* и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Открытие *H.pylori* в 1982 г. изменило понимание этиологии язвенной болезни [26]. Связь инфекции *H.pylori* с развитием язвенного гастродуоденального кровотечения внесла коррективы в диагностику и лечение. Однако ни в отечественных, ни в международных рекомендациях по язвенным гастродуоденальным кровотечениям нет чётких указаний для клиницистов относительно тестирования на наличие инфекции *H.pylori* в условиях острой геморрагии [4, 17, 22].

На основании проведённого в 2006 г. метаанализа установлено, что чувствительность тестов на *H.pylori* на основе эндоскопии (биопсия с целью проведения экспресс-теста на уреазу, гистологии и посева) является низкой при остром эпизоде язвенного кровотечения. Причины этого точно неясны. Анализ стула на антиген менее точен и имеет много ложноположительных результатов, вероятно, из-за перекрестной реакции с компонентами крови в просвете ЖКТ, серологический тест не может быть рекомендован в качестве первого диагностического теста на инфекцию *H.pylori* в условиях геморрагии. Наиболее точным является дыхательный уреазный тест [16].

Хорошо известно, что НВПС и антиагреганты увеличивают риск развития язвенного гастродуоденального кровотечения, но во многих случаях они показаны в связи с сопутствующими сосудистыми заболеваниями. Спорными остаются длительность отмены данных препаратов при эпизодах язвенных кровотечений, а также сроки возобновления приёма антиагрегантной терапии. В настоящее время при язвенных гастродуоденальных кровотечениях принято при возможности не прекращать приём аспирина, а если необходима отмена, то на период, не превышающий 3 сут.

В последнее время отмечается увеличение язвенных гастродуоденальных кровотечений из идиопатических язв, т.е. не связанных с инфекцией *H.pylori* и приёмом НВПС, примерно до 20% от всех случаев. Основным этиологическим фактором таких язв является стресс. После землетрясения в Японии 2011 г. количество случаев язвенных гастродуоденальных кровотечений увеличилось в 2,2 раза, что также указывает на важную роль стресса в развитии язвенной болезни.

Таким образом, язвенная болезнь является полиэтиологическим, мультифакторным заболеванием, имеющим множество причин развития, требующих более тщательного изучения.

Клиническая картина. Обычно клинические проявления кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта для клинициста очевидны. Основными симптомами, указывающими на кровотечение, являются рвота кровью или содержимым по типу «кофейной гущи» и мелена. Но при отсутствии данных признаков диагностика кровотечения может быть затруднительна: до половины случаев кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рвота не встречается, а в 5% и вовсе нет патогномоничных симптомов. Это может привести к несвоевременному началу лечения [2]. Остаётся значимой дилеммой эндоскопическая диагностика при гематохезии: это кровотечение из кишки или ускоренный транзит крови из источника верхнего отдела ЖКТ. Необходимо выполнить колоноскопию или начать с ЭГДС? Гематохезия может возникнуть в результате геморрагий из верхних отделов ЖКТ, если интенсивность кровотечения достаточно велика и пищеварительных ферментов недостаточно для преобразования гемоглобина в солянокислый гематин, встречаясь до 14% случаев [14]. С целью определения лечебно-диагностической тактики необходимо проведение проспективных исследований, хотя разумным выглядит проведение ЭГДС перед эндоскопией нижних отделов ЖКТ.

Диагностика, эндоскопическая визуализация. Значимым методом диагностики гастродуоденальных кровотечений является эндоскопическая визуализация источника. Так как промывание желудка при подготовке к эндоскопическому исследованию не всегда является достаточно эффективным, существует веское обоснование использования прокинетиков перед эндоскопией при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. Недавние исследования показали, что внутривенное введение эритромицина перед экстренным ЭГДС позволяет улучшить визуализацию слизистой оболочки, уменьшить количество повторных исследований и снизить продолжительность госпитализации пациентов [32]. Однако в отечественных клиниках широкого распространения в качестве прокинетика эритромицин не получил. Альтернативой может служить назначение метоклопрамида за 30 мин до ЭГДС у пациентов с клиническими признаками кровотечения из верхних отделов ЖКТ. В то же время имеются исследования, в которых, напротив, полученные результаты показывают неэффективность метоклопрамида в сравнении с плацебо [13]. Ряд авторов указывают на более высокую эффективность эритромицина, что требует дальнейшего изучения с большим количеством участников.

Консервативное лечение. Одна из первых рекомендаций в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений – голод, но нет критериев по продолжительности голодной диеты, а также о времени возобновления перорального или энтерального питания. По результатам проведённого исследования пациентам, которым был выполнен эндоскопический гемостаз по поводу язвенного гастродуоденального кровотечения или имеющим высокий риск рецидива, следует воздержаться от перорального или энтерального питания в течение 48 ч. В случае низкого риска рецидива кровотечения питание может быть возобновлено сразу после эндоскопического исследования [19]. В другом исследовании пероральное кормление не оказало значительного влияния на водно-электролитный баланс и результаты лечения у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, которым проводился эндоскопический гемостаз, но оно позволило сократить длительность пребывания пациента в стационаре [23].

«Золотым стандартом» лекарственной терапии язвенных гастродуоденальных кровотечений является применение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Основной схемой назначения ИПП является «гонконгский режим» (болюсное введение ИПП с последующей внутривенной инфузией в течение 72 ч). Дискутабельным остается вопрос о переходе с внутривенных ИПП на пероральные. Был проведён метаанализ, где включены шесть рандомизированных испытаний с 2006 по 2011 г. В общей сложности 615 пациентов были случайным образом распределены для приема ИПП перорально (n=302) или внутривенно (n=313). Не наблюдалось значительной разницы между пероральными и внутривенными ИПП в отношении рецидивов кровотечения, средних объемов переливаемой крови, необходимости хирургического вмешательства и смертности от всех причин. Продолжительность пребывания в больнице была значительно сокращена у тех, кто использовал пероральные ИПП. Было показано, что пероральные ИПП демонстрируют эффективность, аналогичную внутривенным ИПП, у пациентов с кровотечением язвенной этиологии, но результаты были объединены из открытых исследований с ограниченным размером выборки [33].

Переливание крови. Пороговое значение гемоглобина для переливания эритроцитов у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением является спорным. Используются общие клинические принципы восстановления объёма циркулирующей крови, хотя кажется неизбежным индивидуальный поход в отношении переливания крови. В клинических рекомендациях по язвенным гастродуоденальным кровотечениям от 2014 г. указано, что гемотрансфузия показана при показателе гемоглобина менее 90 г/л [4].

Проведено рандомизированное исследование, в которое были включены две группы пациентов: с ограничительной стратегией (гемотрансфузия при значениях гемоглобина менее 70 г/л) и либеральной стратегией (гемотрансфузия при гемоглобине менее 90 г/л). Ограничительная стратегия с поддержанием уровня гемоглобина 70-90 г/л была также безопасна и эффективна, как и традиционная цель достижения уровня гемоглобина 90-110 г/л. У пациентов с язвенными кровотечениями было меньше различий между двумя стратегиями, хотя все важные клинические исходы были лучше при ограничительной стратегии (летальность 3% против 5%, рецидив кровотечения 10% против 17%, оперативное вмешательство 2% против 6%) [35].

Аналогичные результаты освещены в проведённом метаанализе, где были объединены результаты четырех исследований [36]. Не все эти включённые исследования специально изучали только язвенные гастродуоденальные кровотечения, но и имели разные методологии, а также критерии включения и исключения. Тем не менее результаты свидетельствуют в пользу ограничительной стратегии: наблюдалось значительное снижение смертности и продолжительности госпитализации, незначительно ниже был процент рецидивов кровотечения. Точная оптимальная стратегия в отношении переливания крови неясна и всегда должна быть индивидуализирована для конкретного пациента.

Также проведён анализ четырех опубликованных и одного неопубликованного рандомизированного контролируемого исследования, в котором приняли участие 1965 чел. Количество перелитой эритроцитарной массы в группе с ограничительной стратегией переливания крови было меньше, чем в группе либеральной стратегии. Ограничительная стратегия была связана с более низким риском рецидива кровотечения и смерти независимо от всех причин [28].

Эндоскопический гемостаз. Основным методом лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями является эндоскопический гемостаз. В настоящее время методы эндоскопического гемостаза делятся на механические и термические. Проведённый в 2009 г. метаанализ 75 исследований по оценке методов эндоскопического гемостаза показал, что и термические, и механические методы гемостаза являются эффективными [25].

Инъекционный гемостаз является наиболее распространённым методом. Инъекционный гемостаз в качестве монотерапии значительно уступает комбинированному гемостазу в виде инъекции раствора адреналина в сочетании с другими методами гемостаза [25]. В различных лечебных учреждениях в качестве препарата для инъекционного гемостаза отдают предпочтение раствору адреналина, этанолу, этоксисклеролу, изотоническому раствору хлорида натрия и т.д., обосновывая выбор вторичным фармакологическим эффектом. Но согласно метаанализу, проведённому в 2003 г. Bardou M. и соавт., включавшем в себя 38 исследований, ни один из препаратов, применяемых для инъекционного гемостаза, не имеет преимуществ перед другими [10].

Существующие термические методы гемостаза подразделяются на контактные и бесконтактные. Применяемыми методами контактного гемостаза являются электрокоагуляция и использование нагревательных зондов. Из методов электрокоагуляции предпочтение отдают биполярным и мультиполярным вариантам. Устройства для электрокоагуляции доставляют энергию в фиксированном контуре, нагревая ткани до температуры 100^0 С, затем прекращают своё действие, ограничивая глубину повреждения ткани, снижая тем самым риск перфорации. Методы биполярной и мультиполярной коагуляции более просты в использовании, так как оказывают локальное воздействие, не требуя заземления пациента. Нагревательные зонды поддерживают постоянную температуру приблизительно на уровне 250^0 С в течение заданного времени, подавая необходимое количество энергии, что может вызвать неконтролируемую глубину повреждения ткани и привести к высокому риску перфорации стенки органа в 3% наблюдений [24].

Аргоноплазменная коагуляция (АПК) – бесконтактный метод термического эндогемостаза. С момента первого описания и раннего опыта использования метод стал широко распространён в клинической практике [18]. Несомненным преимуществом данного метода является небольшая глубина коагуляционного струпа (до 3 мм), что позволяет применять аргоноплазменную коагуляцию при кровотечениях из глубоких язв и с тонкой стенкой органа, так как вероятность перфорации значительно ниже, чем при контактных методах гемостаза. Инъекция адреналина в сочетании с АПК показала такую же эффективность и безопасность, как инъекция адреналина в комбинации с нагревательным зондом при лечении пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Недавно разработанный в Японии метод мягкой коагуляции гемостатическими щипцами находит всё более широкое применение при язвенных кровотечениях. Так, мягкая коагуляция оказалась более эффективной, чем коагуляция термическим зондом в достижении эндоскопического гемостаза, позволив добиться гемостаза в 96% случаев. Использование гемостатических щипцов по эффективности и безопасности не уступает АПК и не менее эффективно, чем клипирование, при лечении пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [8]. Одним из достоинств метода мягкой коагуляции стало сокращение времени необходимого для достижения гемостаза [8].

Наиболее полно изученным методом механического гемостаза является клипирование металлическими клипсами. При правильном применении и позиционировании клипсы могут вызвать окончательный гемостаз, аналогичный хирургической перевязке кровоточащего сосуда. Они не вызывают значительного повреждения тканей и не препятствуют заживлению язвенных дефектов. Учитывая, что клипсы металлические, также нужно помнить про их совместимость с магнитно-резонансной томографией (МРТ). Хотя все имеющиеся в продаже клипсы отмечены как несовместимые с МРТ, проведённое исследование на биологических моделях свиньи показало, что МРТ можно проводить со всеми имеющимися видами клипс за исключением TriClip, так как они отделились от ткани желудка во время эксперимента, а значит их следует считать несовместимыми с МРТ [15].

Обычно методом выбора является комбинированный эндоскопический гемостаз. В кокрановском обзоре 2014 г. проведён метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с 2033 пациентами, который показал, что комбинированный гемостаз в виде инъекции адреналина и второго метода гемостаза эффективнее в сравнении с только инъекционным гемостазом адреналином, снижает риск повторного кровотечения, необходимость оперативного вмешательства и смертность [34]. В метаанализе, опубликованном в 2016 г., с участием 2888 пациентов была изучена эффективность различных методов эндоскопического гемостаза: только клипирование и комбинированный гемостаз, включающий инъекцию адреналина и термическое воздействие, оказались наиболее эффективными [9].

Местные гемостатические средства – это новый метод эндоскопического гемостаза. На данный момент доступны три вида порошка: Hemospray, EndoClot и Ankaferd BloodStopper. Например, комбинированный технический и клинический уровень успеха

Hemospray составил 88,5% среди людей и 81,8% среди исследованных моделей свиней. Рецидив кровотечения отмечен у 38 пациентов в течение 72 ч после лечения (16,2%) и у трех моделей свиней (27,3%). Никаких побочных эффектов не было связано с использованием Hemospray [11].

Известны и другие методы эндоскопического гемостаза (клипсы OVESCO, петли Endoloop, бандажная перевязка и др.), требующие дальнейшего изучения, чтобы оценить возможность и эффективность их применения в клинической практике.

Рентгенэндоваскулярные методы лечения. Пациенты с рецидивом язвенного гастродуоденального кровотечения, у которых эндоскопический гемостаз безуспешен, представляют серьёзную проблему. Чрескожная транскатетерная ангиографическая эмболизация может являться альтернативой оперативному вмешательству. У пациентов с язвенным кровотечением после неудачного эндоскопического гемостаза рентгенэндоваскулярные методы лечения снижают необходимость хирургического вмешательства без увеличения общей смертности с меньшим количеством осложнений, но частота рецидивов может быть выше (до 34,4%) [37]. Исследование, где оценивался пятилетний опыт, показало, что чрескожная транскатетерная эмболизация позволила снизить частоту повторных кровотечений до 3,4%, потребность в оперативном лечении до 10,3% [21].

Оперативное лечение. Показанием к оперативному лечению является продолжающееся кровотечение при неэффективности других методов гемостаза. Операционная активность при язвенных гастродуоденальных кровотечениях достигает 16-33%, а послеоперационная летальность до 32,5% [6]. При язвенном гастродуоденальном кровотечении лапаротомия не должна у всех больных завершаться прошиванием кровоточащего сосуда, так как данная тактика до 50% случаев осложняется рецидивом кровотечения вследствие прогрессирующего некроза в области язвенного дефекта и аррозии кровоточащего сосуда [6]. У тяжёлых пациентов, у которых риск оперативного вмешательства крайне высокий, следует рассмотреть альтернативу в виде повторного эндоскопического гемостаза или рентгенэндоваскулярных методов лечения.

Рецидив кровотечения резко ухудшает прогноз заболевания рецидив кровотечения. Все причины смертности были значительно ниже у пациентов, которым было проведено только одно исследование с эндоскопическим гемостазом (3%), по сравнению с пациентами, которым требовалось более одного эндоскопического гемостаза (6%), рентгенэндоваскулярное лечение (9%) или хирургическое вмешательство (14%) [29].

Этиология язвенной болезни, осложнённой кровотечением, также является значимым фактором: так, после проведённого гемостаза идиопатические язвы показали более высокий процент рецидива кровотечения в сравнении с язвами, ассоциированными с инфекцией *H.pylori* и вызванными приёмом НПВС (30% против 7,4% и 2,7% соответственно) [12]. Ранее большое значение в прогнозировании рецидива кровотечения имел тип язвы по классификации Forrest. Но согласно недавнему исследованию риск повторного кровотечения при язвах Forrest 1b меньше, чем при язвах Forrest 2a и 2b, и может не потребоваться терапия высокими дозами ИПП после успешного эндоскопического гемостаза [20], что ставит под сомнение данный подход.

Для прогнозирования риска рецидива кровотечения и исхода лечения пациента создано множество шкал. Наиболее часто используемыми, особенно в зарубежной практике, являются шкалы Glasgow-Blatchford и Rockall. Проведено исследование, где проанализированы данные шкалы. Так, в прогнозировании рецидива кровотечения лучше себя показала шкала Glasgow-Blatchford [27]. Но в другом международном исследовании указано, что шкала Glasgow-Blatchford является наиболее точной для прогнозирования потребности в вмешательстве, но все имеющиеся шкалы прогнозирования имеют низкую прогностическую точность по другим критериям, включая эндоскопическую терапию и смертность, поэтому их клиническая ценность для ведения пациентом из группы высокого риска несколько ограничена [31]. Разработаны отечественные шкалы прогноза рецидива кровотечения: система прогноза рецидива кровотечения М.М. Винокурова и разработанные на кафедре факультетской хирургии РУДН система прогноза рецидива кровотечения (СПРК) и усовершенствованная система прогноза рецидива кровотечения II (СПРК II). По результатам проведённого отечественными авторами исследования наиболее оптимальной для использования в клинической практике является СПРК II [5]. Несмотря на большое количество шкал прогнозирования рецидива, необходима дальнейшая работа по их усовершенствованию.

Повторный эндоскопический гемостаз. Эндоскопический гемостаз является основным методом остановки кровотечения у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, но ни один из методов не позволяет добиться окончательного гемостаза без рецидива кровотечения во всех случаях, а значит, выбор метода гемостаза при повторном кровотечении является актуальным. В соответствии с клиническими рекомендациями экстренная операция показана у пациентов с продолжающимся кровотечением при неэффективности или невозможности эндоскопического гемостаза либо при рецидиве [4]. Но в этих же рекомендациях написано про возможность повторного эндоскопического гемостаза при рецидиве или использовании эндоваскулярных методов. Повторный эндоскопический гемостаз, в том числе неоднократный, при рецидиве кровотечения эффективен до 97% случаев, позволяет избежать оперативного вмешательства до 84% случаев рецидива [7]. Выполнение повторного эндоскопического гемостаза, а также возможность отказаться от оперативного лечения пациентов позволяют статистически значимо снизить летальность в 2-3 раза [7, 29]. Повторный эндоскопический гемостаз должен являться альтернативой оперативному лечению при рецидивах язвенного кровотечения, должна быть предпринята как минимум вторая попытка достижения эндогемостаза, особенно у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией.

Выводы. Таким образом, язвенные гастродуоденальные кровотечения попрежнему остаются важной проблемой в ургентной хирургии и сопровождающиеся высокой летальностью. Для создания единого лечебно-диагностического алгоритма гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии требуется большее количество исследований.

Литература

1. Богданович А.В. Структура и тактика лечения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / А.В. Богданович, В.Н. Шиленок, Э.Я. Зельдин // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, №. 3. – С. 40-46.

Bogdanovich A.V. The structure and tactics of treatment of upper gastrointestinal bleeding / A.V. Bogdanovich, V.N. Shilenok, E.Ia. Zeldin // Vitebsk State Medical University Herald. – 2016. – T. 15. – No 3. – P. 40-46.

2. Валеев М.В. Гастродуоденальные кровотечения. Анализ результатов лечения в условиях районной больницы. / М.В. Валеев, Ш.В. Тимербулатов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т.15, №1. – С. 39-42. DOI: 0.25881/BPNMSC.2020.61.63.007

Valeev M.V. Gastroduodenal bleedings. Treatment results analysis in a district hospital / M.V. Valeev, Sh.V. Timerbulatov // N.I. Pirogov's National Medical and Surgical Center Herald. – 2020. – T.15. – No 1. – P. 39-42. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.61.63.007

3. Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым нарушением мозгового кровообращения / М.П. Королев [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 5. – С. 43–50. DOI: 10.17816/PED10543-50

Diagnostics and treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute cerebral circulation accident / M.P. Korolev [et al.] // Pediatrician. – 2019. – T. 10. – No 5. – P. 43–50. DOI: 10.17816/PED10543-50

4. Российское общество хирургов. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Клинические рекомендации. – М.; Воронеж, 2014.

Russian Surgeons Society. Ulcerative gastroduodenal bleeding. Clinical guidelines. Moscow – Voronezh. – 2014.

5. Сравнительная оценка систем прогноза рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения / Н.В. Лебедев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – №. 8. – С. 28-31.

Comparative assessment of recurrence of gastroduodenal ulcerative bleeding forecast systems / N.V. Lebedev [et al.] // Surgery. The Journal named after N.I. Pirogov. – 2013. – No. 8. – P. 28-31.

6. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / М.С. Кунафин [и др.] // Биологические науки. – С. 97.

Surgical treatment strategy for ulcerative gastroduodenal bleeding / M.S. Kunafin [et al.] // Biological sciences. – P. 97.

7. Эндоскопический гемостаз при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / А.В. Кузнецов [и др.] // Междисциплинарные аспекты многопрофильной клиники: диагностика, лечение, профилактика. – 2018. – С. 72-78.

Endoscopic hemostasis in cases of upper gastrointestinal bleeding / A.V. Kuznetsov [et al.] // Interdisciplinary aspects of multidisciplinary clinic: diagnosis, treatment, prevention. – 2018. – P. 72-78.

8. Arima S. et al. Evaluation of hemostasis with soft coagulation using endoscopic hemostatic forceps in comparison with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcers: a prospective, randomized trial // Journal of gastroenterology. – 2010. – Т. 45. – №. 5. – P. 501-505. DOI: 10.1007/s00535-009-0186-8

9. Baracat F. et al. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials // Surgical endoscopy. – 2016. – Т. 30. – №. 6. – P. 2155-2168. DOI: 10.1007/s00464-015-4542-x

10. Bardou M. et al. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding: A series of meta-analyses // Gastroenterology. – 2003. – Т. 124. – №. 4. – P. A239. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)81201-5

11. Changela K. et al. Hemostatic powder spray: a new method for managing gastrointestinal bleeding // Therapeutic advances in gastroenterology. – 2015. – Т. 8. – №. 3. – P. 125-135. DOI: 0.1177/1756283X15572587

12. Chung W.C. et al. Clinical characteristics of Helicobacter pylori-negative drug-negative peptic ulcer bleeding // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – Т. 21. – №. 28. – P. 8636. DOI: 10.3748/wjg.v21.i28.8636

13. Daram S. et al. A Double Blind Randomized Study to Evaluate the Use of Metoclopramide before Endoscopy for Upper Gastrointestinal Bleeding // American Journal of Gastroenterology. – 2010. – Т. 105. – P. 508

14. Fujishiro M. et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding // Digestive Endoscopy. – 2016. – Т. 28. – №. 4. – P. 363-378. DOI: 10.1111/den.12639

15. Gill K. R.S., Pooley R.A., Wallace M. B. Magnetic resonance imaging compatibility of endoclips // Gastrointestinal endoscopy. – 2009. – Т. 70. – №. 3. – P. 532-536. DOI: 10.1016/j.gie.2009.01.024

16. Gisbert J.P., Abraira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis // American Journal of Gastroenterology. – 2006. – Т. 101. – №. 4. – P. 848-863.

17. Gralnek I. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. – 2015. – Т. 47. – №. 10. – P. a1-46-a46.

18. Grund K.E., Storek D., Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy // Endoscopic surgery and allied technologies. – 1994. – Т. 2. – №. 1. – P. 42-46.

19. Hébuterne X., Vanbiervliet G. Feeding the patients with upper gastrointestinal bleeding // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 2011. – Т. 14. – №. 2. – P. 197-201. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283436dc5

20. Jensen D.M. et al. Reassessment of rebleeding risk of Forrest IB (oozing) peptic ulcer bleeding in a large international randomized trial // The American journal of gastroenterology. – 2017. – Т. 112. – №. 3. – P. 441. DOI: 10.1038/ajg.2016.582

21. Kaminskis A. et al. Endoscopic hemostasis followed by preventive transarterial embolization in high-risk patients with bleeding peptic ulcer: 5-year experience // World Journal of Emergency Surgery. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – P. 1-6. DOI: 10.1186/s13017-019-0264-z

22. Karstensen J.G. et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) cascade guideline // Endoscopy international open. – 2018. – Т. 6. – №. 10. – P. E1256.

23. Khoshbaten M. et al. Effects of early oral feeding on relapse and symptoms of upper gastrointestinal bleeding in peptic ulcer disease // Digestive endoscopy. – 2013. – Т. 25. – №. 2. – P. 125-129. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01347.x

24. Laine L. Bipolar-multipolar electrocoagulation of bleeding ulcers // Gastrointestinal Endoscopy Clinics. – 1991. – Т. 1. – №. 2. – P. 291-302.

25. Laine L., McQuaid K.R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Т. 7. – №. 1. – P. 33-47. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.08.016

26. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // The lancet. – 1984. – Т. 323. – №. 8390. – P. 1311-1315.

27. Mokhtare M. et al. Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2016. – Т. 9. – P. 337. DOI: 10.2147/CEG.S114860

28. Odutayo A. et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Т. 2. – №. 5. – P. 354-360. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30054-7

29. Roy A. et al. The clinical and cost implications of failed endoscopic hemostasis in gastroduodenal ulcer bleeding // United European gastroenterology journal. – 2017. – Т. 5. – №. 3. – P. 359-364. DOI: 10.1177/2050640616663570

30. Siau K. et al. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: an update for the general physician // Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. – 2017. – Т. 47. – №. 3. – P. 219. DOI: 10.4997/JRCPE.2017.303

31. Stanley A.J. et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study // bmj. – 2017. – Т. 356. DOI: 10.1136/bmj.i6432

32. Szary N.M. et al. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2011. – Т. 46. – №. 7-8. – P. 920-924. DOI:10.3109/00365521.2011.568520

33. Tsoi K.K.F., Hirai H.W., Sung J.J.Y. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2013. – Т. 38. – №. 7. – P. 721-728. DOI: 10.1111/apt.12441

34. Vergara M. et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – №. 10. DOI: 10.1002/14651858.CD005584.pub3

35. Villanueva C. et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding // New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 1. – P. 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1211801

36. Wang J. et al. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials // World journal of gastroenterology: WJG. – 2013. – Т. 19. – №. 40. – P. 6919. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6919

37. Wong T.C.L. et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers // Gastrointestinal endoscopy. – 2011. – Т. 73. – №. 5. – P. 900-908. DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.024

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Т.К. Давыдова, М.А. Варламова, П.С. Назарова, А.Е. Адамова, А.Н. Романова

АНАЛИЗ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ЦЕНТРА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КЛИНИКИ ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.13
УДК 614.2

В статье сделан анализ маршрутизации пациентов с нейродегенеративными заболеваниями из медицинских организаций Минздрава РС(Я) в неврологическое отделение Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Проведен сравнительный анализ направленных и уточненных диагнозов. Выявлены заболевания, которые вызывают затруднения при их диагностике.

Ключевые слова: уровни оказания медицинской помощи, маршрутизация пациентов, специализированная медицинская помощь, нейродегенеративные заболевания.

The article analyzes the routing of patients with neurodegenerative diseases from medical establishments of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) to the neurological department of the Center for Neurodegenerative Diseases of the clinic of the Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. A comparative analysis of directed and refined diagnoses was carried out. Diseases that cause difficulties in their diagnosis have been identified.

Keywords: levels of medical care, patient routing, specialized medical care, neurodegenerative diseases.

Введение. В субъектах Российской Федерации (РФ) сформирована трехуровневая система оказания медицинской помощи. На основании приказа Минздрава России от 29.12.2012 № 1706 (ред. от 13.02.2013) в субъектах РФ структурные преобразования для оказания специализированной помощи должны осуществляться на основе стандартов медицинской помощи и порядков ее оказания, поэтапного оказания специализированной медицинской помощи, с маршрутизацией направления пациентов в медицинские организации на 3 уровнях оказания медицинской помощи (МП). В стационарных условиях оказание медицинской помощи возможно на основе оптимизации структуры коечного фонда медицинских организаций. Таким образом, маршрутизация пациентов на всех уровнях - это поэтапное оказание медицинской помощи, преемственность их этапов. Создание маршрутизации пациентов по различным профилям повышает доступность и качество специализированной медицинской помощи населению [7].

Благодаря данному приказу Минздрава РФ в регионах появилась возможность разработать схемы маршрутизации пациентов для получения ими специализированной как скорой, так и плановой медицинской помощи [4,6, 8, 9]. В маршрутизации должно быть отражено подробное перемещение больных в медицинские организации каждого уровня. В Республике Саха (Якутия) эпидемиологическая ситуация по нейродегенеративным заболеваниям изучена лишь по отдельным заболеваниям. Полученные эпидемиологические показатели указывают на то, что процент нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) среди всех заболеваний нервной системы относительно высок [5]. Наиболее изученными являются спиноцеребеллярная атаксия (СЦА) 1-го типа, окулофарингеальная миодистрофия (ОФМД) [11], болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ) [1], болезнь Паркинсона (БП) [12], боковой амиотрофический склероз (БАС) [2]. Якутия является территорией наибольшего распространения СЦА 1 в мире - 34,4 случая на 100 тыс. населения [13]. Остается неизученной ситуация по болезни Альцгеймера (БА), которая занимает 1-е место в мире среди НДЗ [14], а также по различным генетическим и наследуемым заболеваниям нервной системы, распространенным в Якутии. Учитывая возрастзависимый характер НДЗ, частота случаев в России, как и в мире, неуклонно растет и создает медико-социальную проблему для органов здравоохранения и социальной защиты, поскольку старение общества быстро возрастает [4]. В связи с этим организация оптимальной маршрутизации лиц с предполагаемым НДЗ создает условия для своевременной диагностики и назначения адекватного лечения, а для пациентов с уточненным диагнозом появляется возможность получить качественное специализированное восстановительное лечение, которое во многом формирует прогноз и течение заболевания. Таким образом, учитывая эпидемиологическую ситуацию и отсутствие круглосуточного стационара в республике для пациентов с НДЗ и основываясь на приказе МЗ России [7], был составлен и утвержден приказ МЗ РС (Я) за № 01-07/184 от 14.02.2019 «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах» [7].

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. Центра НДЗ, tanya.davydova.56@inbox.ru, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., varlamova.m@yandex.ru, **НАЗАРОВА Пелагея Святославовна** – врач-невролог Клиники, pelageyanazarova83@gmail.com, **АДАМОВА Алина Евгеньевна** – м.н.с., adalina666@yandex.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru.

Данный приказ МЗ РС (Я) позволил открыть круглосуточный неврологический стационар для данной категории больных в составе Центра нейродегенеративных заболеваний на базе Клиники ЯНЦ КМП и сделать доступным получение специализированной помощи больным с НДЗ.

Неврологическое отделение было открыто 01.04.2019 г. на 30 коек, из которых 15 коек предусмотрены для больных с нейродегенеративной патологией и 15 коек - для больных с другими болезнями нервной системы, дорсопатиями и цереброваскулярными заболеваниями, за исключением острых нарушений мозгового кровообращения.

Цель исследования: провести анализ госпитального этапа маршрутизации нейродегенеративных заболеваний в РС(Я) в неврологическое отделение Клиники ЯНЦ КМП и выявить их спектр по нозологиям.

Материалы и методы. Материалами для исследования послужили:

1) базы данных больных с СЦА 1, болезнью Паркинсона, деменциями и мышечными дистониями неврологического отделения Клиники ЯНЦ КМП за 2019 гг. (учитывая эпидемиологическую ситуацию в РФ в связи с новой коронавирусной инфекцией в 2020-2021 гг. и ограничение объемов оказания специализированной помощи в этот период);

2) отчётные данные районных неврологов за 2019 г.;

3) нормативно-правовые документы МЗ РФ, МЗ Челябинской и Свердловской областей и Республики Саха (Якутия) по порядкам маршрутизации больных;

4) комплексная программа по открытию Центра нейродегенеративных заболеваний на базе Клиники ЯНЦ КМП;

Наибольшее количество пациентов в неврологическом отделении составили пациенты с СЦА 1, первичными деменциями, болезнью Паркинсона и мышечными дистониями. Остальные заболевания из группы НДЗ были диагностированы в единичных случаях.

Методы исследования:

1) ретроспективный анализ баз данных больных со СЦА 1-го типа, болезнью Паркинсона, деменциями и мышечными дистониями;

2) анализ отчетных данных районных неврологов;

3) статистический метод.

Ретроспективный анализ включал изучение базы данных (БД) пациентов со СЦА 1-го типа, болезнью Паркинсона, первичными деменциями и мышечными дистониями. БД содержат персональные и демографические данные пациентов, результаты нейровизуализации: магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, электроэнцефалографии (ЭЭГ), у больных с СЦА 1-го типа - электронейромиографии (ЭНМГ) и спирографии (СПГ) для подтверждения развивающегося переднерогового поражения в развернутой и терминальной стадии заболевания у больных с дыхательной недостаточностью. При изучении базы данных первичных деменций, кроме этого, изучались нейропсихологические шкалы: Монреальская когнитивная шкала (MoCA) и краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), годовые отчеты районных неврологов республики за 2019 г. для получения информации о госпитализации в неврологическое отделение Клиники ЯНЦ КМП, направительных и уточненных диагнозах в результате госпитализации.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica версия 12. При статистической обработке результатов исследования рассчитывались доли по таблице частоты. Сравнения долей проводились при помощи таблицы сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона.

Критическое значение уровня значимости *(p)* принималось равным 5 %.

Критерии включения в исследование:

1) больные, прошедшие обследование и восстановительное лечение в круглосуточном стационаре неврологического отделения Клиники ЯНЦ КМП за период 01.04.2019-01.01.2020 г.;

2) больные с установленными диагнозами СЦА 1-го типа, болезни Паркинсона, первичных деменций (БА, ЛВД, ДТЛ, ПНП) и мышечными дистониями.

Критерии исключения:

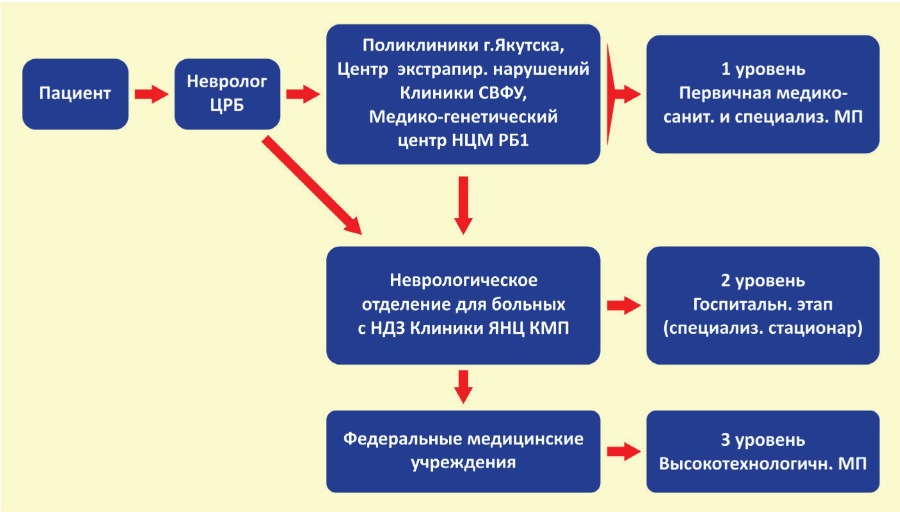
1) больные, прошедшие обследование и восстановительное лечение в круглосуточном стационаре неврологического отделения Клиники ЯНЦ КМП за 2020-2021г.;

2) наличие причинно-следственной связи развития когнитивных расстройств с цереброваскулярным заболеванием;

3) больные, имеющие иные нейродегенеративные заболевания.

Всего за 2019 г. было госпитализировано в неврологическое отделение 444 пациента, с болезнями нервной системы 281 пациент, из них со СЦА 1-го типа, БП, МД и ПД 210 пациентов.

Результаты и обсуждение. Госпитализация в неврологическое отделение для пациентов с нейродегенеративной патологией является одним из этапов оказания специализированной медицинской помощи и относится ко 2-му уровню оказания медицинской помощи [10]. Открытие данного отделения произошло 01.04.2019 г. на базе Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем путем перепрофилирования нерентабельных коек кардиологического и гинекологического отделений. Тяжелое течение заболеваний больных с НДЗ является несомненным препятствием для посещения поликлиник, а отсутствие круглосуточных стационаров для восстановительного или реабилитационного лечения и обследования лишает их получения этих видов



Маршрутизация больных с нейродегенеративными заболеваниями на госпитальном этапе

Расхождения направительных и уточненных клинических диагнозов (%)

Основной диагноз (n=210)	Расхождение направительных и уточненных диагнозов, %
Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (n=68)	0
Болезнь Паркинсона (n=55)	1,8
Мышечные дистонии (n=51)	5,88
Нейродегенеративное заболевание плюс (n=3)	100
Болезнь Альцгеймера (n=21)	90,48
Деменция с тельцами Леви (n=3)	100
Лобно-височная дегенерация (n=6)	-«-
Прогрессирующий надъядерный паралич (n=3)	-«-

МП. Поэтому преимущественным и комфортным видом МП для таких пациентов является лечение в круглосуточном стационаре. Своевременная верификация диагноза и назначение адекватного восстановительного лечения при этом определяют прогноз заболевания и улучшает качество жизни пациентов.

Из рисунка следует, что в неврологическое отделение для больных с нейродегенеративными заболеваниями пациент может поступить как из центральной районной больницы, так и из поликлиник города г. Якутска. Поступление в отделение проводится в плановом порядке после предварительной консультации врача-невролога с заведующей неврологическим отделением, что позволяет охватить специализированной помощью пациентов со всех улусов республики.

Специализированная медицинская помощь была оказана больным, которые направлялись со всех улусов республики, но при этом значимо чаще были направлены из арктической (39%) и центральной (33%) зон, по сравнению с южной (16%) и вилюйской (12%) ($\chi2$=36,95; p<0,0001).

Общее количество госпитализированных пациентов в неврологическое отделение за 2019 г. составило 444 случая, из которых с болезнями нервной системы (БНС) – 281 случай (63,3%), 40 (9%) пациентов с дорсопатиями и 123 (27,7%) с цереброваскулярными заболеваниями.

Из всех болезней нервной системы преобладали нейродегенеративные заболевания, которые составили 75%, а другие заболевания нервной системы составили всего 25%.

Основная доля НДЗ приходится на СЦА 1-го типа (n=68) - 24%, болезнь Паркинсона (n= 55) - 20%, мышечные дистонии (n=51) - 51% и на первичные деменции (n=32) - 11%. Доля других НДЗ (n =75) составляет 27%.

Из таблицы видно, что у пациентов с СЦА1 не было расхождений в направительном и уточненном диагнозах, что можно объяснить тем, что всем больным диагноз был предварительно подтвержден молекулярно-генетической диагностикой. Низкий процент расхождения диагноза был также при болезни Паркинсона (1,8%) и мышечных дистониях (94,1%), что можно объяснить тем, что эти пациенты были обследованы амбулаторно ранее в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники Северо-Восточного федерального университета. В то же время большие затруднения у врачей вызывает диагностика первичных деменций (болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, лобно-височной дегенерации) и нейродегенеративного заболевания, сопровождающегося деменцией – прогрессирующего надъядерного паралича. Кроме этого, НДЗ с нетипичной дополнительной неврологической симптоматикой также вызывают затруднения, что можно объяснить редкостью этих клинических случаев и нехарактерной симптоматикой.

Чаще всего пациенты направлялись с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия, которая не подтвердилась в 55% случаев, с диагнозом НДЗ неуточненный - в 21% случаев, болезнь Паркинсона - в 16% случаев, эссенциальный тремор - в 5% случаев и шейный остеохондроз - в 3% случаев.

Перечень установленных клинических диагнозов расширился; по сравнению с направительными диагнозами, в него вошли БА (50%), ДТЛ (8%), ЛВД (13%) и ПНП (8%).

При направительном диагнозе дисциркуляторная энцефалопатия в 61% (n=14) случаев были установлены болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и мышечные дистонии по 9% (n=9) случаев, лобно-височная дегенерация в 17% (n=4) случаев.

В подавляющем большинстве случаев (82%) направительные диагнозы значимо больше совпадали с заключительными ($\chi2$=171,01; p<0,0001), а расхождения диагнозов составили 18%.

Таким образом, несмотря на большое количество совпадений направительных и уточненных диагнозов, наибольшие затруднения при проведении дифференциального диагноза у врачей-неврологов вызывают первичные деменции, и пациентам чаще устанавливается диагноз дисциркуляторная энцефалопатия.

Заключение. Анализ госпитального этапа 2-го уровня маршрутизации больных с нейродегенеративной патологией подтвердил, что:

1) оказание специализированной помощи является в РС(Я) актуальной проблемой и создание регионального порядка маршрутизации данной категории больных для оказания им специализированной помощи в республике стало своевременным шагом со стороны ФГБНУ ЯНЦ КМП и МЗ РС(Я);

2) анализ маршрутизации госпитального этапа пациентов с нейродегенеративной патологией показал, что необходимо проводить обучение врачей-неврологов на циклах усовершенствования по нейродегенеративной патологии;

3) открытие неврологического отделения для пациентов республики на базе клиники федерального научного учреждения является примером консолидации научного медицинского учреждения и регионального здравоохранения.

Литература

1. Гурьева П.И. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Шарко-Мари-Тута в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. … канд.мед.наук.

Guryeva P.I. Epidemiological and clinical-genetic characteristics of Charcot-Marie-Tooth disease in the Republic of Sakha (Yakutia) // Abst. of dis.kand.med.sciences. - 2014. – 24 p.

2. Давыдова Т.К. Спорадический боковой амиотрофический склероз в Республике Саха (Якутия) / Т.К. Давыдова // Вестник СВФУ.- 2015.-2 (12).- С. 119-123.

Davydova T.K. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Sakha (Yakutia) // Bulletin NEFU.- 2015.-2 (12); P.119-123.

3. Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний / С.Н. Иллариошкин // © Журнал "Нервы". – 2008. - №1.

Illarioshkin S.N. Early diagnosis of neurodegenerative diseases © Zhurnal "Nervy"; - 2008, No 1.

4. К вопросу о маршрутизации пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / О.Я. Ва-

сильцева, И.Н. Ворожцова, И.Х. Селиванова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(6):72-77.

Vasiltseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Selivanova I.Kh., Gorlova A.A., Karpov R.S. On the issue of routing patients with pulmonary embolism. // Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2016; 15 (6): P. 72-77. DOI:10.15829/1728-8800-2016-6-72-77

5. Наследственные болезни нервной системы в РС (Я) / И.А Николаева, М.Н. Коротов,Е.Е. Гуринова, С.К. Степанова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2009.-2(26).-С.52-54.

Nikolayeva I.A, Korotov M.N.,. Gurinova Ye.Ye, Stepanova S.K. et al. Hereditary diseases of the nervous system in the Republic of Sakha (Yakutia) // Yakut medical journal. - 2009.-2(26); P. 52-54.

6. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1706 (ред. от 13.02.2013)

Order of the Ministry of Health of Russia dated December 29, 2012 No. 1706 (as revised on February 13, 2013) https://minzdrav.gov.ru

7. Приказ Минздрава Свердловской области от 24.12.2014г. №1735-п «Об организации медицинской помощи взрослым больным с неврологическими заболеваниями в Свердловской области» www.pravo.gov66.ru

Order of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region dated 12.24.2014. No. 1735-p "On the organization of medical care for adult patients with neurological diseases in the Sverdlovsk region" www.pravo.gov66.ru

8. Приказ Минздрава Челябинской области от 8 декабря 2016 г.№ 2079 «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих рассеянным склерозом, заболеваниями экстрапирамидной нервной системы, эпилепсией и другими пароксизмальными заболеваниями нервной системы на амбулаторном этапе»

Order of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region of December 8, 2016 No. 2079 "On the procedure for routing neurological patients suffering from multiple sclerosis, diseases of the extrapyramidal nervous system, epilepsy and other paroxysmal diseases of the nervous system at the outpatient stage" https://docs.cntd.ru › document

9. Приказ Минздрава России от 20.12.2012г. №1228н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при болезни Альцгеймера»

Order of the Ministry of Health of Russia dated 12/20/2012. No. 1228n "On approval of the standard of care for Alzheimer's disease"

10. Приказ о маршрутизации МЗ РС(Я) за № 01-07/184 от 14.02.2019 «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах»

Order on routing of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) No. 01-07 / 184 dated February 14, 2019 "On the procedure for routing neurological patients suffering from neurodegenerative diseases at the outpatient and hospital stages" https://minzdrav.sakha.gov.ru

11. Сухомясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): автореф. дис.канд.мед.наук /А.Л. Сухомясова. - Томск, 2005.- 22 с.

Sukhomyasova A.L. Autosomal dominant myotonic dystrophy in the Republic of Sakha (Yakutia // Abst. dis. cand. med. Sciences. - 2005.- 22 p.

12. Эпидемиология болезни Паркинсона в Республике Саха (Якутия) /Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева, Л.Т. Оконешникова и др. // Якутский мед. журнал. - 2017. №3

Popova T.E, Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya., Okoneshnikova L.T et al. Epidemiology of Parkinson's disease in the Republic of Sakha (Yakutia) // YMJ. - 2017.-No.3 (59). - P.98-101.

13. Genetic fitness and selection intensity in apopulation 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

14. C.A. Lane. Alzheimer's disease / Lane C.A.,Hardy J., Schott J.M. // Eur J Neurol Review.-2018.- 25 (1). P. 59-70. DOI: 10.1111 / ene.13439.Epub 2017 Oct 19.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

А.О. Сивков, О.Г. Сивков, И.Н. Лейдерман

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ СОВМЕСТНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ШКАЛ APACHE-II, SOFA, NRS-2002

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.14

УДК 616-036.81

Рассматривается вопрос крайней важности проведения скрининга неблагоприятного исхода в первые сутки поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии. Известно, что в интегральные шкалы оценки тяжести состояния пациентов APACHE-II и SOFA не входит оценка нутритивной недостаточности, которая сама по себе влияет на выживаемость пациентов в критическом состоянии. Модель, в которой используются три шкалы: оценка патофизиологических сдвигов - APACHE-II, выраженность полиорганной недостаточности - SOFA и оценка риска нутритивной недостаточности - NRS-2002, достоверно повышает точность прогноза неблагоприятного исхода у пациента отделения реанимации и интенсивной терапии в сравнении с их раздельным использованием.

Ключевые слова: APACHE-II, SOFA, NRS-2002, критическое состояние, предикторы, летальность.

During the first 24 hrs of patient's admission to ICU, it is essential to perform a negative outcome screening, which can be done using acute physiology severity scales - APACHE-II and SOFA. It is known that these scales do not include nutritional insufficiency assessment, which itself affects survivability of critically ill patients. The model that uses three scales: assessment of pathophysiological changes - APACHE-II, intensity of multiple organ failure – SOFA, and assessment of nutritional insufficiency risk - NRS-2002, reliably improves the accuracy of the negative outcome prognosis in an ICU patient compared to their individual application.

Keywords: APACHE II, SOFA, NRS-2002, critically ill patients, predictors, mortality.

СИВКОВ Алексей Олегович – врач АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень, orcid.org/0000-0003-3682-2789;

СИВКОВ Олег Геннадьевич – к.м.н, руковод. анестезиолого-реанимацион. службы Тюменского кардиологич. научн. центра - филиала Томского НИМЦ, sivkovog@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7694-9293;

ЛЕЙДЕРМАН Илья Наумович – д.м.н., проф. ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, orcid.org/0000-0001-8519-7145

Введение. Оценка тяжести состояния пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является одной из важных задач в работе врача реаниматолога. Выявление на ранних этапах интенсивной терапии пациентов высокого риска развития неблагоприятного исхода даёт возможность своевременно скорректировать лечебно-диагностический процесс. Для решений этой проблемы используют разнообразные интегральные прогностические шкалы. Самыми популярными являются шкала

APACHE-II, которая отражает патофизиологические сдвиги в организме пациента при поступлении и служит для прогноза исхода заболевания, а также шкала SOFA, использование которой позволяет отслеживать динамику синдрома полиорганной дисфункции [2,6]. Многочисленными исследованиями доказано, что пациенты в критическом состоянии с нутритивной недостаточностью (НН) дольше лечатся в ОРИТ, в стационаре и демонстрируют повышенную летальность [4]. К недостаткам этих шкал нужно отнести тот факт, что они не учитывают показатели белково-энергетического обмена и нутритивного статуса пациента, риск развития НН. Одной из самых удобных и чаще всего используемых в мировой практике для оценки риска развития НН является шкала Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), рекомендованная Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) [3]. Она может применяться для всех госпитализированных пациентов, в том числе и в ОРИТ. Оценка в баллах по шкале NRS-2002 позволяет выявлять больных с НН и является предиктором летального исхода у пациентов в критическом состоянии [4]. Метаанализ, оценивающий целесообразность использования шкалы NRS-2002 в качестве предиктора послеоперационных исходов в абдоминальной хирургии, включал в общей сложности 11 исследований. Послеоперационные осложнения значительно чаще встречались у тех, кто относился к группе риска (отношение шансов (ОШ)- 3,13, p <0,00001). Показатель смертности также был существенно выше у пациентов с более высоким риском по шкале NRS-2002 (ОШ - 3,61, p <0,009) [5].

Отсутствие в доступной литературе данных о том, как изменится прогностическая значимость шкал APACHE-II, SOFA, если будет учитываться риск развития или факт НН, оцененной с помощью шкалы NRS-2002, определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – оценить информационную ценность модели прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии при совместном использовании шкал APACHE-II, SOFA и NRS-2002.

Материалы и методы исследования. Проспективное одноцентровое исследование выполнено в период с 2012 по 2017 г. в ОРИТ АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмень. Критерий включения в исследование - нахождение в ОРИТ более 24 ч, возраст от 18 до 80

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=116)	p
Возраст, лет	62,7±18,8	59±16,4	0,16[d]
Пол (мужской, %)	64,4	35,6	0,05[f]
Индекс массы тела, кг/м^2	24 [21,4;27,7]	26 [23,3;30,2]	0,009[e]
APACHE-II[a], балл	15 [12;20]	9 [5;13]	<0,001[e]
SOFA[b], балл	4 [3;7]	2 [1;3,75]	<0,001[e]
NRS-2002[c], балл	5 [4;6]	3 [2;5]	<0,001[e]
С-реактивный белок, мг/л	94,1 [44,2;181,5]	60,4 [11;166]	0,045[e]
Терапевтические больные, %	51,5	48,5	0,35[f]
Хирургические больные, %	23,6	78,4	<0,001[f]

Примечание. a – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; b – Sequential Organ Failure Assessment; c – Nutritional Risk Screening 2002, d – Т-критерий Стьюдента, e – Н-Краскела-Уоллиса, f – Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 2

Продолжительность лечения в ОРИТ и длительность искусственной вентиляции легких в сравниваемых группах

Параметр	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=120)	p
Койко-дни в ОРИТ, сут	5,6±4,7	4,6±4,2	0,3
Койко-дни в стационаре, сут	5 [3;9]	10 [7;15,75]	<0,001
Койко-дни на ИВЛ, сут	3 [1;4]	1 [0;1]	<0,001

Таблица 3

Прогностическая значимость шкал и некоторых показателей в отношении риска развития летального исхода (логистическая регрессия)

Показатель	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ	p=
Возраст, лет	1,01	0,99-1,03	0,16
Индекс массы тела, кг/м^2	0,92	0,87-0,98	0,055
APACHE II, балл	1,2	1,12-1,27	<0,001
SOFA, балл	1,4	1,2-1,6	<0,001
NRS-2002, балл	1,7	1,38-2,21	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	1	0,99-1	0,18

Примечание. В табл. 3, 5 ДИ - доверительный интервал.

Таблица 4

ROC-анализ прогностической ценности шкал APACHE-II, SOFA, NRS-2002

Показатель	ППК	p	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
APACHE-II, балл	81,5	<0,001	>13,5	74	74,5
SOFA, балл	79,7	<0,001	>2,5	71,7	72,6
NRS-2002, балл	73,7	<0,001	>3,5	89,1	50,9

Примечание. В табл. 4, 5 ППК - площадь под кривой, ПЗ - пороговое значение.

лет. Критерии исключения - кома и/или невозможность получить ответы на вопросы, шок, агональное состояние, возраст более 80 лет, беременность, пациенты средней степени тяжести с нахождением в ОРИТ менее суток. В первые сутки пребывания в ОРИТ проводилась оценка пациентов по шкалам APACHE-II, SOFA и NRS-2002. Опрос производился двумя реаниматологами. В исследование включены 176 пациентов (женщин 89, мужчин 87). Из них хирургического профиля было 110 чел. (62,5%), терапевтического - 66 (37,5 %). Причины поступления в ОРИТ были следующие: острая хирургическая патология - перитонит (n=34), острый панкреатит (n=24), кишечная непроходимость (n=16), уросепсис (n=9), гнойно-септические заболевания различной локализации (n=6), желудочно-кишечное кровотечение (n=15), тромбоз крупных сосудов (n=3), пневмоторакс (n=1), медиастинит (n=1); и терапевтические заболевания - хроническая сердечная недостаточность (n=19), пневмония (n=17), цирроз печени (n=10), делирий (n=4), хроническая обструктивная болезнь легких (n=2), анафилактический шок (n=1), дисциркуляторная энцефалопатия (n=5), лейкоз (n=4), эпилепсия (n=1), острая почечная недостаточность (n=2), острое отравление суррогатами алкоголя (n=2). Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю вошли умершие пациенты (n=60), во 2-ю – выжившие (n=116). В качестве критерия выраженности системной воспалительной реакции использовали концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Среди демографических показателей регистрировали пол, возраст, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Статистическая обработка результатов выполнена пакетом программ SPSS. Проверка нормальности распределения определена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде среднего значения со среднеквадратическим отклонением M±σ или медианы с квартилями Me [Q25; Q75]. Прогностическая значимость шкал оценена методом логистической регрессии. Для определения разделительной способности выполнен ROC-анализ. Рассчитывался коэффициент детерминации Найджелкерка. Нулевую гипотезу отвергали при p<0,05.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании мы получили статистически значимые межгрупповые различия (табл. 1) по шкалам APACHE-II, SOFA, NRS-2002. Оценка по всем трем шкалам была выше у пациентов 1-й группы, в которой кроме этого были выявлены более высокие значения ИМТ и концентрации СРБ в плазме крови. По показателям, представленным в табл. 2, видно, что пациенты 1-й группы статистически значимо дольше лечились в стационаре и им проводилась более длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

С помощью метода логистической регрессии выделены показатели, которые независимо влияют на риск летального исхода – балл по шкалам APACHE-II, SOFA, NRS-2002 (табл. 3). Возраст, СРБ и ИМТ не показали разделительной способности в отношении риска развития летального исхода у пациентов в ОРИТ.

Для анализа качества моделей выполнен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

Наибольшая площадь под ROC-кривой была выявлена у шкалы APACHE-II (табл. 4). Все модели были статистически значимы (p<0,001). Шкала APACHE-II демонстрирует очень хорошее качество модели, а шкалы SOFA и NRS-2002 – хорошее качество. Лучшее соотношение чувствительности и специфичности было выявлено у шкалы APACHE-II. При значении APACHE-II>13,5 или SOFA>2,5, или NRS-2002>3,5 баллов предполагается высокий риск развития летального исхода (табл. 4). Для выявления модели с наилучшей прогностической значимостью составлены комбинации оценок по всем трем шкалам (табл. 5).

Таблица 5

ROC-анализ прогностической ценности моделей сочетанного применения шкал APACHE-II, SOFA, NRS-2002

Показатель	ППК	Чувствительность, %	Специфичность, %	95% ДИ	p
APACHE II+SOFA	84,6	82,6	74,5	0,78-0,91	<0,001
APACHE II+ NRS-2002	83,3	78,3	74,5	0,77-0,89	<0,001
SOFA+NRS-2002	84,6	78,3	71,3	0,78-0,9	<0,001
APACHE II+ SOFA+ NRS-2002	86,4	84,8	70,8	0,80-0,92	<0,001

Полученные модели были статистически значимы (p<0,001). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, шкалы APACHE-II, SOFA, NRS-2002 имеют прямую связь с вероятностью развития летального исхода. Лучшая площадь под ROC-кривой была у модели, в которой учитывался балл всех шкал – APACHE-II, SOFA и NRS-2002 (p<0,001). Исходя из значений коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 40% факторов, определяющих вероятность летального исхода. Ее диагностическая эффективность составила 74%, с чувствительностью 83,6 и специфичностью 55%. Преимущество данного исследования заключается в том, что при использовании значений всех трех шкал повышается точность прогноза, который можно рассчитать по формуле бинарной логистической регрессии:

$$p = \frac{1}{(1+e^{-z})} \times 100,$$

где p – вероятность наступления исхода в единицах, z – показатель степени логистической функции, e – число Эйлера (≈2,718).

$$z = -4{,}3 + 0{,}97 \times X_{Apache\ II} + $$
$$+ 0{,}2 \times X_{Sofa} + 0{,}41 \times X_{NRS-2002},$$

где X – независимые показатели (баллы).

Заключение. Шкалы APACHE-II, SOFA, NRS-2002 по отдельности являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода у пациентов в критическом состоянии, а их значение может быть использовано в качестве прогностического критерия. Их совместное использование повышает точность прогноза неблагоприятного исхода у пациентов в ОРИТ.

Литература

1. Hiura G, Lebwohl B, Seres DS. Malnutrition Diagnosis in Critically Ill Patients Using 2012 Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Standardized Diagnostic Characteristics Is Associated With Longer Hospital and Intensive Care Unit Length of Stay and Increased In-Hospital Mortality //JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020. Vol 44. № 2. P 256-264. doi: 10.1002/jpen.1599.

2. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system //Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.

3. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutri-

tional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials //ClinNutr. 2003. Vol 22 № 3. P 321-357. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.

4. Marchetti J, Reis AMD, Santos AFD, Franzosi OS, Luft VC, Steemburgo T. High nutritional risk is associated with unfavorable outcomes in patients admitted to an intensive care unit //Rev Bras Ter Intensiva. 2019. Vol 31. № 3. P 326-332. doi: 10.5935/0103-507X.20190041.

5. Ratnayake CB, Loveday BP, Shrikhande SV, Windsor JA, Pandanaboyana S.Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis //Pancreatology 2018;18:996e1004.

6. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine //Intensive Care Med. 1996. Vol 22. P 707–710. doi: 10.1007/BF01709751.

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ, АНЕМИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.15

УДК 61.618.2

После комплексного обследования выборки беременных с анемией и хроническим пиелонефритом методом логистической регрессии. Выявлены прогностические критерии прерывания беременности в первом триместре в данной выборке. Риск репродуктивных потерь определяет ангиопатия сосудов матки, дополняемая срывом гомеостаза, и нарушения микробиома урогенитального тракта в отсутствие прегравидарного оздоровления и профилактики плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: анемия железодефицитная, анемия хронических заболеваний, хронический пиелонефрит, репродуктивные потери, факторы риска.

After a comprehensive examination of a sample of pregnant women with anemia and chronic pyelonephritis, the risk factors for belonging to groups with a high infectious risk in the first trimester were identified in this sample. The risk of reproductive losses is determined by angiopathy of uterine vessels, supplemented by a disruption of homeostasis and violation of the microbiome of the urogenital tract in the absence of pregravid recovery and prevention of placental insufficiency.

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, chronic pyelonephritis, reproductive losses, risk factors.

Период эмбриогенеза, раннего фетогенеза и формирования плаценты активно изучается как важный для исходов беременности и наиболее уязвимый при воздействии различных факторов.

Прогнозирование гестационных осложнений у женщин с анемией и хроническим пиелонефритом (ХП) невозможно в отсутствие четких представлений об особенностях маточно-плодового взаимодействия в момент вторжения цитотрофобласта в стенки спиральных артерий. Неспособность полноценного ремоделирования спиральных артерий матки в сосуды с низким сосудистым сопротивлением приводит к аномальной закладке ворсинчатого трофобласта и нарушению перфузии плаценты [8].

Вопросы патофизиологической адаптации эмбриона/плода у женщин с анемией и ХП малоизучены с позиций выявления групп с высоким инфекционным риском и прогнозирования неблагоприятных исходов беременности от невынашивания до рождения внутриутробно инфицированного ребенка [4,13,16,20].

Увеличение акушерских и перинатальных осложнений связывают с дефицитом железа (ДЖ) на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний [1,9].

Понимание механизмов хронической плацентарной ишемии и ее последствий у беременных с экстрагенитальными заболеваниями (ЭГЗ) связывают с возможностями ранней диагностики потенциального неблагополучия плода [6,15].

Вопросы течения беременности у женщин с ЭГЗ неотъемлемо связаны с уточнением характеристик урогенитального микробиома, иммунных и метаболических резервов организма, наличия/активности инфекционно-воспалительных процессов [7,27].

Влияние сроков манифестации ДЖ и тяжести анемии на исходы беременности дискутируется [11]. Развитие анемии в третьем триместре связывают с меньшей частотой недонашивания и маловесности [22]. Данных о влиянии анемии на вероятность репродуктивных потерь (РП) в первом триместре в литературе практически не представлено. Расширение представлений о возможностях реального влияния на формирование ранней плаценты и сохранение физиологических основ эмбрио-плацентарного взаимодействия достижимо при выявлении предикторов критических нарушений трофики и метаболизма и возможности реального преодоления прерывания беременности на ранних сроках. Влияние сроков начала лечебно-профилактических мероприятий на течение беременности у женщин с ХП и анемией также не уточнено.

Цель исследования – определить факторы риска и прогностические критерии прерывания беременности у женщин с высоким инфекционным риском на фоне экстрагенитальных заболеваний (анемия, хронический пиелонефрит).

Материал и методы исследования. Женщин с ХП (n=320) и анемией (n=308) ретроспективно распределяли по группам в зависимости от исходов беременности: с прогрессированием и прерыванием в I триместре (по типу неразвивающейся беременности или выкидыша) (при ХП n=135 и n=185 и анемии n=62 и n=246 соответственно).

Выделяли беременных с железодефицитной анемией (ЖДА) (n=108)

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна – к.м.н., докторант Медицинского института ФГА ГОУ ВО РУДН;
ПОЛИНА Мирослава Леонидовна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Медицинский центр женского здоровья, Москва;
ДУГЛАС Наталья Ивановна – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

и анемией хронических заболеваний (n=200).

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность; информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях; установленные до беременности и подтвержденные специалистами экстрагенитальные заболевания (ХП, анемия).

Критерии исключения: многоплодная беременность и наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, предраковые и онкологические заболевания; мертворождения; хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Методы исследования: лабораторные (общий анализ крови, мочи, оценка обмена железа (сывороточное, ферритин, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки)), микробиологические (микроскопия мазка на степень чистоты (окраска по Грамму), бактериологический посев цервикального отделяемого на флору и чувствительность к антибиотикам, полимеразная цепная реакция (ПЦР-исследование), молекулярно-генетическое исследование (Фемофлор)). Микроскопию и культуральное исследование мочи проводили в рамках скрининга, при наличии в мочевом осадке бактерий или дизурии, боли в поясничной области, на набор стандартных сред (5%-ный кровяной агар, среда Эндо, Сабуро, MRS-агар), с инкубацией в аэробных условиях при температуре 37°С в течение 18 ч.

Сонографию органов плода и плаценты с допплерометрией проводили на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Tochiba Aplio XG.

Полученные образцы ткани эндометрия фиксировали 10%-ным раствором формалина в течение 24 ч, заключали в парафин, срезы готовили толщиной 6 микрон, окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценивали уровень продукции плацентарных белков (белка, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), плацентарного лактогена).

Иммунореактивность изучали на основании результатов «ЭЛИ-П-Тест» (ELISA-detected Probably of pathology) – иммуноферментного анализа количества и аффинности отдельных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками – регуляторами эмбриогенеза (S100, MP – 65, ACBP и ОБМ) (ООО «Биофарм-тест»).

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23, методов параметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения, описательной статистики (средней арифметической (M), средней ошибки среднего значения (m), t-критерия Стьюдента, отношения шансов (odds ratio, OR), доверительного интервала (ДИ, 95%).

Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2, менее пяти – точного двустороннего теста Фишера. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали p≤0,05.

Построение прогностической модели для расчета риска выполняли при помощи метода бинарной логистической регрессии по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}},\ z = a0 + a1x1 + + a2x2 + a3x3 + \ldots + anxn,$$

где p – вероятность наступления исхода, x1…xn – значения предикторов в номинальной, порядковой или количественной шкале, a1…an – коэффициенты регрессии, с использованием статистики Вальда. Определяли эффективность (доля правильно предсказанных случаев наличия и отсутствия изучаемой патологии), чувствительность (наличие патологии), специфичность (отсутствие патологии), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) и положительного (ПЦПР), проводили ROC-анализ (receiver operating characteristic) кривой ошибок. Рассчитывали площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve).

Результаты и обсуждение. Эффективность прегравидарного оздоровления женщин с ЭГЗ доказывает меньшая встречаемость инфекционно-воспалительных заболеваний в период беременности: практически в 2 раза анемии хронических заболеваний в сравнении с ЖДА (28,6% против 59,0%, p=0,03), в полтора - обострения ХП, чем случаев ремиссии заболевания (39,4% против 60,7%, p=0,02).

Лечебно-профилактические мероприятия в сроки первой волны плацентации были проведены у каждой пятой беременной с ХП (21,9%), ЖДА – в 4,5 раза чаще, чем у беременных с анемией хронических заболеваний (p=0,005).

Согласно расчетам логистической регрессии, маркерами, определяющими принадлежность беременных с анемией и ХП к группе с высоким инфекционным риском, выступали: отсутствие прегравидарной подготовки (χ2=8,6; p=0,003), совокупное отсутствие прегравидарного этапа и ранней профилактики плацентарной недостаточности (ПН) (χ2=12,3; p=0,000) (табл. 1).

Эффективность прогностической модели выявления контингента с высоким инфекционным риском в выборке с ЭГЗ (ХП и анемией) отражают данные: коэффициент регрессии B – 1,22; статистика Вальда χ^2 – 57,9; p – 0,00; Exp B – 3,4, показатель Нэйджелкерка – 0,39.

Расчет осуществляли по указанной выше формуле.

Площадь под кривой AUC–0,82 позволяет расценивать ее как достоверную. Значение в точке «cut-off» – 0,5 – показывает положительную прогностическую значимость модели при превышении величины. Оценка точности модели: чувствительность – 95,9%; специфичность – точно предсказанных – 40,0%. Диагностическая эффективность логистической модели, определяемая удельным весом всех верных прогнозов – 83,2%. ПЦПР – 95,9, ПЦОР – 40,0%.

Подобные заключения позволяют утверждать, что адекватное ведение беременности у женщин с ЭГЗ (ХП, анемией) начинается не с ранних сроков, а с прегравидарного оздоровления.

Принадлежность к группе с высоким инфекционным риском, согласно данным логистической регрессии, определял факт обострения ХП, с подъемом температуры на фоне критериев воспаления (лейкоцитурии, протеинурии, гематурии), преимущественно в отсутствие своевременной антибактериальной терапии с выявления бессимптомной бактериурии (ББ).

Обострение ХП имело место у 7,5% женщин в I триместре (χ2=8,759; p=0,003), с бактериурией – у всех беременных.

Вероятность развития неблагоприятных акушерских исходов с отсутствием рациональной тактики ведения беременных с ХП подтверждена другими авторами. Целесообразность лечения инфекций мочевыводящих путей [26], распространенность которых у беременных достигает 10%, объясняется риском обострения ХП [17]. ББ требует лечения во избежание риска развития острого пиелонефрита в 25-30% [14]. Формирование очага воспаления при персистирующей инфекции детерминировано способностью уро-

Таблица 1

Факторы, определяющие принадлежность беременных с ХП и анемией к группе высокого инфекционного риска

Фактор	Коэффициент регрессии B	Статистика Вальда, χ^2	Значимость p	Exp B
Многократные внутриматочные вмешательства	1,126	7,024	0,008	3,085
Отсутствие прегравидарной подготовки	1,596	8,604	0,003	4,936
Отсутствие прегравидарной подготовки/ранней профилактики плацентарной недостаточности	1,517	12,307	0,000	4,558
Обострение хронического пиелонефрита	1,496	8,759	0,003	4,465
Анемия беременных средней степени тяжести	1,788	18,080	0,000	5,976
Константа	-1,231	10,070	0,002	0,292

Таблица 2

Факторы риска невынашивания в первом триместре беременности на фоне высокого инфекционного риска женщин с ХП и анемией

Фактор	Коэффициент регрессии B	Статистика Вальда, χ^2	Значимость p	Exp B
Рецидивы бактериального вагиноза, обсемененность цервикального канала	1,5	8,4	0,004	4,7
Обсемененность цервикального канала, мочи	0,9	3,9	0,049	2,5
Гипореактивность	1,4	4,9	0,03	3,9
ПИ в маточных артериях >1,5 в 6-8 нед	1,7	9,1	0,003	5,3
Плацентарный лактоген, мг/л <1,4 (min в 1,5 раза меньше исходного)	1,1	4,3	0,04	2,9
PAPP-A>620, мЕд/л (min в 1,3 раза больше исходного)	1,9	8,4	0,004	6,8
Константа	-0,7	5,2	0,02	0,5

патогенных штаммов к синтезу факторов вирулентности, повреждению тканей почек [24].

Согласно данным логистической регрессии, среди признаков, определяющих принадлежность к группе высокого инфекционного риска, фигурирует анемия беременных средней степени.

Анемию средней степени тяжести выявляли у 12 женщин (37,5%) из группы с высоким инфекционным риском (n=32), с репродуктивными потерями в I триместре. В выборке с пролонгацией беременности заболевание имели 14,5% женщин без высокого инфекционного потенциала.

Всего анемию средней степени тяжести в I триместре беременности определили у 39,8% женщин.

Влияние на исходы беременности анемии средней/тяжелой степени объясняется рядом факторов: снижением биодоступности железа и нарушением его переноса через плаценту к плоду [25]. Программирование темпов развития плода при ДЖ объясняется ухудшением васкуляризации на фоне нарушения закладки первичного трофобласта и формирования первичной ПН [21]. Своевременная и адекватная терапия анемии с учетом ее генеза наиболее значима ввиду корреляции ДЖ с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой сферы.

Согласно расчетам логистической модели, кумуляция рисков невынашивания при ЭГЗ определена в присутствие признаков, представленных в табл. 2.

Высокую прогностическую значимость модели доказывают критерии: чувствительность – 91,8%, специфичность – 46,0, диагностическая эффективность – 81,4, ПЦПР – 91,8, ПЦОР – 46,0%. Площадь под кривой AUC–0,94, «cut-off» – 0,5 – указывает на высокую прогностическую значимость модели при превышении показателя.

Беременных с ХП и анемией группы с РП отличала повышенная микробная контаминация половых путей в сравнении с благоприятным завершением беременности: бактериальный вагиноз (38,5% против 25,9, p=0,002) и инфицирование цервикального канала E. coli (24,4% против 13,2, p=0,001), Str. haemolyticus (14,2% против 5,1, p=0,0006), Str. epidermalis (11,4% против 5,6%, p=0,03).

«Срывы» локальной инфекционной защиты у женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии определяют высокий уровень бактериальной обсемененности цервикального канала: при ХП – *Mycoplasma genitalium* (23,2% против 12,2, p=0,005) и *Ureaplasma urealyticum* (32,4 против 14,2%, p=0,005) – соответственно в 2 и 2,3 раза чаще, чем при анемии. Женщин с РП на фоне анемии отличала высокая частота *Gardnerella vaginalis* (27,2% против 16,8%, p=0,01) – практически в полтора раза чаще, чем с ХП.

ББ у женщин с прерыванием беременности выявляли в 2,6 раза чаще, чем с прогрессированием (19,4% против 7,4%) за счет *Esherichia coli* (45,8%), *Klebsiella pneumonia* (15,3), *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus spp.* (по 9,7%), что подтверждало необходимость неоднократного бактериологического исследования мочи при беременности.

Таким образом, вероятность прерывания беременности в I триместре возрастала в присутствие рецидивов бактериального вагиноза (БВ) и обсемененности цервикального канала ($p=0,004$, $\chi2=8,4$), одновременной персистенции инфектов в цервикальном канале и моче ($p=0,0049$, $\chi2=3,9$).

Частота сниженной продукции эмбриотропных аутоантител в группах с РП на фоне ЭГЗ выявлена вдвое чаще, чем при пролонгации беременности (62,9% против 30,4%, $p=0,03$, $\chi2=4,9$).

Рецидивы БВ и микробная контаминация цервикального канала выступали индикатором иммунодефицитного состояния, сопряженного с риском РП в выборке с ХП и анемией.

Изменение микробного сообщества с заменой лактобацилл на *Gardnerella vaginalis* и анаэробных представителей выступает триггером воспалительной реакции и врожденного иммунного ответа вагинального эпителия. Исследования in vitro показали, что G. vaginalis может ослаблять барьерную функцию эпителия за счет прямого повреждения тканей и воспаления [29].

Высокую частоту рецидивов БВ связывают с неспособностью антимикробных препаратов устранить локализованные в биопленках вагиноз-ассоциированные инфекты [32]. БВ ассоциируется с повышенным в полтора-два раза риском заражения *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, T. vaginalis* [12]. Восхождение вагиноз-ассоциированных инфектов в верхние половые пути сопровождается вероятностью колонизации плаценты и развитием воспалительных заболеваний органов малого таза, инфицированием плода и плаценты, преждевременных родов [28].

Одномоментное инфицирование цервикального канала и мочи у беременных с анемией и ХП указывает на исходное снижение неспецифической резистентности, длительную персистенцию патогенных возбудителей в организме беременных и рост частоты внутриутробного инфицирования, что, в свою очередь, обусловливает срывы адаптации [2].

Интересно, что жизнеспособные бактерии *G.vaginalis* могут поглощаться вагинальными эпителиальными клетками при участии активной реорганизации эпителиального цитоскелета, что активирует факторы, способствующие прикреплению других патогенных бактерий, например, *E. coli* [23].

Нарушения микробного равновесия в локусах урогенитальной сферы сопровождаются изменениями в системе иммунитета и механизмах гомеостаза, углубление которых при наступлении беременности представляет угрозу ее прерывания.

Факт значительного сочетания инфекционно-воспалительных процессов в почках и вагинальных дисбиозов у беременных с ХП и анемией согласуется с данными о нарушении вагинального биотопа у 70-80% беременных с ХП [10,31].

Роль БВ и персистирующего инфекционно-воспалительного процесса в мочеполовых путях как триггеров инфицирования плодного яйца подтверждена в литературе, наряду с заключением о необходимости рационального оздоровления женщин до зачатия [3,5].

Анализ причин субоптимальной инвазии трофобласта с изменением иммуномодулирующей функции плаценты с ранних сроков беременности позволил установить ряд закономерностей.

Аномальные сосудистые индексы (пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях (>1,5 в 6-8 нед) ($\chi2=9,1$, $p=0,003$)) выступали в качестве маркеров ишемии плаценты и в прогнозировании невынашивания оказались более информативны в сочетании с биохимическими тестами оценки ее функции [18,19,30].

Кофакторами ранней плацентарной дисфункции, сопряженными с вероятностью прерывания беременности, выступали: низкая продукция плацентарного лактогена (<в 1,4 мг/мл) (min в 1,5 раза меньше исходного) ($\chi2=4,3$, $p=0,04$), избыточная - PAPP-A (>620 мЕД/л) (min в 1,3 раза больше исходного) ($\chi2=8,4$, $p=0,004$).

Очевидно, хронические инфекционно-воспалительные процессы у беременных с анемией и ХП, особенно на фоне изменения микробиома урогенитального тракта способствуют аномальному развитию плаценты с нарушением маточно-плодового взаимодействия на молекулярно-клеточном уровне. Анализ факторов риска у женщин с ЭГЗ (ХП и анемией) указывает на значимую роль особенностей течения беременности от адаптационных ресурсов женского организма.

Патоморфологическое исследование эвакуированного при опорожнении матки материала абортусов (выкидышей и неразвивающейся беременности) женщин с ХП и анемией показало аномальное развитие синцитиотрофобласта с дистрофией ткани, особенно при лейкоцитарной инфильтрации: образцы с незрелостью ворсинчатого трофобласта и эндометрита/децидуита (30,1%); незавершенной гравидарной трансформацией эндометрия и воспалительными изменениями (22,4%); признаки эндометрита в целом (65,8%).

Персистенция воспалительного процесса в эндометрии, определяющего впоследствии нарушение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в период волн инвазии цитотрофобласта, выступает основанием для комплексного обследования женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии в I триместре.

Таким образом, беременных с анемией и ХП отличают нарушения регуляции активности комплекса «плацента-плодпочки» на фоне ангиопатии сосудов матки [7,8]. Усугубление срыва гомеостаза и микробиома урогенитального тракта в отсутствие прегравидарного оздоровления и/или профилактики ранней ПН определяет «кризис» ангиогенеза ранней плаценты.

Литература

1. Воеводин С.М. Ультразвуковая и клинико-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критических состояниях у плода / Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Дубова Е.А. // Гинекология. –2013; 15(5): 65-69.

Voevodin SM. Ultrasound and clinical and morphological assessment of placental dysfunction in critical conditions in the fetus / Voevodin SM, Shemanaeva TV, Dubova EA. // Gynecology. - 2013; 15(5); P. 65-69.

2. Значимость диагностики инфекционной патологии в снижении репродуктивных потерь / Чижова Г.В. [и др.] //Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010; 7:38-43.

The significance of the diagnosis of infectious pathology in reducing reproductive losses / Chizhova G.V. i soavt. // Problems of standardization in healthcare. 2010; 7; P. 38-43.

3. Роль TLR и факторов мукозального иммунитета в патогенезе и предупреждении прерывания беременности при урогенитальной инфекции / Караулов А.В. [и др.] / Инфекционные болезни. – 2017; 15(4)82-90.

The role of TLR and mucosal immunity factors in the pathogenesis and prevention of pregnancy termination in urogenital infection / Karaulov AV. i soavt. / Infectious diseases. - 2017; 15(4); P. 82–90.

4. Охотникова Е.Н. Анемия при хронических заболеваниях / Охотникова Е.Н., Поночевная Е.В. // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. –2012; 5/6: 22-24.

Ohotnikova E.N. Anemia in chronic diseases / Ohotnikova E.N. Ponochevnaya E.V. // Clinical immunology. Allergology. Infectology. - 2012; 5/6; P. 22-24.

5. Причины невынашивания беременности / Аполихина И.А., Шнейдерман М.Г., Тетерина Т.А., Горбунова Е.А. // Гинекология. –2013; 15(5):60-65.

Causes of miscarriage / Apolihina I.A., SHnejderman M.G., Teterina T.A., Gorbunova

E.A. // Ginekologiya. - 2013; 15(5); P. 60–65.
6. Радзинский В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. –М.: Издательство РУДН. 2001. –275 с.
Radzinsky V.E. Biochemistry of placental insufficiency. Radzinsky V.E. Smal'ko PYA. // M: RUDN Publishing House. - 2001; 275 p.
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Status Praesens, 2018; 688 с.
Radzinsky V.E. Obstetric aggression // Moscow., Status Praesens. - 2018; 688 p.
8. Радзинский ВЕ. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Радзинский ВЕ, Оразмурадов АА. – 3-е изд., испр. и доп. – М., Status Praesens. 2018; 800 с.
Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Pregnancy of early terms. From pregravid preparation to healthy gestation, 3rd ed., Moscow., Status Praesens. - 2018; 800 p.
9. Рымашевский А.Н. Перинатальная заболеваемость плодов и новорожденных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями: автореф. дисс… д-ра. мед. наук. – М. 2006; 44 с.
Rymashevskij A.N. Perinatal morbidity of fetuses and newborns in women with chronic infectious and inflammatory diseases // Abstract of the dissertation of the candidate. biologist, sciences. – M: 2006; 44 p.
10. Широкова С.В. Характеристики влагалищного содержимого при различных экстрагенитальных заболеваниях беременных в ранние сроки гестации: автореф. дис. канд. биол., наук / С.В. Широкова. –2008; 21 с.
Shirokova SV.Characteristics of the vaginal contents in various extragenital diseases of pregnant women in the early stages of gestation // Abstract of the dissertation of the candidate. biologist, sciences. - 2008; 21 p.
11. Abdel-Raoufabdel-Aziz AR. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / Abdel-Raoufabdel-Aziz AR, Ali DK, Talkhan HM. // J Egypt Soc Parasitol. 2013; 43(1); P. 125-132.
12. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. Immunity / Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE. [et al.] 2015.19;42(5):965-76. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019. PMID: 25992865; PMCID: PMC4461369.
13. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach / Sun D, McLeod A, Gandhi S. [et al.] // Obstet Gynecol Surv. 2017;72(12):730-737.
14. Asymptomatic pyuria in pregnant women during the first trimester is associated with an increased risk of adverse obstetrical outcomes / Lai YJ, Hsu TY, Lan KC. [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. 2017;56(2):192-195.
15. Benirschke K. Pathology of The Human placenta / Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. // Sixth edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012.
16. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. // N Engl J Med. 2015; 372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMra1401038. PMID: 25946282.
17. Cheesbrough M. District Laboatory Practice in Tropical Countries. Part 2. United States of America by Cambridge University Press. New York: Cambridge university press; 2006. Examinnation of urine; 105–15.
18. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R. [et al.] // Diagnostics (Basel). 2020;10(4):182.
19. First trimester measurements of the three-dimensional ultrasound placental volume and uterine artery Doppler in early- and late-onset fetal growth restriction / Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M. [et al.] // Matern Fetal Neonatal Med. 2018:1-181.
20. Glaser AP Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy / Glaser AP, Schaeffer A J. // Urol Clin North Am. 2015;42(4):547-60.
21. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns / Lelic M, Bogdanovic G, Ramic S. [et al.] // Med Arch. 2014;68(3):184-7. doi: 10.5455/medarh.2014.68.184-187.
22. Iron deficiency in late pregnancy and its associations with birth outcomes in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study / Yuan X, Hu H, Zhang M. [et al.] // Nutr Metab (Lond). 2019;16:30. doi: 10.1186/s12986-019-0360-9. eCollection 2019.
23. Marrs CN. Evidence for Gardnerella vaginalis uptake and internalization by squamous vaginal epithelial cells: implications for the pathogenesis of bacterial vaginosis / Marrs CN, Knobel SM, Zhu WQ // Microbes Infect 2012;14:500–508. doi:10.1016/j.micinf.2011.12.009.
24. Matuszkiewicz-Rowińska J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. // Arch Med Sci. 2015;11(1):67-77.
25. Milman N. Iron and pregnancy–a delicate balance. Ann. Hematol 85. 2006; 559–565. DOI: 10.1007/s00277-006-0108-2
26. Moreno Santillan AA. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts / Moreno Santillan AA, Briones Garduño JC, Diaz de Leon Ponce MA. // Contrib Nephrol. 2018;192:110-115.
27. Nelson DB. Characteristics and pregnancy outcomes of pregnant women asymptomatic for bacterial vaginosis / Nelson DB, Bellamy S, Clothier BA // Matern Child Health J. 2008;12(2):216-22. doi: 10.1007/s10995-007-0239-7.
28. Onderdonk AB. Colonization of second-trimester placenta parenchyma / Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF. // Am J Obstet Gynecol. 2008; 199:52.e1–52.e10. doi:10.1016/j.ajog.2007.11.068.
29. Patterson JL. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes / Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. // Microbiology 2010; 156:392–399. doi:10.1099/mic.0.034280-0.
30. Rodriguez A. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. // Clin Lab Med. 2016;36(2):331-51.
31. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. // Microbiol Spectr. 2016;4(6).
32. Swidsinski A. Response of Gardnerella vaginalis biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment / Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V. et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2011; 61, 41–46. 10.1111/j.1574-695X.2010.00743.x

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Л.Н. Афанасьева, Л.С. Бурнашева, Т.И. Николаева, О.Ю. Александрова, Л.М. Когония, П.М. Иванов

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.16

УДК 616-006.04 (571.56)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА ПЕРИОД 2010-2019 ГГ.

В статье представлены данные по изучению современной ситуации заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения территорий Республики Саха (Якутия), оценки ее связи с количеством выбросов загрязняющих веществ и этнической принадлежностью. Выявлено, что стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96) за период 2010-2019 гг. в РС (Я) ниже, чем в целом по РФ, как у мужчин, так и у женщин, и имеет аналогичную тенденцию роста. Более высокие средние многолетние показатели заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96) отмечались у мужчин и женщин, проживающих в городе республиканского значения Якутск и промышленной зоне, а наименьшие – в сельскохозяйственной зоне. Не установлено статистически значимой корреляционной связи между загрязнением атмосферы от стационарных источников и заболеваемостью ЗНО, но выявлена отрицательная связь с численностью проживающего в муниципальном образовании коренного населения. Предполагается, что рост заболеваемости ЗНО связан с общим для РС (Я) и РФ улучшением раннего выявления ЗНО, а также разнообразием присутствующих на территории каждого муниципального образования вредных для человека физических и химических факторов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, онкологическая заболеваемость, стандартизованные показатели, зонирование территорий, факторы окружающей среды.

The article presents data on the study of the current situation of the incidence of malignant neoplasms in the population of the territories of the Republic of Sakha (Yakutia), assessments of its relationship with the amount of pollutant emissions and ethnicity. It was revealed that the age-standardized incidence rate of cancer of all localizations (C00-96) for the period 2010-2019 in the Republic of Sakha (Yakutia) is lower than in the whole of the Russian Federation, both in men and women, and has a similar growth trend. Higher average long-term incidence rates of cancer of all localizations (C00-96) were observed in men and women living in the city of republican significance Yakutsk and in the industrial zone, and the lowest in the agricultural zone. No statistically significant correlation was found between atmospheric pollution from stationary sources and the incidence of cancer, but a negative relationship with the number of indigenous people living in the municipality was revealed. It is assumed that the increase in the incidence of cancer is associated with an improvement in the early detection of cancer that is common for the Republic of Sakha (Yakutia) and the Russian Federation, as well as the variety of physical and chemical factors harmful to humans present in the territory of each municipality.

Keywords: malignant neoplasms, cancer incidence, standardized indicators, zoning of territories, environmental factors.

Введение. Несмотря на успехи в технологическом развитии методов ранней диагностики и лечения, онкологические заболевания сохраняют устойчивую тенденцию роста. По прогнозу ВОЗ, онкологическая заболеваемость во всем мире к 2050 г. возрастет до 54 млн, а смертность до - 16 млн случаев в год [5]. Согласно данным Global Burden of Diseases Cancer Collaboration, с 2007 по 2017 г. заболеваемость онкологией в мире увеличилась на 33%, а по показателю DALY, переместилась с 6-го на 2-е место, уступая в настоящее время лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [4]. Вместе с тем мы видим, что внедрение новых более эффективных методов ранней диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний способствует снижению смертности и увеличению продолжительности жизни населения в экономически развитых странах. Так, в США с 1991 по 2017 г. непрерывное снижение уровня смертности от злокачественных новообразований привело к общему снижению смертности на 29% [3].

Республика Саха (Якутия) является крупнейшим по площади субъектом Российской Федерации (3 млн. кв. км), в котором, по состоянию на 2020 г., проживают 972 тыс. чел. (плотность населения 0,31 чел./кв. км). По данным Всероссийской переписи населения 2010 г., в республике проживают представители 126 народов, среди которых наиболее крупные группы представлены якутами (45,5%), русскими (41,2%) и украинцами (3,6%). Согласно административно-территориальному делению, на территории республики расположены 34 муниципальных района и 2 городских округа, которые значительно отличаются по плотности населения, климатическим, социально-экономическим условиям жизни, этническому и возрастному составу. Эти различия отражаются и в показателях заболеваемости и смертности населения. Несмотря на то, что Якутия не входит в число лидеров среди субъектов РФ по заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО), в последние годы наблюдается ее устойчивый рост. По данным Росстата, за период с 2010 по 2019 г. прирост заболеваний ЗНО составил в среднем 31,3% (с 213,8 до 280,7 на 100000 населения), при этом более существенная динамика отмечалась среди женского населения (33,9%) по сравнению с мужчинами (28,3%).

Цель исследования – дать современную характеристику заболеваемости злокачественными новообразованиями населения территорий Республики Саха (Якутия), оценить ее

АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна – к.м.н., гл. врач ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», н.с. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», lenanik2007@mail.ru; **БУРНАШЕВА Любовь Степановна** – к.м.н., зам. гл. врача ЯРОД, доцент МИ СВФУ; **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., зам. гл. врача ЯРОД, доцент МИ СВФУ; **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – к.м.н., зав. отделением ЯРОД, доцент МИ СВФУ; **АЛЕКСАНДРОВА Оксана Юрьевна** – д.м.н., проф., зам. директора Национального НИИ общественного здоровья; **КОГОНИЯ Лали Михайловна** – д.м.н., проф. ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ КМП.

связи с количеством выбросов загрязняющих веществ и этнической принадлежностью.

Материалы и методы исследования. В исследовании использованы данные государственной медицинской статистики по ЗНО с 2010 по 2019 г., публикуемые МНИОИ им. П.А. Герцена – филиалом ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России [1], а также данные ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» (формы 7, 35).

Уровни заболеваемости ЗНО в РС(Я) и Российской Федерации в целом оценивались по стандартизованным по возрасту показателям (СП) на 100 тыс. населения (мировой стандарт населения) за период 2010-2019 гг., а также по средним многолетним значениям за весь период наблюдения с 95%-ным доверительным интервалом.

Для зонирования территории Республики Саха (Якутия) использована система районирования на 5 социально-территориальных зон, предложенная М.А. Тырылгиным [2]. Методом прямой стандартизации рассчитаны СП заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96). По причине сохраняющегося положительного естественного прироста и низкой продолжительности жизни возрастная структура населения Республики Саха (Якутия) отличается от структуры европейского населения и стандарта структуры населения мира. В связи с этим в качестве стандарта принята возрастная структура населения Республики Саха (Якутия) по данным Всероссийской переписи населения 2010г.

Для описания этнического состава территорий были использованы данные Всероссийской переписи населения 2010 г. Для оценки степени загрязнения окружающей среды выбраны показатели выбросов в атмосферу загрязняющих веществ, отходящих от стационарных источников (тонн). Произведен расчет средних уровней данного показателя за период 2010-2019 гг. для каждого муниципального образования (МО). С использованием метода двухступенчатого кластерного анализа (IBM SPSS Statistics 22) проведена группировка муниципальных образований со схожими в 2015-2019 гг. СП заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96). С применением корреляционного анализа по Спирмену, частного корреляционного анализа оценена сила корреляционной связи между уровнем заболеваемости и загрязнением окружающей среды, этническим составом.

Результаты и обсуждение. Анализ средних значений СП за 10-летний период с границами 95% ДИ показал, что в целом заболеваемость ЗНО в РС (Я) ниже, чем в среднем по РФ, как у мужчин (на 10,4%), так и у женщин (на 13,6%). Среди мужского и женского населения в РС (Я), как и в целом по Российской Федерации, с 2010 г. отмечается рост заболеваемости ЗНО на 3,9 и 11,3% соответственно (по РФ – на 2,6 и 12,2% соответственно). Заболеваемость среди мужчин выше, чем у женщин на 32,1% (по РФ – на 27,2%) (рис.1).

При сравнении СП заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96) на 100 000 населения по социально-территориальным зонам РС (Я) за период 2015-2019 гг. (рис.2) более высокие показатели заболеваемости ЗНО отмечались у мужчин и женщин, проживающих в городе республиканского значения (ГРЗ) Якутск (295,1 и 240,0 соответственно) и промышленной зоне (284,2 и 225,8), наименьшие – в сельскохозяйственной зоне (216,7 и 171,9 на 100 000 соответствующего населения). При этом уровни показателей заболеваемости ЗНО у мужчин и женщин в г. Якутске выше, чем в сельскохозяйственной зоне в 1,4 раза. Во всех социально-территориальных зонах заболеваемость ЗНО мужчин по сравнению с женщинами выше в 1,2-1,3 раза. Различия между показателями смешанной и промышленной, сельскохозяйственной и промышленной, арктической и сельскохозяйственной зонами были статистически значимыми (р <0,05).

Анализ распределения СП заболеваемости ЗНО (С00-96) в 35 муниципальных образованиях РС (Я) показал наличие существенных различий, которые сохранялись при укрупнении временных интервалов. Так, СП заболеваемости ЗНО за 2015-2019 гг. среди мужчин варьировал от 170 до 351, среди женщин от 116 до 287 на 100 000 населения.

Существующие различия требуют детального анализа для поиска причин их возникновения. В ходе кластерного анализа по СП заболеваемости были сформированы три кластера с достаточным числом наблюдений (табл. 1-2):

– у мужского населения кластер 1 с более низкими показателями заболева-

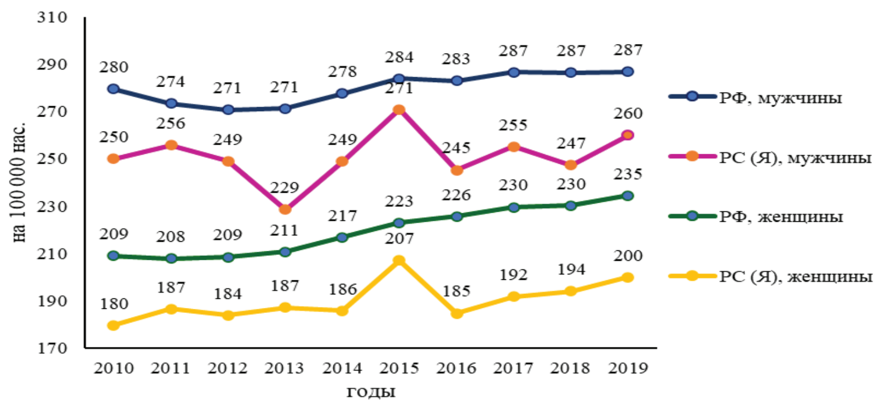


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО мужчин и женщин в РФ и РС(Я) за 2010-2019 гг., все локализации (С00-96), на 100 000 соответствующего населения (мировой стандарт населения)

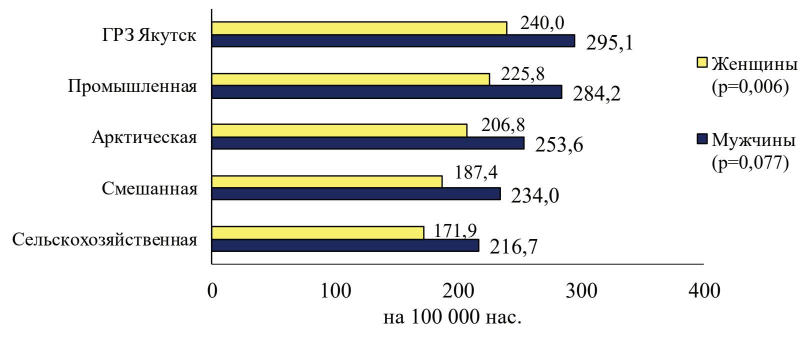


Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96) у мужчин и женщин по социально-территориальным зонам РС (Я) за 2015-2019 гг. (стандарт – население РС (Я)). При сравнении смешанной и промышленной зон р=0,016, сельской и промышленной -р=0,001, арктической и сельской - р=0,017

емости ЗНО включал 14 МО (9 в сельскохозяйственной, 3 в арктической и 2 в смешанной зонах); кластер 2– 8 (3 в арктической, 2 в промышленной, 2 в смешанной и 1 в сельскохозяйственной зонах) и кластер 3 – 13 МО (3 в промышленной, 5 в арктической, 1 в сельскохозяйственной и 3 в смешанной зонах, а также г. Якутск);

– у женского населения в кластер 1 вошли 12 МО (2 в арктической, 7 в сельскохозяйственной и 3 в смешанной зонах); кластер 2 – 10 (4 в арктической, 3 в сельскохозяйственной и 3 в смешанной зонах), кластер 3 – 13 МО (5 в промышленной, 5 в арктической, 1 в сельскохозяйственной и 1 в смешанной зонах, а также г. Якутск).

На распределение муниципальных образований по кластерам влияют существенные различия мужского и женского населения в уровнях показателей как между, так и внутри МО. Тем не менее общим для сформированных кластеров как у мужчин, так и женщин стало преобладание МО арктической и промышленной зон республики в кластере 3, сельскохозяйственной зоны в кластере 1.

Вышеуказанные данные наталкивают на мысль о возможном влиянии на показатели заболеваемости неблагоприятных экологических факторов среды обитания и этнического состава населения. При этом оба этих фактора могут быть связаны между собой в силу того, что в промышленных улусах доля некоренного населения больше. Согласно данным переписи, доля коренного населения, к которому были отнесены якуты и коренные малочисленные народы Севера, варьировала в муниципальных образованиях от 4 до 99,4%.

При корреляционном анализе по Спирмену выявлено, что количество выбросов в атмосферу загрязняющих веществ, отходящих от стационарных источников, имеет отрицательную связь умеренной силы с долей коренного населения в МО (r=-0,59, p<0,001), что соотносится с меньшей численностью коренного населения, проживающего в промышленных улусах.

Поиск возможных корреляционных связей между уровнем заболеваемости и загрязнением окружающей среды, проведенный между парой переменных «выбросы загрязняющих веществ» и СП заболеваемости ЗНО, не выявил статистически значимой связи (r=0,25, p=0,193). Между переменными «доля коренного населения» и СП заболеваемости ЗНО (С00-96) выявлена отрицательная корреляция как у мужчин (r=-0,42, p=0,012), так и у женщин (r=-0,43, p=0,011). Применение метода частного корреляционного анализа, где «доля коренного населения» выступала в качестве «контролирующей» переменной, что позволяло нивелировать влияние фактора этнической принадлежности, не выявило каких-либо статистически значимых связей между переменными «выбросы загрязняющих веществ» и СП заболеваемости ЗНО (r=0,18, p=0,311).

Заключение. В результате исследования современной ситуации заболеваемости от злокачественных новообразований всех локализаций (С00-96) населения территорий Республики Саха (Якутия) следует отметить следующее:

– стандартизованные по мировому стандарту населения показатели заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96) в РС (Я) ниже, чем в целом по РФ, как у мужчин, так и у женщин.

Таблица 1

Распределение МО РС (Я) по кластерам в зависимости от уровня СП заболеваемости ЗНО (С00-96) в 2015-2019 гг., мужчины

Муниципальное образование, улус (район)	СП на 100000 населения	Социально-территориальная зона
Кластер 1 n=14 196 (95% ДИ 185-206)		
Таттинский	169,8	Сельскохозяйственная
Кобяйский	170,1	Смешанная
Булунский	174,7	Арктическая
Олёкминский	177,7	Смешанная
Сунтарский	181,0	Сельскохозяйственная
Анабарский национальный (долгано-эвенкийский)	191,1	Арктическая
Верхневилюйский	194,3	Сельскохозяйственная
Усть-Алданский	204,7	Сельскохозяйственная
Амгинский	205,2	Сельскохозяйственная
Оленёкский эвенкийский национальный	206,3	Арктическая
Вилюйский	210,5	Сельскохозяйственная
Намский	215,1	Сельскохозяйственная
Горный	217,2	Сельскохозяйственная
Чурапчинский	220,1	Сельскохозяйственная
Кластер 2 n=8 241 (95% ДИ 235-248)		
Ленский	233,6	Промышленная
Оймяконский	234,0	Промышленная
Момский	236,5	Арктическая
Аллаиховский	237,7	Арктическая
Нюрбинский	240,0	Сельскохозяйственная
Абыйский	244,8	Арктическая
Верхнеколымский	250,0	Смешанная
Верхоянский	254,1	Смешанная
Кластер 3 n=13 292 (95% ДИ 277-306)		
Усть-Майский	264,8	Смешанная
Усть-Янский	268,2	Арктическая
Хангаласский	270,3	Смешанная
Томпонский	273,3	Смешанная
Алданский	278,4	Промышленная
Эвено-Бытантайский национальный	281,3	Арктическая
Мегино-Кангаласский	288,2	Сельскохозяйственная
ГРЗ Якутск	295,1	ГРЗ
Мирнинский	303,9	Промышленная
Нижнеколымский	304,0	Арктическая
Нерюнгринский	305,8	Промышленная
Среднеколымский	306,8	Арктическая
Жиганский национальный эвенкийский	351,3	Арктическая

Примечание. В табл.1-2 данные представлены в виде среднего значения и 95%ДИ.

Таблица 2

Распределение МО РС (Я) по кластерам в зависимости от уровня СП заболеваемости ЗНО (С00-96) в 2015-2019 гг., женщины

Муниципальное образование, улус (район)	СП на 100000 населения	Социально-территориальная зона
Кластер 1 n=12 154 (95% ДИ 142-166)		
Эвено-Бытантайский национальный	116,0	Арктическая
Амгинский	127,8	Сельскохозяйственная
Горный	141,8	Сельскохозяйственная
Кобяйский	142,2	Смешанная
Чурапчинский	149,0	Сельскохозяйственная
Верхнеколымский	157,0	Смешанная
Вилюйский	162,1	Сельскохозяйственная
Сунтарский	165,6	Сельскохозяйственная
Томпонский	166,5	Смешанная
Нюрбинский	168,3	Сельскохозяйственная
Намский	170,5	Сельскохозяйственная
Абыйский	177,7	Арктическая
Кластер 2 n=10 195 (95% ДИ 188-203)		
Аллаиховский	180,7	Арктическая
Верхоянский	182,2	Смешанная
Мегино-Кангаласский	187,7	Сельскохозяйственная
Олёкминский	191,8	Смешанная
Таттинский	191,9	Сельскохозяйственная
Нижнеколымский	192,3	Арктическая
Усть-Алданский	200,9	Сельскохозяйственная
Хангаласский	206,0	Смешанная
Булунский	208,5	Арктическая
Момский	210,5	Арктическая
Кластер 3 n=13 232 (95% ДИ 217-246)		
Верхневилюйский	213,5	Сельскохозяйственная
Мирнинский	213,5	Промышленная
Ленский	214,3	Промышленная
Усть-Янский	214,3	Арктическая
Среднеколымский	214,8	Арктическая
Жиганский национальный эвенкийский	216,1	Арктическая
Нерюнгринский	217,1	Промышленная
Усть-Майский	224,2	Смешанная
ГРЗ Якутск	240,0	ГРЗ
Оймяконский	246,3	Промышленная
Оленёкский эвенкийский национальный	248,2	Арктическая
Алданский	258,5	Промышленная
Анабарский национальный (долгано-эвенкийский)	289,6	Арктическая

Вместе с тем, как и в целом по Российской Федерации, в РС (Я) с 2010 по 2019 г. отмечается аналогичная тенденция к росту заболеваемости ЗНО среди мужского и женского населения, заболеваемость среди мужчин также выше, чем у женщин;

– среди социально-территориальных зон РС (Я) более высокие стандартизованные по возрастному составу РС (Я) средние многолетние показатели заболеваемости ЗНО всех локализаций (С00-96) отмечались у мужчин и женщин, проживающих в ГРЗ Якутск и промышленной зоне, а наименьшие – в сельскохозяйственной зоне. При этом разница между ними в значениях средних многолетних показателей (2015-2019 гг.) составляет 1,4 раза;

– несмотря на наличие у 35 муниципальных образований РС (Я) существенных различий по уровням СП заболеваемости ЗНО (С00-96), которые сохранялись при укрупнении временных интервалов, и, соответственно, в сформированных по интенсивности этих показателей трех кластерах у мужчин и женщин, общими для них являются более высокие показатели в арктической и промышленных зонах, а наименьшие – в сельскохозяйственной зоне;

– не установлено статистически значимой связи между загрязнением атмосферы от стационарных источников и заболеваемостью ЗНО.

Таким образом, следует продолжить поиск причин заболеваемости по отдельным локализациям ЗНО, а также других индикаторов загрязнения окружающей среды для оценки влияния экологических факторов на развитие ЗНО в РС (Я). Считается возможным, что на рост заболеваемости ЗНО влияют общие для РС (Я) и РФ причины, связанные с модернизацией онкологической службы в рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение» и соответствующим более ранним выявлением ЗНО, а также различия муниципальных образований по имеющимся в них физическим и химическим факторам. Наличие корреляции между долей коренного населения и показателями заболеваемости ЗНО требует дополнительных исследований, в том числе генетических.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2007-2019 годах (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2007-2019 гг.

Malignant neoplasms in Russia in 2007-2019 (morbidity and mortality). - M.: P. Herzen MNIOI - Branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology", Ministry of Health, Russia.

2. Тырылгин М. А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера / М.А. Тырылгин. – Новосибирск: Наука, 2008. – 302 с.

Tyrylgin M.A. Problems of health protection of the population of the Far North / M.A. Tyrylgin. - Novosibirsk: Nauka, 2008. - 302 p.

3. Cancer statistic, 2020. NCHS, https ://doi.org/10.3322/caac.21590

4. Oncology Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A systematic Analysis for Global Burden of Diseases Study / Global Burden of Diseases Cancer Collaboration // JAMA Oncol. 2019; 5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996

5. World Cancer Report/ World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; eds.: B.W. Stewart, P. Kleihues. – Lion: IARC Press, 2003. -351 p.

Л.Д. Олесова, В.А. Макарова, А.И. Яковлева, А.Ю. Николаев, А.Н. Романова

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.17
УДК 61.616-06

ОТДАЛЕННЫЕ СИМПТОМЫ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

Проведен анализ основных симптомов жителей г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, перенесших 3, 6, 9, 12 мес. назад заболевание новой короновирусной инфекцией COVID-19. По данным протокола КТ из анамнеза, тяжесть течения болезни имеет прямую связь с возрастом, ИМТ и гендерной принадлежностью. Почти половина обследуемых указывают на нарушение здоровья после перенесенной COVID-19. Чаще на утомляемость указали обследуемые с гипертонической болезнью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом, хронической болезнью дыхательных путей, ИБС. При утомляемости жизненная емкость легких была ниже на 16-17%, выявлено значимое снижение активности ферментов энергетического обмена лактатдегидрогеназы и креатинкиназы у мужчин.

Ключевые слова: COVID-19, отдаленные последствия, симптомы.

The analysis of the main symptoms of residents of the city of Yakutsk aged 20 to 72 years, who had a new coronavirus infection COVID-19 3, 6, 9, 12 months ago. According to the CT protocol from the anamnesis, the severity of the course of the disease has a direct relationship with age, BMI and gender. Almost half of the surveyed indicate health disorder after COVID-19. Fatigue was more frequently observed at patiemts with hypertension, chronic kidney disease, diabetes mellitus, chronic respiratory tract disease, and ischemic heart disease. With fatigue, the vital capacity of the lungs was lower by 16-17%, a significant decrease in the activity of the enzymes of energy metabolism lactate dehydrogenase and creatine kinase in men was revealed.

Keywords: COVID-19, long-term effects, symptoms.

Отдаленные последствия заболевания COVID-19, вызванного SARS-CoV-2, для здоровья человека остаются неясными. Согласно литературным источникам, одни пациенты жалуются на симптомы в течение 3 и более недель, а другие страдают месяцами [4]. У большинства пациентов через 100 дней после постановки диагноза COVID-19 компьютерная томография (КТ) выявила сохраняющиеся патологии легких и у одной трети больных отмечалась одышка [2]. Исследования, проведенные в г. Ухань (Китай) среди 736 выживших после острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), показали, что через 6 мес. их в основном беспокоили усталость или мышечная слабость, проблемы со сном, беспокойство и депрессия [1]. Исследователи, анализируя литературные источники, отметили, что физическое состояние, наблюдаемое у перенесших вирус SARS-CoV, было ниже, чем у здоровых людей, а неполное восстановление физических функций наблюдалось и через 1-2 года. Учитывая сходство патологии и клинических проявлений, вызванных SARS-CoV и SARS-CoV-2, пациенты с COVID-19, вероятно, будут иметь аналогичные нарушения физических функций [9]. Слабость связывают со снижением физической выносливости, вызванной сердечно-легочной дисфункцией. Кроме того, SARS-CoV-2 может вызвать отдаленные последствия в центральной нервной системе (ЦНС), желудочно-кишечном тракте, печени и почках [6]. В связи с этим необходимы научные исследования влияния долгосрочных последствий COVID-19 на здоровье человека для организации адекватных мероприятий для полной реабилитации.

Цель исследования – оценка долгосрочных последствий COVID-19 у жителей г. Якутска, перенесших болезнь от 3 до 12 мес. назад.

Таблица 1

Группы обследуемых по сроку перенесенного COVID-19, абс. число/%

Пол	Постковидный срок, мес.				Всего
	до 3	до 6	до 9	до 12	
Все	15/9,2	77/47,2	48/29,4	23/14,1	163/100
Муж	6/8,8	32/47,1	18/26,5	12/17,6	68/41,46
Жен	9/9,5	45/47,4	30/31,6	11/11,6	95/58,18

Таблица 2

Показатели КТ в зависимости от возраста и пола, абс. число/%

КТ	Пол	Возрастная группа, лет						Всего
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
КТ0	Муж	1/10	4/40	2/20	3/30	0/0	0/0	10
	Жен	0/0	4/23,5	4/23,5	5/29,4	4/23,4	0/0	17
КТ 1	Муж	1/5,3	5/26,3	5/26,3	4/21,1	4/21,1	0/0	19
	Жен	1/2,4	9/22	12/29,3	11/26,8	7/17,1	1/2,4	41
КТ 2	Муж	0/0	2/13,3	2/13,3	4/26,7	5/33,3	2/13,3	15
	Жен	1/2,4	9/22	12/29,3	11/26,8	7/17,1	1/2,4	27
КТ3	Муж	0/0	3/15	5/25	7/35	4/20	1/5,0	20
	Жен	0/0	1/16,7	0/0	1/16,7	2/33,3	2/33,3	6
КТ 4	Муж	0/0	0/0	0/0	1/25	2/50	1/25	4
	Жен	1/50	0/0	0/0	0/0	1/50	0/0	2
	Все	5	28	35	42	41	10	161

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., oles59@mail.ru, **МАКАРОВА Виктория Алексеевна** – врач терапевт, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., **НИКОЛАЕВ Александр Юрьевич** – и.о. гл.врача Клиники ЯНЦ КМП, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 164 жителя г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, переболевших COVID-19 от 3 до 12 мес. назад. Из них женщин 96 (58,18%), мужчин – 68 (41,46%). Средний возраст составил 51,07±0,97 (Ме-51,5; ДИ: 49,15-52,98), мужчин - 50,41±1,51 (Ме-51; ДИ:47,38-53,44), женщин – 51,54±1,26 (Ме-53; ДИ: 49,02-54,05). По сроку перенесенного COVID-19 все обследуемые были разделены на 4 группы: до 3, до 6, до 9, до 12 месяцев назад (табл.1).

В оценке состояния здоровья обследованных на базе Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем использовали анкетирование, включающее вопросы о наличии жалоб после перенесенного COVID-19 и заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной, дыхательной системы; медико-биологическое исследование: прием специалистов (кардиолог, невролог, ревматолог, терапевт), определение гематологических, биохимических и иммунологических показателей, антропометрия, спирометрия, ЭКГ. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ ЯНЦ КМП №52 от 24 марта 2021 г. и проведено при условии добровольного информированного согласия участников.

Определение биохимических параметров сыворотки крови проводилось на биохимическом анализаторе «LABIO 200» (Китай) с использованием реактивов фирмы «Analyticon» (Германия).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS 11,5 for Windows. Нормальность распределения количественных показателей определяли по тесту Колмогорова-Смирнова. Данные дискриптивного анализа представлены в таблицах в виде Ме (медиана), Q1 и Q3 (квартили 25% и 75%). Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стъюдента и ANOVA для независимых выборок при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p<0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона и Спирмена, где r – коэффициент корреляции, p – значимость результата.

Результаты и обсуждение. С учетом данных протоколов КТ легких во время болезни и выписных эпикризов пациентов с COVID-19 все обследуемые были разделены по степени пораженности легких на 5 групп: КТ0 (нулевая) - отсутствие признаков вирусной пневмонии; КТ1 (легкая) – наличие зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение менее 25% объёма лёгких; КТ2 (среднетяжелая) – наличие зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение от 25 до 50% объёма лёгких; КТ3 (тяжелая) – зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение от 50 до 75% объёма лёгких. Увеличение объёма поражения на 50% за 24-48 ч на фоне дыхательных нарушений при динамическом наблюдении; КТ4 (критическая) – диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Вовлечение более 75% объёма лёгких. Гидроторакс [3].

Корреляционный анализ показал, что степень пораженности легких имела обратную связь с гендерной принадлежностью ($r=0,238$; $p<0,002$): КТ0-КТ2 чаще встречается у женщин, а тяжелое и критическое поражение легких, КТ3 и КТ4, – чаще у мужчин (табл.2).

Кроме того, степень поражения легких во время заболевания COVID-19 имела прямую связь с возрастом ($r=0,307$; $p<0,000$) и ИМТ ($r=0,286$; $p<0,000$).

У обследуемых легкая форма поражения легких с КТ1 характерна для возрастных групп от 20-29 до 40-49 лет, в более старших группах чаще встречается среднетяжелое поражение легких с КТ2. Тяжелое поражение легких с КТ3 чаще встречалось в группе 70-79 лет. Критическая форма

Таблица 3

Частота встречаемости основных жалоб обследуемых в зависимости от срока перенесенного COVID-19, абс. число/%

Жалоба обследуемых	Всего	%	Пол	Постковидный срок, мес.			
				до 3	до 6	до 9	до 12
Утомляемость	68	43	Муж	2/8,7	11/47,8	5/21,7	5/21,7
			Жен	7/15,6	18/40,0	14/31,1	6/13,3
Ухудшение состояния волос	51	33,1	Муж	1/8,3	8/66,7	3/25,0	0,0
			Жен	4/10,3	22/56,4	11/28,2	2/5,1
Снижение работоспособности	50	32,7	Муж	2/8,3	13/54,2	5/20,8	4/16,7
			Жен	4/15,4	8/30,8	10/38,5	4/15,4
Одышка	44	28,2	Муж	1/6,3	9/56,3	5/31,3	1/6,3
			Жен	2/7,1	12/42,9	10/35,7	4/14,3
Слабость	42	26,6	Муж	2/13,3	8/53,3	2/13,3	3/20,0
			Жен	4/14,8	14/51,9	6/22,2	3/11,1
Потливость	40	25,5	Муж	2/12,5	9/56,3	4/25,0	1/6,3
			Жен	2/8,3	12/50,0	8/33,3	2/8,3

Таблица 4

Частота встречаемости основных жалоб в зависимости от тяжести COVID-19, абс. число/%

Жалоба обследуемых	Пол	Пораженность легких, по данным КТ				
		КТ0	КТ1	КТ2	КТ3	КТ4
Утомляемость	Муж	5/21,7	7/30,45	2/8,7	6/26,1	3/13
	Жен	9/20	19/42,2	15/33,3	1/2,2	1/2,2
Ухудшение состояния волос	Муж	2/16,7	4/33,3	3/25	2/16,7	1/8,3
	Жен	5/12,8	18/46,2	10/25,6	5/12,8	1/2,6
Снижение работоспособности	Муж	4/16,7	5/20,8	6/25	6/25	3/12,5
	Жен	10/15,2	18/27,3	15/22,7	19/28,8	1/3,8
Одышка	Муж	1/6,3	5/31,3	4/25	4/25	2/12,5
	Жен	4/14,3	13/46,4	8/28,6	2/7,1	1/3,6
Слабость	Муж	3/20	5/33,3	2/13,3	2/13,3	3/20
	Жен	4/14,8	13/48,1	7/25,9	2/7,4	1/3,7
Потливость	Муж	1/6,3	5/31,3	5/31,3	3/18,8	2/12,5
	Жен	4/16,7	6/25	10/41,7	3/12,5	1/4,2

Таблица 5

Активность ферментов при утомляемости в зависимости от пола

Фермент, Е/л	Пол	Утомляемость		Нет утомляемости		p
		Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	
ЛДГ	Все	381,60	348,00-430,50	395,50	355,50-435,50	0,123
	Муж	376,00	345,00-425,000	400,00	346,75-442,50	**0,049**
	Жен	381,50	346,75-442,50	377,00	338,00-428,25	0,480
КК	Все	74,50	57,25 – 102,75	88,00	68,00-121,75	**0,050**
	Муж	79,00	64,00-128,00	120,00	101,00-185,25	**0,025**
	Жен	72,00	55,50-90,00	70,00	54,50-86,25	0,489
ЩФ	Все	195,00	165,25-247,75	220,00	169,5-255,5	0,820
	Муж	206,00	189,00-249,00	219,00	181,00-255,750	0,682
	Жен	182,50	146,75-245,250	230,00	161,25-261,25	0,862
ГГТ	Все	30,50	21,00-44,00	32,00	21,75-51,00	0,533
	Муж	36,00	21,00-43,00	40,00	27,75-55,75	0,243
	Жен	29,00	20,75-44,25	26,00	18,75-52,75	0,786
АЛТ	Все	21,50	14,25-32,50	22,00	15,00-39,00	0,959
	Муж	25,00	17,00-50,00	40,50	21,00-47,00	0,646
	Жен	21,00	13,00-27,00	26,6	13,75-52,75	0,990
АСТ	Все	24,00	20,00-26,75	25,00	21,00-31,00	0,282
	Муж	23,00	21,00-28,00	25,00	22,75-33,00	0,502
	Жен	25,00	20,00-26,25	23,00	19,00-31,00	0,376

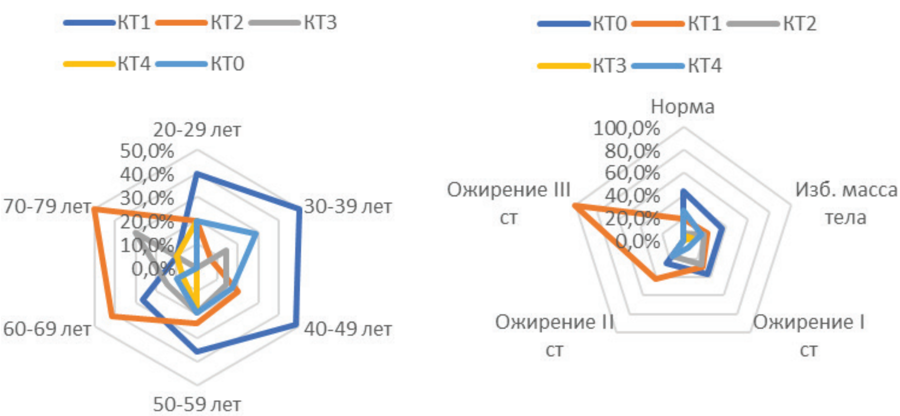


Рис. 1. Показатели КТ в зависимости от возраста и ИМТ

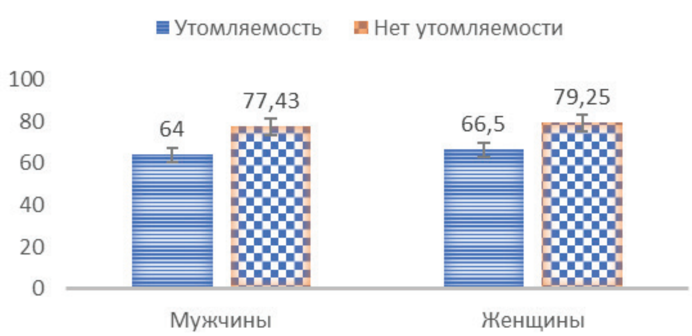


Рис. 2. ЖЕЛвд (%) при наличии жалоб на утомляемость

с КТ4 была среди обследуемых в возрастных группах от 50-59 до 70-79 лет (рис.1).

Тяжелое поражение легких с КТ3 чаще всего было у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени, а критическое поражение легких с КТ4 – у пациентов с избыточной массой тела (рис.1).

Анализ анкет обследуемых показал, что 40,9% отмечают нарушение здоровья после перенесенной новой короновирусной инфекции. Наиболее частыми жалобами были утомляемость, ухудшение состояния волос (выпадение), снижение работоспособности, одышка, слабость и потливость. В табл. 3 показана частота встречаемости основных жалоб в зависимости от постковидного срока. Больше всего жалоб у обследуемых, переболевших COVID -19 4-6 и 7-9 мес. назад, и чаще у женщин. Среди 24 чел., перенесших новую короновирусную инфекцию 10-12 мес. назад, симптомы утомляемости сохранились у 11 чел. (45%), снижение работоспособности – у 8 (33%). Другие симптомы в меньшей мере также сохраняются до года, кроме выпадения волос у мужчин.

Основные жалобы в зависимости от тяжести течения COVID-19 приведены в табл. 4. На утомляемость, ухудшение состояния волос, одышку и слабость больше всего жалоб у женщин с КТ1 и КТ2. Снижение работоспособности наблюдается во всех группах и чаще всего в группе с КТ3. Среди тех, у кого нулевой КТ, т.е. без поражения легких, также есть достаточное количество жалоб на утомляемость и снижение работоспособности.

Среди обследуемых с жалобами на утомляемость жизненная емкость легких при вдохе (ЖЕЛвд) у мужчин была ниже на 17,35%, у женщин – на 16,09% (рис.2).

Среди обследуемых с жалобами на утомляемость 29 чел. (43,9%) имеют гипертоническую болезнь, 22 (36,7) – хроническое заболевание почек, 18(31,0) – сахарный диабет, 15(24,6) – хроническое заболевание дыхательных путей, 9 чел. (15,8%) страдают ИБС. Кроме того, утомляемость сопряжена с заболеваемостью патологией опорно-двигательного аппарата (r=0,227; p<0,015).

Анализ данных активности ферментов энергетического обмена в зависимости от наличия жалоб на усталость показал, что активность лактатдегидрогеназы и креатинкиназы была значимо ниже у мужчин (табл.5).

Активность креатинкиназы у обсле-

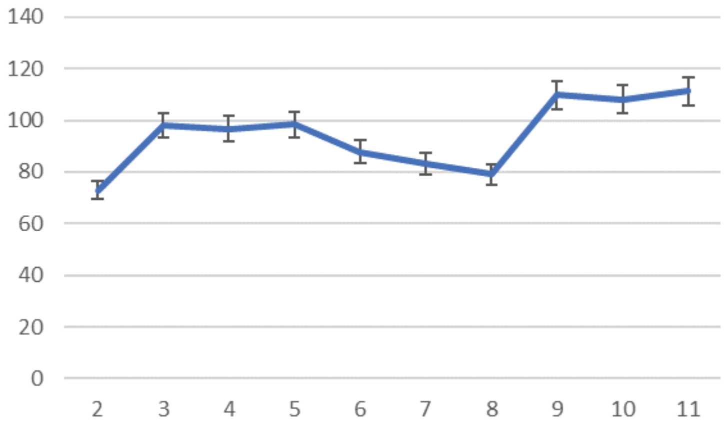


Рис. 3. Активность КК в зависимости от прошедшего после COVID-19 срока, месяцы

дуемых снижалась через 5-8 мес. после перенесенной инфекции, далее наблюдалось восстановление активности фермента (рис.3).

Отдаленные симптомы COVID-19, такие как утомляемость, снижение работоспособности, отмечены в немногочисленных источниках [5,8]. Многие авторы призывают к проведению дальнейших исследований отдаленных последствий новой короновирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не только среди пациентов, выздоравливающих после тяжелой формы острого заболевания, но и пациентов с легкой и средней степенью заболевания [7].

Заключение. Тяжесть течения COVID-19, по данным протокола КТ во время заболевания, имеет прямую связь с возрастом, ИМТ и гендерной принадлежностью: мужчинами в возрасте новая короновирусная инфекция переносится тяжелее. Нарушение здоровья после перенесенного заболевания COVID-19 отмечали 40,9% обследуемых. Основными симптомами являются утомляемость, ухудшение состояния волос (выпадение), снижение работоспособности, одышка, слабость и потливость. Утомляемость через 12 мес. после болезни COVID-19 сохранилась у 11 чел. (45%), снижение работоспособности – у 8 чел. (33%). Чаще на утомляемость указывают обследуемые с гипертонической болезнью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом, хронической болезнью дыхательных путей, ИБС. У обследуемых с жалобами на утомляемость жизненная емкость легких была ниже на 17%. У мужчин с жалобами на утомляемость также снижена активность ферментов энергетического обмена лактатдегидрогеназы и креатинкиназы. Для поиска причин стойких отдаленных симптомов после перенесенного COVID-19 необходимы углубленные исследования.

Литература

1. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study /Chaolin Huang [et al.]// Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.

2. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial / Sonnweber T, Pizzini A, Schwabl Ch [et al.] // European Respiratory Journal. 2021 57: 2003481; DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.

3. http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/05/COVID-19_KT_03052020_versiia_2.pdf

4. https://covid.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxIcmmdL-EFjh_al-

5. https://docs.google.com/document/d/1KmLkOArIJem-PArnBMbSp-S_E3OozD47UzvRG4qM5Yk/edit#heading=h.vgapn9rj1yg6

6. Li J. Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in China// Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):335-338. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06292-9. Epub 2020 Apr 24.

7. Long-term consequences of COVID-19: research needs / Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil A, Bruchfeld J, Runold M [et al.]//The Lancet. Oct 2020. Volume 20. Number 10p1101-1216, e250-e283.

8. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19/ Carfì A, Bernabei R, Landi F [et al.] // JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.

9. Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation / Rooney S, Webster A, Paul L // Phys Ther. 2020 Sep 28;100(10):1717-1729. doi: 10.1093/ptj/pzaa129.

С.А. Евсеева, В.В. Богдашин, Т.Е. Бурцева, Т.М. Климова, Г.А. Кричко

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.18

УДК 616.988

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье представлены предварительные эпидемиологические данные по коронавирусной инфекции COVID -19 у детей в Республике Саха (Якутия). Проведен ретроспективный анализ случаев коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» в период с марта по декабрь 2020г. Группой наибольшего риска в плане развития пневмонии являются дети 10-18 лет. С учетом эпидемического процесса и особенностей реализации коронавирусной инфекции должна быть сформирована настороженность врачей педиатров на местах.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), пневмония, дети, Якутия.

The article presents preliminary epidemiological data on coronavirus infection COVID-19 in children in the Republic of Sakha (Yakutia). We conducted a retrospective analysis of coronavirus infection in children who were hospitalized in the Clinical Hospital of Children's Infectious Diseases out in the period from March to December 2020. The highest risk group in terms of developing pneumonia are children 10-18 years old. Considering of the epidemic process and the peculiarities of the implementation of coronavirus infection, the alertness of pediatricians in the field should be formed.

Keywords: coronavirus infection (COVID-19), pneumonia, children, Yakutia.

Введение. Впервые информация о новой коронавирусной инфекции появилась в г. Ухань провинции Хубэй (Китайская Народная Республика) в декабре 2019 г. [5, 6]. Масштабная эпидемия распространилась в Китае, Всемирная организация здравоохранения признала вспышку инфекции чрезвычайной ситуацией и в марте 2020 г. объявила о начале пандемии [7]. В Москве и Санкт-Петербурге дата регистрации первых заболевших приходятся на 02.03.20 и 07.03.20 соответственно. В г. Якутске Республики Саха (Якутия) первый пациент с COVID-19 был зарегистрирован 18.03.20 [1]. Сегодня все мировое сообщество нацелено на борьбу с этой угрозой. Изучаются разные аспекты эпидемического процесса для разработки эффективных мер противодействия.

На данный момент появились работы по анализу распространенности, диагностики, клиники, лечению коронавирусной инфекции у детей. Так, метаанализ с включением данных 2874 детей с COVID-19 показал, что наиболее частыми симптомами инфекции были лихорадка 48,5% (95% ДИ: 41,4–55,6%) и кашель 40,6% (95% ДИ: 33,9–47,5%). Бессимптомная инфекция отмечалась в 27,7% (95% ДИ: 19,7–36,4%) случаев. Тяжелое течение наблюдалось в 1,1% случаев (из 1933 включенных пациентов). Практически с одинаковой частотой были выявлены односторонние (29,4%, 95% ДИ: 24,8–34,3%) и двусторонние поражения (24,7%, 95% ДИ: 18,2–31,6%). Симптом «матового стекла» отмечался в 32,9% случаев (95% ДИ: 25,3%-40,9%) [4]. В работах отечественных авторов также показано, что течение COVID-19 у детей имеет ряд специфических черт, в частности заболевание часто протекает бессимптомно или с невыраженной клинической картиной. Исходы заболевания у детей, как правило, благоприятные [2, 3].

Материалы и методы исследования. Нами проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей, госпитализированных с диагнозом коронавирусная инфекция в период с марта по декабрь 2020 г. Работа проводилась на базе ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» г. Якутска Республики Саха (Якутия), куда, согласно маршрутизации пациентов, госпитализировались

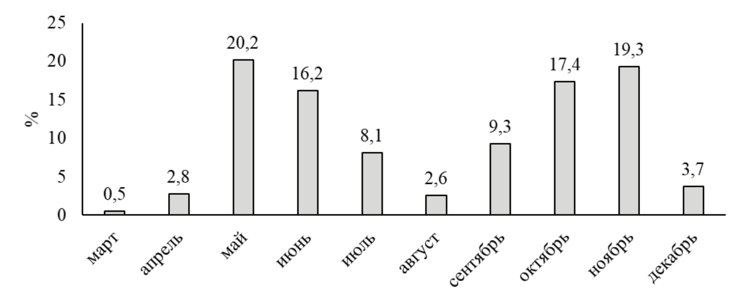


Рис. 1. Распределение пациентов с COVID-19 по месяцам 2020 г.

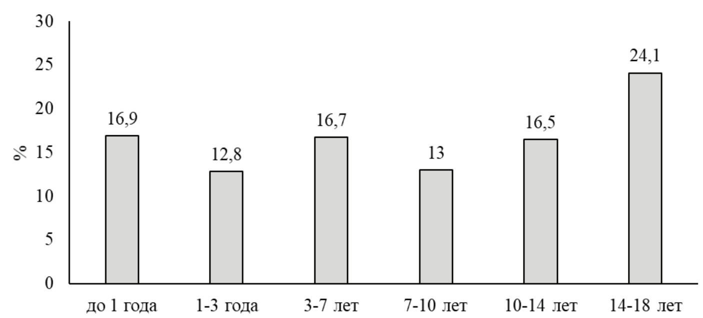


Рис. 2. Возрастная структура детей с COVID-19 в Республике Саха (Якутия)

ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», sarda79@mail.ru; **БОГДАШИН Владимир Владимирович** – гл. врач ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница»; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; руковод. лаб. ФГБНУ «ЯНЦ КМП»; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ; с.н.с. ЯНЦ КМП; **КРИЧКО Галина Александровна** – врач-ординатор ДИКБ.

Частота обнаружения вируса COVID-19 и развития пневмонии у детей Республики Саха (Якутия), абс.число (%)

Возраст	Вирус обнаружен	Пневмония
До 1 года	65 (89,0)	20 (27,4)
1-3 года	49 (89,1)	13 (23,6)
3-7 лет	64 (88,9)	17 (23,6)
7-10 лет	44 (78,6)	15 (26,8)
10-14 лет	62 (87,3)	32 (45,1)
14-18 лет	93 (89,4)	45 (43,3)
Все возраста	377 (87,5)	142 (32,9)
p	0,436	0,005

Примечание. p-достигнутый уровень значимости при сравнении возрастных групп (критерий Пирсона χ^2)

все дети с подозрением на COVID-19, проживающие в Республике Саха (Якутия). Всем детям проведено ПЦР исследование на коронавирусную инфекцию. По показаниям проведена компьютерная томография.

Статистические расчеты были выполнены с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 17 («IBM®», США). При сравнении групп использовали критерии Манна-Уитни, Пирсона χ^2. Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения в формате M (SD). Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. С марта по декабрь 2020 г. в ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» получил стационарное лечение с диагнозом коронавирусная инфекция 431 ребенок в возрасте от 0 до 18 лет (191 девочка и 240 мальчиков). Из них 405 были жителями г. Якутска и пригородов, 25 — дети из районов Республики Саха (Якутия), 2 — из других регионов РФ.

Как показано на рис.1, пики максимальной заболеваемости отмечались в мае-июне и октябре-ноябре 2020 г.

Анализ возрастной структуры госпитализированных (рис.2) показал несколько большую долю детей старшего возраста (53,6% случаев у детей 7 лет и старше).

В 377 случаях из 431 (87,5%) вирус COVID-19 был идентифицирован, в 54 - вирус не был обнаружен, но COVID-19 диагносцирован клинически или эпидемиологически (таблица). Частота идентификации вируса не зависела от возраста пациентов.

У 142 детей (32,9%) была установлена пневмония, в части случаев сопровождавшаяся плевритом. Причем наиболее часто подтвержденная пневмония выявлена у детей 10-14 лет (45,1%), 14-18 лет (43,3%). В 289 случаях были другие проявления инфекции. Пневмония статистически значимо чаще наблюдалась у детей старшего возраста (p=0,005). При этом в 90% случаев пневмонии был идентифицирован вирус COVID-19.

В среднем дети провели в стационаре 11,4 койко-дня (стандартное отклонение 4 койко-дня). Длительность пребывания при пневмонии составила 12,7 койко-дня (стандартное отклонение 4,0) против 10,8 (стандартное отклонение 3,9) при других состояниях (p<0,001). В 310 случаях пациенты были выписаны с выздоровлением (71,9%), в 119 — с улучшением (27,6), в 2 случаях — в состоянии без перемен (0,5%). В этих 2 случаях был перевод в другое ЛПУ.

Заключение. Сезонное повышение заболеваемости коронавирусной инфекцией у детей в Республике Саха (Якутия) отмечалось в мае и ноябре 2020 г. В период исследования госпитализированы были в основном городские дети, доля сельских детей составила 5% (25 детей). В 88% случаев клинической картины новой коронавирусной инфекции был идентифицирован вирус COVID-19. Пневмония была выявлена у 44% детей в возрасте 10-18 лет. При этом в 90% случаев пневмонии вирус был обнаружен. Исход заболевания был благоприятным, случаев летального исхода и тяжелых осложнений не зафиксировано.

Учитывая особенности эпидемического процесса, высокую долю реализации коронавирусной инфекции в виде пневмонии у детей старшего возраста, необходима настороженность врачей педиатров при развитии 3-й волны пандемии.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), в рамках госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19/ Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова, [и др.] //Якутский медицинский журнал. - 2020. - №3. - С.63-68. DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.17

Analysis of the epidemiological situation for COVID-19 / T.E. Popova, O. G. Tikhonova, A.N. Romanova, [et al] // Yakutsk medical journal. - 2020. –No. 3. - P. 63-68.

2. Коронавирусная инфекция у детей в Омской области //Ю.Б. Белан, Е. А. Гашина, Е. Ф. Лобова, [и др.] //Детские инфекции. - 2020. -19(4). - С. 30-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-30-33

Coronavirus infection in children in the Omsk region //Yu. B. Belan, E. A. Gashina, E. F. Lobova, [et al.] //Children's infections. - 2020.-19(4). - P. 30-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-30-33

3. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей /А. А. Старшинова, Е. А. Кушнарева, А. М. Малкова, [и др.]//Вопросы современной педиатрии. - 2020. -19 (2). -С. 123–131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105)

New coronavirus infection: features of the clinical course, the possibility of diagnosis, treatment and prevention of infection in adults and children / A. A. Starshinova, E. A. Kushnareva, A.M. Malkova, [et al.] //Questions of modern pediatrics.- 2020.-19 (2). - P. 123-131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105)

4. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. /Qi K., Zeng W., Ye M. [et al.]. Medicine (Baltimore). 2021 Apr 16;100(15):e25230. doi: 10.1097/MD.0000000000025230.

5. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China /Dong Y, Mo X, Hu Y, [et al.]. Pediatrics.-2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.

6. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 /Zhu N, Zhang D, Wang W, [et al.] //N Engl J Med.- 2020;382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

7. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/ novel-coronavirus-2019.

Ю.К. Шаповалов, Б.И. Кузник, К.Г. Шаповалов, Ю.Н. Смоляков, Д.С. Партс

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАМИ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.19
УДК 616.12-008.318

Изучены изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР) у тяжелобольных COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания, а также определена прогностическая роль ROC-анализа для прогноза исхода патологического процесса. Установлено, что у больных среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 существенно снижаются основные показатели ВСР: SDNN, SDSD, RMSSD, LF и MAD. С помощью ROC-анализа ВСР не найдены значимые предикторы благоприятного и летального исхода у больных COVID-19.
Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, вариабельность сердечного ритма.

The heart rate variability (HRV) changes in seriously ill COVID-19 patients depending on the severity of the disease were studied, as well as the prognostic role of ROC analysis in predicting the outcome of the pathological process was determined. It was found that in patients with moderate and severe COVID-19, the main indicators of HRV SDNN, SDSD, RMSSD, LF and MAD are significantly lower. By means of ROC analysis of HRV no significant predictors of favorable and fatal outcomes were found in patients with COVID-19.
Keywords: COVID-19, microcirculation, heart rate variability.

Известно, что метод исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) является тонко реагирующим на действие стрессорных раздражителей, а также на любые изменения, происходящие в организме здорового и больного человека. Вместе с тем, ВСР при различном течении COVID-19 практически не изучалась. Выяснение же этого вопроса является чрезвычайно важным не только для теории, но и для практической медицины, ибо достаточно точно позволяет судить об изменениях в работе как сердечно-сосудистой системы, так и о регуляторных механизмах, обеспечивающих баланс в деятельности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС) при стрессе, а также самых различных патологических состояниях [22,26].

ШАПОВАЛОВ Юрий Константинович – ординатор ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6408-239X, yurashap95@mail.ru; **КУЗНИК Борис Ильич** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, врач-консультант инновационной клиники «Академия здоровья», г. Чита, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2502-9411, bi_kuznik@mail.ru; **ШАПОВАЛОВ Константин Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3485-5176, shkg26@mail.ru; **СМОЛЯКОВ Юрий Николаевич** – к.м.н., зав. кафедрой ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, врач-консультант инновационной клиники «Академия здоровья», г. Чита, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7920-7642, syn@mail.ru; **ПАРТС Дмитрий Сергеевич** – студент 6 курса ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, partsds@mail.ru.

Перечень органов-мишеней, поражаемых вирусом SARS-Cov-2, не ограничивается респираторным трактом. Существенное значение в патогенезе новой коронавирусной инфекции имеет альтерация сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. В настоящее время установлено, что сердечно-сосудистые проявления у пациентов с COVID-19 включают повреждение миокарда, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и нарушение свертываемости крови [7,8]. Они имеют достаточно распространенный характер и затяжное течение. При этом механизм поражения сердца у пациентов с COVID-19 включает прямое повреждение клеток миокарда, опосредованное рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), а также системное воспаление, вызывающее непрямое повреждение миоцитов [21]. Более того, больные COVID-19, чье заболевание закончилось летальным исходом, всегда страдали сердечно-легочными осложнениями [25].

A. Izcovich et al. [19], проанализировав 207 исследований различных авторов, выявили основные факторы, представляющие ценную прогностическую информацию о смертности и/ или тяжелом течении болезни у пациентов с COVID-19. Среди них значительная часть была связана с поражениями сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, сердечной аритмией, артериальной гипертензией, диабетом, дислипидемией, дыхательной недостаточностью и пр. При этом снижение ВСР нередко коррелирует с увеличением концентрации С-реактивного белка (СРБ). Не вызывает сомнений, что на ВСР при COVID-19 в первую очередь оказывает влияние воспалительный процесс, вызванный в ответ на вирусную инвазию. По мнению авторов, «…потенциальную ценность для прогноза заболевания может оказать краткосрочный прерывистый анализ ВСР у пациентов с COVID-19».

Механизмы повреждения сердца при COVID-19 точно не установлены, но, вероятно, включают усиление стресса из-за дыхательной недостаточности и гипоксемии, прямое повреждение миокарда, вызванное SARS-CoV-2, косвенное повреждение в результате системной воспалительной реакции. Но, скорее всего, на функцию сердца оказывает влияние комплекс всех перечисленных факторов [5].

Учитывая представленные данные, представляется перспективным исследование сдвигов ВСР у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Клиническая характеристика больных и методы исследования. Наши наблюдения проведены на 29 больных среднетяжелого течения (возраст 58,7±6,5 лет) и 55 тяжелобольных (59,4±9,2 лет), получавших лечение в 1-й городской клинической больнице г. Читы, перепрофилированной для терапии больных COVID-19, в 2020 г. Контрольную группу составили 69 чел. (средний возраст 62,5±9,6 лет). Группы не отличались по частоте сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, артриты и артрозы, метаболический синдром). Критерии исключения: наличие онкопатологии, острого коронарного синдрома, некоронарогенных повреждений миокарда, инсульты, энцефалиты, прием антиаритмических и кардиотропных препаратов, нарушения ритма сердца, нестабильная гемодинамика. Все проводимые нами мероприятия осуществлялись с согласия испытуемых и соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266. Проведение исследований одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол №102 от 15.05.2020).

Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» и локальными протоколами лечения. Применялась противовирусная и антибактериальная терапия. Назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут или постоянная в/в инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) со стартовой скоростью 1000 ЕД/ч с последующей коррекцией скорости введения на основании показателей коагулограммы. Респираторная терапия включала ингаляции увлажненного кислорода, неинвазивную ИВЛ. Симптоматическая терапия заключалась в коррекции гликемии, введении жаропонижающих препаратов, нутритивной поддержке и сохранении водно-электролитного баланса.

ВСР изучали с помощью аппарата mDLS (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel) и использования оригинального алгоритмического подхода. С этой целью разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев крови. Для оценки характеристик ВСР применялся метод фотоплетизмографии (ФПГ) [10,11]. Из пульсовой компоненты mDLS сигнала извлекалась информация о вариабельности RR интервалов и рассчитывались ВСР индикаторы [10]. Измерения производились в течение 5 мин.

Использованы следующие временные показатели: HR (Heart Rate) – частота сердечных сокращений (ЧСС) [уд. /мин]; SDNN (Standard Deviation of RR intervals) – стандартное отклонение всех интервалов RR [мс] (отражает все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность); SDSD – стандартное отклонение разностей между смежными интервалами (представляет вариабельность в коротких интервалах времени); RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей RR интервалов [мс] (относится к изменениям в краткосрочном периоде и отражает отклонения в тонусе автономной нервной системы, которые преимущественно являются вагус-опосредованными); MAD (Median Absolute Deviation) – абсолютное отклонение медианы (используется для оценки качества исследуемого сигнала по наличию выбросов, т.е. экстремальных значений) [6, 14].

Частотный анализ представлен индексами: PWR – общая мощность колебаний во всех частотных диапазонах; LF – мощность в диапазоне низкой частоты (0,04-0,15 Hz), обусловленная активностью симпатического отдела, отражающая время задержки барорефлекторной петли; HF – мощность в диапазоне высокой частоты (0,16-0,5 Hz), связанная с дыхательными движениями и главным образом обусловлена вагусной активностью; PWR – сумма низкочастотной LF и высокочастотной компонент HF; LF/HF – отношение мощностей (отражает общий симпатовагусный баланс).

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R версии 3.6.2. Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона (выбор метода обусловлен распределением групп достоверно близким к нормальному). Количественные характеристики признаков были представлены медианой (Me, Q2 – второй квартиль), первым и третьим квартилем (Q1 и Q3 соответственно). Для расчета пороговых значений летальности, имеющих предиктивную ценность, проводился ROC-анализ [1]. При построении ROC–кривой происходит изменение величины (порога) исследуемого фактора, при принятии решения о возможной летальности и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитываются чувствительность и специфичность предсказания. Цикл испытания начинается с 0% чувствительности и 100% специфичности, заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. Оценку предсказательной точности проводили по экспертной шкале показателей [17,28]; площади под ROC кривой (Area Under Curve – AUC), которую можно принять в следующем виде: 90-100% – отличная; 80-90 – хорошая; 70-80 – приемлемая; 60-70 – слабая; 50-60% – неудовлетворительная [4, 15].

Вариабельность сердечного ритма у больных среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания

Исследуемый показатель	Контроль, n=69	Больные средней тяжести, n=29	Тяжелые больные, n=55	p1	p2	p3
HR	86,6 [75-98,5]	79,4 [73,7-86,6]	83,1 [69,3-93,4]	0,33	0,44	0,74
SDNN	145 [94,9-164]	70 [36,9-95,2]	59,8 [41,6-104]	< 0,0001	< 0,0001	0,57
SDSD	113 [82,1-123]	71,3 [22,8-90,3]	57,1 [34,3-96,8]	< 0,0001	< 0,0001	0,34
RMSSD	168 [105-189]	97,5 [29,9-122]	78,9 [42,3-140]	< 0,0001	< 0,0001	0,38
MAD	72,5 [32,5-125]	35 [15-50]	25 [20-35]	0,0004	< 0,0001	0,41
PWR	6910 [3280-11100]	1140 [417-3140]	992 [563-1990]	< 0,0001	< 0,0001	0,77
LF	2260 [866-3810]	302 [126-456]	229 [102-496]	< 0,0001	< 0,0001	0,72
HF	3780 [1660-5710]	666 [98,6-1970]	577 [166-1070]	< 0,0001	< 0,0001	0,83
LF/HF	0,61 [0,463-0,795]	0,524 [0,395-1,08]	0,521 [0,352-0,983]	0,95	0,71	0,95

Примечание. Представление данных Me [P25-P75]. Сравнение групп по критерию "Wilcoxon rank sum test". p1 - контроль и среднетяжелые пациенты; p2 – контроль и тяжелые больные; p3 – среднетяжелые и тяжелые пациенты. Поправка на множественное сравнение "Hommel (1988)".

Результаты. Как следует из приводимых в таблице показателей, частота сердечного ритма у больных COVID-19 существенно не отличалась от нормы. Вместе с тем, SDNN, отражающий все долговременные компоненты и циркадные ритмы в течение записи, значительно снижался как в группе среднетяжелых, так и тяжелых больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов COVID-19 нарушаются тонкие приспособительные реакции, направленные на сохранение гомеостазиса в деятельности сердечно-сосудистой системы. Высказанное мнение подтверждается снижением у больных COVID-19 обеих исследуемых групп почти в 2 раза показателей SDSD, RMSSD и абсолютного отклонения медианы – MAD. Вместе с тем, существенных отличий в величинах SDSD, RMSSD и MAD между группами больных COVID-19 разной степени тяжести обнаружить не удалось.

Представленные нами данные об изменении ВСР у больных COVID-19, бесспорно, отражают сдвиги в балансе симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС). Об этом, в частности, свидетельствует значительное снижение в обеих исследуемых группах показателя LF, обусловленного активностью симпатического отдела АНС. Полученные данные говорят о том, что у больных COVID-19 наблюдается отчетливое нарушение симпатической иннервации.

Но одновременно у таких больных отмечается снижение показателя HF, связанного с функцией системы органов дыхания и обусловленного в основном вагусной активностью. Следовательно, у больных среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 нарушается деятельность как симпатического, так и парасимпатического отделов АНС. О нарушениях их баланса также говорят уменьшение у больных средней степени тяжести нелинейного симпатического индекса CSI и снижение при обеих степенях тяжести течения COVID-19 нелинейного парасимпатического индекса CVI.

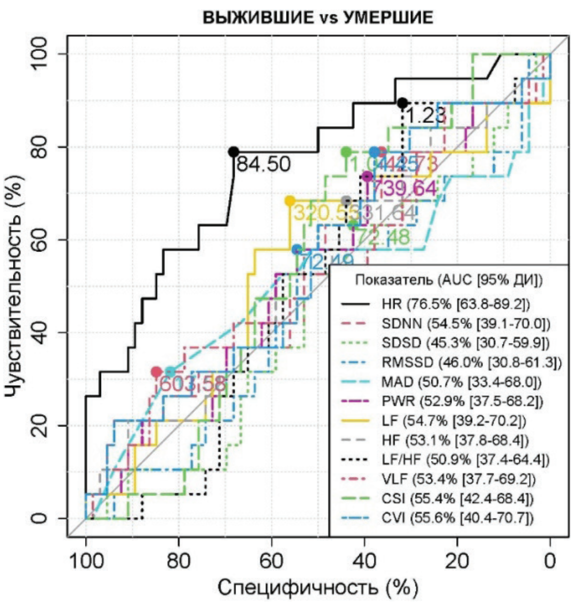
По всей видимости, эти сдвиги при COVID-19 носят сложный характер, и, в первую очередь, могут быть обусловлены теми нарушениями, которые возникают в самой ЦНС на фоне прямого либо опосредованного действия вируса. В частности, J Matschke et al. [23] показали, что более чем у половины пациентов, скончавшихся от COVID-19, вирус обнаруживается в тканях мозга. При этом следы SARS-CoV-2 выявлены в клетках ствола мозга и отходящих от него нейронах. Наиболее частой находкой при этом являются выраженные нейровоспалительные изменения в стволе мозга. По-видимому, вирус может проникать в ЦНС через блуждающий нерв. У всех пациентов в той или иной степени авторы наблюдали астроглиоз – аномальное разрастание астроцитов.

Согласно данным N. Krishna et al. [20], помимо дыхательных и системных поражений многих органов и систем организма, COVID-19 характеризуется широким спектром неврологических проявлений (энцефалит, менингит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, метаболическая и острая геморрагическая некротическая энцефалопатия, цереброваскулярные болезни, синдром Гийена-Барре, полиневрит cranialis, вегетативная дистония и миопатии). Уже эти факты могут свидетельствовать о том, что выявленные изменения в балансе симпатического и парасимпатического отделов АНС могут носить органический характер [9].

Существенной особенностью течения новой коронавирусной инфекции, отличной от других острых респираторных заболеваний, является его затяжное течение [12,18]. В случае тяжелых форм с вовлечением нижних отделов респираторного тракта, патологические процессы могут длиться в течение нескольких недель [16]. В этих условиях затяжного течения COVID-19 с периодами прогрессирования и купирования системного воспаления защитные системы организма пытаются адаптироваться. Однако в случае несоответствия регуляторных возможностей распространенности альтерации клеток возможен срыв защитных программ и адаптационных процессов [24]. В таком случае наблюдается декомпенсация заболевания и формирование полиорганной недостаточности. Установлено, что нарушения адаптации чаще регистрируются в условиях низкого функционального резерва защитных систем на фоне иммунопатий и нарушений метаболизма различного генеза [24].

Применение ROC-анализа ВСР не позволило нам выявить предикторы исхода COVID-19. Из всех исследуемых показателей лишь HR соответствовал необходимой значимости (76,5% [63,8-89,2]), что следует расценивать как приемлемый результат (рисунок). Возможно, низкая прогностическая ценность ВСР связана с тем, что исследования проводились однократно.

В настоящее время не вызывает сомнений, что COVID-19 является системным заболеванием, при тяжелых стадиях захватывающим все без исключения органы и системы нашего организма и приводящим к развитию полиорганной недостаточности. Системная дисфункция эндотелия, развивающаяся при COVID-19 и сопровождаемая «цитокиновым штормом», во многом определяет нарушения, возникающие в системе гемостаза [3]. Следует отметить, что усиленная агрегация форменных элементов крови к поврежденному эндотелию, выраженная экспрессия тканевого фактора на эндотелии сосудов, сердца, альвеоцитах и других органах и тканях, нарушения фибринолитической активности крови, сопровождаемые увеличением концентрации D-димера, падение уровня естественных антикоагулянтов, в конечном итоге приводят к развитию тромботической микро- и макроангиопатии, что не может не сказаться на повреждении и нарушении функции рецепторного аппарата [13, 27] и, следовательно, играть существенную роль в разбалансировании деятельности АНС.



Результаты ROC анализа исходов по показателям вариабельности сердечного ритма

Наконец, напрашивается и иное предположение. Разумеется, нервная система не может оставаться в стороне при столь значительных изменениях в организме, которые возникают в результате контаминации клеток вирусом SARS-CoV-2 [9]. Уже при среднетяжелых формах течения COVID-19 и симпатический, и парасимпатический отделы АНС работают на пределе. Но при этом, как показывают наши данные, изменятся гомеостатический баланс, благодаря чему они переходят на совершенно новую ступень взаимодействия, что отчасти позволяет организму приспосабливаться к значительно изменившимся условиям существования. Не исключено, что эти сдвиги носят временный компенсаторный характер. Вместе с тем, у тяжелых больных этих защитных приспособительных сдвигов для обеспечения гомеостатических реакций оказывается явно недостаточно, что и ведет в конечном итоге к разбалансированию в деятельности АНС, тромбозу и полиорганной недостаточности, нередко заканчивающейся летальным исходом.

Весьма вероятно, что выявленные в данном исследовании отклонения баланса симпатических и парасимпатических влияний, равно как и снижение их общей активности, могут являться ранними предикторами истощения центрального звена регуляции функционирования защитных механизмов. А регистрируемые в последующем выраженные отклонения иммуновоспалительного ответа, изменений систем гемостаза и фибринолиза, нарушения вентиляционно-перфузионного сопряжения в легких имеют зависимый от состояния глобальной дизрегуляции адаптивных программ характер [2].

Наконец, следует указать, что с помощью ROC-анализа показателей ВСР не удалось выявить предикторы тяжести течения COVID-19. Не исключено, что неудачи в этом направлении связаны с тем, что анализ проводился однократно.

Таким образом, тяжелое течение COVID-19 сопровождалось значимым изменением параметров ВСР. Тем не менее, с помощью ROC-анализа отклонений показателей ВСР в данном исследовании не выявлялись предикторы неблагоприятного исхода

Выводы. У больных COVID-19 снижались показатели вариабельности сердечного ритма: SDNN, SDSD, RMSSD, LF и MAD.

На основе ROC-анализа показателей вариабельности сердечного ритма не удалось выявить предикторы исхода COVID-19.

Литература

1. Григорьев С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC- анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, №4. – С. 36-45.

Grigoriev S.G. The role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems / S.G. Grigoriev, Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko // Journal of Infectology. - 2016. - T. 8, No. 4. - P. 36-45.

2. Нарделли П. COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы / П. Нарделли, Д. Ландони // Общая реаниматология. – 2020. 16(3):14-15.

Nardelli P. COVID-19-associated thrombo-inflammatory status: the MicroCLOTS hypothesis and its prospects / P. Nardelli, D. Landoni // General Reanimatology. - 2020.16 (3): 14-15.

3. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) /Н.Н. Петрищев, О.В. Халепо, Ю.А. Вавиленкова, Т.Д. Власов //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):90–98.

Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). Regional blood circulation and microcirculation. 2020; 19 (3): 90–98.

4. Файнзильберг Л.С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л.С. Файнзильберг, Т.Н. Жук //Управляющие системы и машины. 2009; (5): 3–13.

Fainzilberg L.S., Zhuk T.N. Guaranteed assessment of the effectiveness of diagnostic tests based on enhanced ROC analysis. Control systems and machines. 2009; (5): 3-13.

5. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart Circ Res. 2020 May 8;126(10):1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr

6. Barbieri R, Scilingo EP, Valenza G. Complexity and nonlinearity in cardiovascular signals. Springer. 2017.

7. Bourdillon N., Yazdani S., Schmitt L., Millet G.P. Effects of COVID-19 lockdown on heart rate variability. PLoS One. 2020 Nov 12;15(11):e0242303. doi: 10.1371/journal.pone.0242303. eCollection 2020.

8. Chaolin H. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? Lancet 2020; 395: 497–506 Published Online January 24, 2020 https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30183-5.

9. Daniele A, MP almieri, A Frati, A Santoro, A Pesce, How SARS-Cov-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of sapienza university, italy https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340069

10. Fine I, Kaminsky AV, Kuznik BI, Kustovsjya EM, Maximova OG, Shenkman L. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. Journal of Biomedical Optics. 2012; 17(8): 2-7. doi: 10.1117/1.JBO.17.8.087002.

11. Fine I, Kaminsky AV, Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XIII. SPIE Press; 2016; 9707: 970705. doi: 10.1117/12.2212866.

12. Gattinoni L. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? (2020) Intensive Care Medicine; DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2

13. Gaunkar RB, Nagarsekar A, Carvalho KM, Jodalli PS, Mascarenhas K. COVID-19 in Smokeless Tobacco Habitues: Increased Susceptibility and TransmissioCureus. 2020 Jun 25;12(6):e8824. doi: 10.7759/cureus.8824.PMID: 32742838

14. Hasty F, García G, Dávila CH, Wittels SH, Hendricks S, Chong S. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients.Mil Med. 2020 Nov 18:usaa405. doi: 10.1093/milmed/usaa405. Online ahead of print.

15. Hosmer S., Lemeshow S.L. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, 2013. 528 pp.

16. Huang Chaolin, Wang Yeming, Li Xingwang, Ren Lili, Zhao Jianping, Hu Yi, Zhang Li, Fan Guohui, Xu Jiuyang, Gu Xiaoying, Cheng Zhenshun, Yu Ting, Xia Jiaan, Wei Yuan, Wu Wenjuan, Xie Xuelei, Yin Wen, Li Hui, Liu Min, Xiao Yan, Gao Hong, Guo Li, Xie Jungang, Wang Guangfa, Jiang Rongmeng, Gao Zhancheng, Jin Qi, Wang Jianwei, Bin Cao Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? Lancet 2020; 395: 497–506 Published Online January 24, 2020 https://doi.org/10.1016/ S01406736(20)30183-5.

17. Hughes G. Entropy (Basel). On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values. 2020; 22(6): 593. doi: 10.3390/e22060593.

18. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. Entropy (Basel). 2020; 22(9): 938. doi: 10.3390/e22090938.

19. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, Ceirano A, Espinosa F, Saavedra E, Sanguine V, Tassara A, Cid C, Catalano HN, Agarwal A, Foroutan F, Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review.PLoS One. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955. eCollection 2020.

20. Krishna N, Reddy Onteddu Sanjeeva, Sharma Rohan, Dandu Vasuki, Brown Aliza, Jasti Madhu, Yadala Sisira, Veerapaneni Karthika, Siddamreddy Suman, Avula Akshay, Kapoor Nidhi, Mudassar Kamran, Kovvuru Sukanthi,Spectrum of Neuropsychiatric Manifestations in COVID-19 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297688

21. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, Kurniawan ACoronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. .Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Jun 3;29:100557. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100557. eCollection 2020 Aug.PMID: 32550259.

22. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation. 1991;84(2):482-92. doi: 10.1161/01.CIR.84.2.482.

23. Matschke J , Lütgehetmann M, Hagel Ch, Sperhake Jan P, Prof,c Ann Sophie Schröder, MD,c Carolin Edler, MD,c Herbert Mushumba, MD,c Antonia Fitzek, MD,c Lena Allweiss, PhD,d Maura Dandri, Prof, PhD,d,j Matthias Dottermusch, MD,a Axel Heinemann, MD,c Susanne Pfefferle, MD,b Marius Schwabenland, MD,g Daniel Sumner Magruder, MSc,e Stefan Bonn, Prof, PhD,e,k Marco Prinz, Prof, MD,g,h,i Christian Gerloff, Prof, MD,f Klaus Püschel, Prof, MD,c Susanne Krasemann, PhD,a Martin Aepfelbacher, Prof, MD,b and Markus Glatzel, Prof, MDa,* Neuropathology of patients with COVID-19 in Germa-

ny: a post-mortem case series // Lancet Neurol. 2020 Nov; 19(11): 919–929. Published online 2020 Oct 5. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2

24. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., [et a.] COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.

25. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, [et a.]. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections // JCI Insight. 2020;5(17):e140329. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140329

26. Saad M., Lee I.H. Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction // BMC Med Inform Decis Mak. 2020; 20(1): 255. doi: 10.1186/s12911-020-01262-3.

27. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, [et a.]. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review // J Neurol. 2020 Oct 12:1-7. doi: 10.1007/s00415-020-10263-1. Online ahead of print.

28. Zhao Z, Chen A, Hou W [et a.]. Duong TQ. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19 // PLoS One. 2020 Jul 30;15(7):e0236618. doi: 10.1371/journal.pone.0236618. eCollection 2020.PMID: 32730358.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С.И. Софронова, Т.М. Климова, М.П. Кириллина, И.В. Кононова, А.Н. Романова

ПОИСК АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА A1166C ГЕНА *AGTR1* (RS5186) С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У КОРЕННЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.20

УДК 616.12-008.331.1; 575.22

Проведен поиск возможной связи между полиморфным маркером A1166C гена *AGTR1* (rs5186) и эссенциальной гипертензией в группе представителей коренных этнических групп Якутии (якуты, чукчи, юкагиры, эвены). Ассоциативная связь между полиморфным маркером A1166C гена *AGTR1* (rs5186) и эссенциальной гипертензией в исследуемой популяции не обнаружена.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, генотип, ген *AGTR1*, A1166C, rs5186, Якутия, факторы риска.

The search was carried out for a possible connection between the polymorphic marker A1166C of the *AGTR1* gene (rs5186) and essential hypertension in the group of representatives of the indigenous ethnic groups of Yakutia (Yakuts, Chukchi, Yukaghirs, Evens). No association was found between the polymorphic marker A1166C of the gene *AGTR1* (rs5186) and essential hypertension in the study population.

Keywords: essential hypertension, genotype, *AGTR1* gene, A1166C, rs5186, Yakutia, risk factors.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, вносящим значительный вклад при их осложнениях в риск смертности и инвалидности. Эссенциальная гипертензия занимает в структуре АГ до 95% всех случаев. Эпидемиологические показатели распространенности и эффективности лечения АГ зависят не только от сопутствующих состояний и заболеваний, но и от генетических особенностей популяций. Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции артериального давления (АД) и гомеостаза электролитов. В исследованиях генов-кандидатов предрасположенности к эссенциальной АГ активно изучаются гены, продукты которых обеспечивают отдельные биохимические звенья ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II реализует свои биологические эффекты через два типа рецепторов. Ген *AGTR1* кодирует белок – рецептор к ангиотензину II 1-го типа. Наиболее изученным является SNP rs5186, известный как A1166C, который расположен в 3'-нетранслируемой области *AGTR1*. В позиции 1166 аденин (A) заменяется на цитозин (C), изменяющий характер регуляции экспрессии гена. В некоторых популяциях была показана ассоциация носительства аллеля C rs5186 с повышенным риском развития эссенциальной гипертензии [7, 13].

Республика Саха (Якутия) является регионом, где экстремальные климатические факторы оказывают истощающее влияние на функциональные резервы организма человека. Напряжение приспособительных механизмов зачастую проявляется в виде повышения артериального давления. Изменение характера питания и уровня физической активности привело к широкому распространению избыточной массы тела и ожирения среди коренных популяций Севера, что также способствует повышению уровня АД [1]. В этих условиях поиск генетических маркеров предрасположенности к развитию АГ представляет как научный, так и практический интерес.

Цель исследования – изучение распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) и его ассоциации с эссенциальной гипертензией среди представителей коренных этнических групп Якутии.

Материалы и методы исследования. Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование населения Нижнеколымского, Томпонского районов Республики Саха (Якутия). Были сформированы группы «случай» и «контроль». Всего осмотрен 351 участник (228 женщин и 123 мужчины),

Якутский научный центра комплексных медицинских проблем: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., с.н.с.; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9243-6623, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315

из них якуты - 56 чел., чукчи - 34, юкагиры - 77, эвены - 184. Средний возраст составил 45,9±12,5 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» и от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор крови. Определение национальности проводилось на основе самоидентификации участников.

Критерии включения в группу «случаев» (АГ+): принадлежность к коренным этносам Якутии (якуты, эвены, чукчи, юкагиры), возраст старше 18 лет, наличие гипертонической болезни любой стадии. В группу «контроля» (АГ-) были включены лица без АГ, представители коренных этносов Якутии в возрасте 18 лет и старше. Критерии исключения: принадлежность к некоренной национальности, симптоматическая артериальная гипертензия по данным анамнеза и амбулаторных карт.

Программа исследования включала: опрос по анкете для оценки объективного состояния; измерение артериального давления, осмотр кардиолога, забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак после 12-часового воздержания от пищи, измерение окружности талии (ОТ) ниже грудной клетки над пупком, в середине расстояния между нижним боковым краем ребер и вершиной гребня подвздошной кости (NIH,1998); окружности бедер на уровне ягодиц.

Абдоминальное ожирение (АО) определялось по критериям ВНОК 2009 г.: ОТ ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин.

Измерение артериального давления проводилось автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) двукратно, в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений ±3 мм рт.ст. (ESH/ESC, 2013). За АГ принимался уровень АД≥140/90 мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов (ACC/AHA Guideline, 2017). Из 172 чел., соответствующих этим критериям, были исключены 4 чел., состояние которых было оценено как «вторичная артериальная гипертензия». Таким образом, группа «случаев» была представлена 168 участниками, группа «контроля» – 179 нормотензивными лицами.

Лабораторные методы исследования включали определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), уровня глюкозы. Генетическое исследование включало определение полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186).

Для определения частоты нарушений липидного обмена использованы Российские рекомендации VII пересмотра Российского кардиологического общества 2020 г., составленные с учетом Европейских рекомендаций 2019 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС ≥ 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) с учетом риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, за повышенный уровень ХС ЛПНП – > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) при низком, > 2,6 при умеренном, >1,8 при высоком, >1,4 ммоль/л при очень высоком и экстремальном риске по шкале SCORE, за сниженный принимался уровень ХС ЛПВП – ≤ 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). Индекс атерогенности (ИА) был определен по формуле (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999):

ИА (у.е.) = (ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП. Гипергликемию натощак устанавливали при уровне глюкозы >5,6 ммоль/л. Также были включены лица с данными нарушениями, получающие специализированное медикаментозное лечение по поводу этих состояний.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Аллельные варианты тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени. Генотипирование проводили с помощью наборов (ООО НПФ «Литех», Москва) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя на амплификаторе «Real-time CFX96» («BioRad», США). Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

Проверка соответствия распределения генотипов закону равновесного состояния Харди-Вайнберга проведена с помощью онлайн-калькулятора на сайте https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg. Статистический анализ данных был проведен с помощью программного пакета SPSS STATISTICS 22. Частота аллелей и генотипов представлена с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). При сравнении групп в зависимости от их количества и типа данных использовали критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Пирсона χ^2. Было рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Статистическая значимость различий (р) принималась равной 5%.

Результаты и обсуждение. Распределение частоты генотипов полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) в группах якутов, эвенов, юкагиров соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В группе чукчей (34 чел.) распределение отличалось от равновесного (табл.1). Частота обнаружения аллеля С варьировала от 0,13 у эвенов до 0,35 у чукчей. По данным проекта ALFA (Allele Frequency Aggregator), частота носительства аллеля С составляет в среднем 0,28 (n=238604), изменяясь, в зависимости от популяции, от 0,009 среди африканцев (n=354) до 0,30 среди латиноамериканцев с преимущественно европейским и индейским происхождением (n=6874). Среди популяций Юго-Восточной Азии распространенность аллеля С составляет 0,08-0,09 [8]. Таким образом, по данным представленного исследования, частота аллеля С у коренных этносов Якутии в среднем выше, чем у населения Юго-Восточной Азии и Африки.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) в группах случаев и контроля не показал наличия статистически значимых различий между группами (табл.2). Таким образом, в данном исследовании не выявлено ассоциации изучаемого полиморфного маркера с частотой эссенциальной гипертензии в группах представителей населения Севера. В научной литературе сведения о связи между полиморфным маркером A1166C гена *AGTR1* (rs5186) и эссенциальной гипертензией противоречивы [2, 6, 7, 10, 12, 13]. В Китае при сравнении трех генетически разных популяций со значительными различиями в показателях распространенности эссенциальной гипертензии было сделано предположение, что аллель А может быть предрасполагающим фактором эссенциальной гипертензии у тибетских мужчин, в то время как в 2 других популяциях связь не была обнаружена [2]. В исследовании типа «случай-контроль», проведенном в Польше (250 чел. со стабильной эссенциальной гипертензией и 150 чел. с нормальным АД), аллель С и генотип СС статистически значимо чаще встречались у пациентов с АГ [12]. В исследовании аналогичного формата,

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров A1166C гена *AGTR1* (rs5186) в коренных этнических группах Якутии

Аллель/Генотип	Показатель	Якуты n=56	Эвены n=184	Чукчи n=34	Юкагиры n=77	Все группы n=351
A	Всего	90	321	44	116	571
	Частота (95% ДИ)	80,4 (71,5-87,2)	87,2 (83,3-90,4)	64,7 (51,9-75,9)	80,6 (72,9-86,6)	81,3 (78,3-84,1)
C	Всего	22	47	24	38	131
	Частота (95% ДИ)	19,6 (12,8-28,5)	12,8 (9,6-16,7)	35,3 (24,1-48,1)	26,4 (19,5-34,5)	18,7 (15,9-21,7)
AA	Всего	36	140	10	43	229
	Частота (95% ДИ)	64,3 (50,0-76,7)	76,1 (69,2-81,9)	29,4 (14,5-48,5)	55,8 (44,0-67,1)	65,2 (60,0-70,1)
AC	Всего	18	41	24	30	113
	Частота (95% ДИ)	32,1 (20,2-46,4)	22,3 (16,6-29,1)	70,6 (51,5-85,5)	38,9 (28,1-50,9)	32,2 (27,4-37,3)
CC	Всего	2	3	0	4	9
	Частота (95% ДИ)	3,6 (0-14,3)	1,6 (0-5,3)	0	5,2 (0,7-14,0)	2,6 (1,1-5,0)
$\chi 2$ по Харди-Вайнбергу		0,019	8,08	10,1	0,179	1,284
p		0,892	0,99	0,001	0,673	0,257

Примечание. В табл. 1-3 р – достигнутый уровень значимости; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

проведенном в Индии, вероятность развития эссенциальной гипертензии у лиц с генотипами CC была в 2,4 раза выше (p =0,0001), чем у лиц с генотипами AC и AA [6]. В то же время в исследовании Suita, проведенном в Японии (1492 пациентов с АГ и 2426 нормотензивных лиц), не была обнаружена ассоциативная связь между вариантами A1166C гена *AGTR1* и АГ [10]. К таким же результатам пришли исследователи, изучавшие такие же группы в Тунисе [3].

В литературе имеются сведения о связи между полиморфным маркером A1166C гена *AGTR1* и неалкогольной жировой болезнью печени, неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом печени, дислипидемией, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом [4, 5, 9, 11]. В свете этих данных в дальнейшем анализе группы носителей аллелей A и C разных генотипов rs5186 сравнивались по уровню метаболических показателей и частоте их нарушений (табл.3). С учетом того, что эти параметры зависят от возраста и пола обследованных, проведено сравнение групп по этим показателям. Проведенный анализ показал отсутствие различий в возрасте обследованных между носителями как разных аллелей (p=0,987), так и разных генотипов (p=0,576). Не выявлено также различий в распределении отдельных аллелей (p=0,786) и генотипов (p=0,960) у мужчин и женщин. Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по половозрастной

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) у гипертензивных и нормотензивных лиц

Этнос	Группа	Аллель/Генотип, n (%)			ОШ (95%ДИ), p
		A	C		
Якуты	АГ-	31 (77,5)	9 (22,5)		0,76 (0,29-1,97) p=0,750
	АГ+	59 (81,9)	13 (18,1)		
Эвены	АГ-	176 (87,1)	26 (12,9)		0,98 (0,53-1,8) p=1,0
	АГ+	145 (87,3)	21 (12,7)		
Чукчи	АГ-	29 (65,9)	15 (34,1)		1,16 (0,41-3,27) p=0,988
	АГ+	15 (62,5)	9 (37,5)		
Юкагиры	АГ-	59 (73,8)	21 (2,2)		0,84 (0,40-1,75) p=0,776
	АГ+	57 (77,0)	17 (23,0)		
Все группы	АГ-	295 (80,6)	71 (19,4)		0,90 (0,62-1,32) p=0,600
	АГ+	276 (82,1)	60 (17,9)		
		AA	AC	CC	
Якуты	АГ-	12 (60)	7 (35,0)	1 (5,0)	AA и AC 0,79 (0,24-2,54), p=0,920 AA и CC 0,50 (0,03-8,71) p=1,0 AA и AC+CC 0,75 (0,24-2,33) p=0,835
	АГ+	24 (66,7)	11 (30,6)	1 (2,8)	
Эвены	АГ-	77 (76,2)	22 (21,8)	2 (2,0)	AA и AC 1,06 (0,53-2,12) p=1,0 AA и CC 0,61 (0,05-6,89) p=1,0 AA и AC+CC 1,02 (0,52-2,0) p=1,0
	АГ+	63 (75,9)	19 (22,9)	1 (1,2)	
Чукчи	АГ-	7 (31,8)	15 (68,2)		AA и AC 1,40 (0,29-6,83) p=0,982
	АГ+	3 (25,0)	9 (72,0)		
Юкагиры	АГ-	22 (55,0)	15 (37,5)	3 (7,5)	AA и AC 1,05 (0,41-2,66) p=0,922 AA и CC 0,35 (0,03-3,63) p=0,696 AA и AC+CC 0,93 (0,38-2,29) p=1,0
	АГ+	21 (56,8)	15 (40,5)	1 (2,7)	
Все группы	АГ-	118 (64,5)	59 (32,2)	6 (3,3)	AA и AC 0,97 (0,62-1,55) p=0,997 AA и CC 0,53 (0,13-2,18) p=0,581 AA и AC+CC 0,93 (0,60-1,45) p=0,841
	АГ+	111 (66,1)	54 (32,1)	3 (1,8)	

Примечание. ОШ – отношение шансов; АГ+ – наличие эссенциальной гипертензии, АГ- – лица с нормальным АД.

Таблица 3

Сравнение возраста и метаболических показателей у носителей разных аллелей и генотипов полиморфных маркеров A1166C гена *AGTR1* (rs5186)

Показатель	Me (Q_1-Q_3)			p
Аллель				
	A		C	
Возраст, лет	48,0 (36,0-55,0)		47,0 (35,0-55,0)	0,987
ОТ, см	88,0 (78,0-98,0)		83,0 (35,0-98,0)	**0,044**
САД мм рт.ст.	130,0 (120,0-150,0)		130,0 (35,0-150,0)	0,337
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (80,0-90,0)		80,0 (35,0-90,0)	0,347
Глюкоза (ммоль/л)	4,4 (3,9-5,0)		4,2 (35,9-5,0)	0,099
ТГ (ммоль/л)	1,0 (0,7-1,4)		0,9 (35,7-1,4)	0,129
ОХС (ммоль/л)	4,9 (4,4-5,5)		4,9 (35,4-5,5)	0,385
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,2 (1,0-1,5)		1,4 (35,0-1,5)	**0,011**
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2 (2,7-3,7)		3,0 (35,7-3,7)	0,122
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,4 (0,3-0,6)		0,4 (35,3-0,6)	0,069
ИА, у.е.	2,9 (2,2-3,8)		2,7 (35,2-3,8)	**0,014**
Генотип				
	AA	AC	CC	
Возраст, лет	47,0 (35,0-55,0)	48,0 (37,8-55,0)	33,0 (29,5-58,5)	0,576
ОТ, см	88,5 (78,3-98,0)	86,0 (37,0-98,0)	81,0 (75,3-82,0)	**0,032**
САД мм рт.ст.	130,0 (120,0-150,0)	130,0 (37,0-150,0)	120,0 (117,5-145,0)	0,565
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (80,0-90,0)	80,0 (37,0-90,0)	80,0 (77,5-90,0)	0,569
Глюкоза (ммоль/л)	4,5 (4,0-5,0)	4,3 (37,8-5,0)	3,8 (3,3-4,4)	0,121
ТГ (ммоль/л)	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (37,7-1,4)	0,9 (0,7-1,1)	0,295
ОХС (ммоль/л)	4,9 (4,4-5,5)	4,9 (37,3-5,5)	4,9 (4,1-5,5)	0,669
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,2 (1,0-1,5)	1,3 (37,1-1,5)	1,4 (1,2-1,6)	**0,027**
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2 (2,7-3,7)	3,0 (37,6-3,7)	3,1 (2,6-3,6)	0,261
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,4 (0,3-0,7)	0,4 (37,3-0,7)	0,4 (0,3-0,5)	0,170
ИА, у.е.	3,0 (2,2-4,0)	2,7 (37,0-4,0)	2,6 (2,0-3,5)	**0,034**
	AA		AC+CC	
Возраст, лет	47,0 (35,0-55,0)		47,5 (36,8-55,0)	0,750
ОТ, см	88,5 (78,3-98,0)		84,5 (77,0-98,0)	0,127
САД мм рт.ст.	130,0 (120,0-150,0)		130,0 (120,0-150,0)	0,405
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (80,0-90,0)		80,0 (80,0-90,0)	0,292
Глюкоза (ммоль/л)	4,5 (4,0-5,0)		4,2 (3,8-5,0)	0,194
ТГ (ммоль/л)	1,0 (0,7-1,4)		0,9 (0,7-1,4)	0,134
ОХС (ммоль/л)	4,9 (4,4-5,5)		4,9 (4,2-5,5)	0,394
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,2 (1,0-1,5)		1,3 (1,1-1,5)	**0,007**
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2 (2,7-3,7)		3,0 (2,6-3,7)	0,102
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,4 (0,3-0,7)		0,4 (0,3-0,7)	0,065
ИА, у.е.	3,0 (2,2-4,0)		2,7 (2,0-4,0)	**0,010**

Примечание. Me (Q_1-Q_3) — медиана и интерквартильный размах.

структуре. Анализ не выявил различий в уровнях АД между носителями разных генотипов. Следует отметить, что сравнивались уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) всех участников исследования, в том числе принимающих антигипертензивные препараты, что могло внести изменения в результаты оценки. Носители аллеля А характеризовались статистически значимо большей окружностью талии, более низким содержанием ХС ЛПВП в сыворотке крови и высокими значениями индекса атерогенности (табл.3). Эти различия сохранялись и при разделении группы в зависимости от генотипа, в том числе и при объединении носителей генотипов АС и СС.

При изучении ассоциации аллелей и генотипов полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) с частотой метаболических нарушений статистически значимые различия получены только в отношении гипоальфахолестеринемии. Так, частота сниженных уровней ХС ЛПВП составила у носителей аллеля А 38,1% против 27,7% у носителей аллеля С (p=0,026). При сравнении носителей разных генотипов по частоте гипоальфахолестеринемии показатели составили: генотип АА - 40,5%, АС - 28,6, СС - 22,2% (p=0,005).

С учетом полученных данных проведен анализ силы и направления связи между содержанием ХС ЛПВП и некоторыми метаболическими показателями. Переменной, которая может исказить отражение этих связей, может выступать возраст обследованных. Концентрация ХС ЛПВП не коррелировала с возрастом обследованных (r=-0,07, p=0,076). Не установлено корреляционной связи между содержанием ХС ЛПВП и уровнями САД (r=-0,06, p=0,113), ДАД (r=-0,09, p=0,013), глюкозы (r=-0,07, p=0,069), ХС ЛПНП (r=-0,03, p=0,412). Выявлена отрицательная корреляционная связь с окружностью талии (r=-0,26, p<0,001) и содержанием ТГ (r=-0,58, p<0,001). Возможно, обнаруженная ассоциация между носительством аллеля А гена *AGTR1* и уровнем ХС ЛПВП обусловлена связью между окружностью талии и ХС ЛПВП. Для проверки этого предположения проведено сравнение уровней ХС ЛПВП при разных генотипах в группах, разделенных по наличию абдоминального ожирения. При непараметрическом дисперсионном анализе не выявлено статистически значимых различий в группе лиц с нормальной окружностью талии (p=0,180). Таким образом, следует считать, что выявленные различия в уровнях ХС ЛПВП у носителей разных генотипов и аллелей полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* обусловлены различиями в окружности талии.

Заключение. Результаты исследования в группе представителей коренных этнических групп Якутии не выявили ассоциации полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) с эссенциальной гипертензией. Ограничением исследования являются малая численность групп, отсутствие возможности полного комплексного обследования участников для исключения вторичного характера АГ. Положительным моментом является использование группы контроля из той же популяции в один промежуток времени. В дальнейших исследованиях возможна дополнительная проверка изучаемой ассоциации при использовании в качестве «случаев» госпитальной популяции с исключенным вторичным характером АГ.

Литература

1. Питание и образ жизни коренного сельского населения Якутии / А.И. Фёдоров, Т.М. Климова, В.И. Фёдорова, М.Е. Балтахинова // Якутский медицинский журнал. – 2015. - №3. – С.69-72.

Food and lifestyle of the indigenous rural population of Yakutia / A.I. Fedorov, T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova // Yakut medical journal. - 2015; 3; P. 69-72

2. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations / Y. Liu, C. Zhuoma, G. Shan [et al.] // Hypertension Research. 2002. Vol. 25, № 4. P. 515-521. DOI: 10.1291/hypres.25.515.

3. Angiotensin II Receptor Gene A1166C Variant and Hypertension in Tunisian Population /H. Soualmiaa, I. Ayadib, A. Kallel [et al.] // International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR). 2014. Vol.16, № 2, pp 86-96.

4. Angiotensin II Type 1 Receptor rs5186 Gene Variant Predicts Incident NAFLD and Associated Hypertension: Role of Dietary Fat-Induced Pro-Inflammatory Cell Activation / G. Musso, F. Saba, M. Cassader [et al.] // American Journal of Gastroenterology. 2019. Vol. 114, № 4. P.607–619. DOI:10.14309/ajg.0000000000000154

5. Association and interaction effect of AGTR1 and AGTR2 gene polymorphisms with dietary pattern on metabolic risk factors of cardiovascular disease in Malaysian adults / R.W.K. Yap, Y. Shidoji, W.S. Yap [et al.] // Nutrients. 2017. Vol. 9, № 8. P. 1–13. doi:10.3390/nu9080853

6. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: A case-control study / S. Chandra, R. Narang, V. Sreenivas [et al.] // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 7. e101502

7. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension / Z. Jiang, W. Zhao, F. Yu, G. Xu // Chin. Med. J. (Engl). 2001. Vol. 114, № 12. P. 1249–1251.

8. dbSNP Short Genetic Variations [Electronic resource]. 2021. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5186#frequency_tab.

9. Eshraghian A, Iravani S, Azimzadeh P. The Association between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Polymorphism and Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Severity // Middle East J. Dig. Dis. 2018. Vol. 10, № 2. P. 96–104. DOI: 10.15171/mejdd.2018.97

10. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese / K. Ono, T. Mannami, Sh. Baba [et al.] // Hypertension Research. 2003. Vol. 26, № 2. P. 131–134.

11. Palatini P. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts development of hypertension and metabolic syndrome / P. Palatini, G. Ceolotto, F. Dorigatti [et al.] // Am. J. Hypertens. 2009. Vol. 22, № 2. P. 208–214. DOI:10.1038/ajh.2008.319

12. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population / G. Dzida, J. Sobstyl, A. Puźniak [et al.] // Med. Sci. Monit. 2001. Vol. 7, № 6. P. 1236–1241.

13. Wang W.Y.S., Zee R.L., Morris B.J. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension // Clin. Genet. 2008. Vol. 51, № 1. P. 31–34.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.21

УДК 612.017.2:577.121:616-055.1

Р.А. Яскевич, Э.В. Каспаров, Н.Г. Гоголашвили

ВЛИЯНИЕ СЕВЕРНОГО СТАЖА НА ЧАСТОТУ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО КОМПОНЕНТОВ У МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА ПОСЛЕ ПЕРЕЕЗДА В НОВЫЕ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ПРОЖИВАНИЯ

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению влияния северного стажа на частоту метаболического синдрома у мигрантов Крайнего Севера после переезда в новые климатогеографические условия проживания. Наибольшая частота метаболического синдрома среди мигрантов отмечалась в группе со сроками проживания на Крайнем Севере от 20 до 29 лет. Во всех стажевых группах мигрантов трехкомпонентная комбинация метаболического синдрома встречалась чаще в сравнении с другими комбинациями. Около трети пациентов во всех группах имели сочетание абдоминального ожирения, артериальной гипертонии и высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Ключевые слова: мигранты, Крайний Север, артериальная гипертония, метаболический синдром.

The article presents the findings devoted to the research on the influence of northern experience on the frequency of metabolic syndrome in migrants of the Far North after moving to new climatic and geographic living conditions. The highest frequency of metabolic syndrome among migrants was observed in the group with periods of residence in the Far North from 20 to 29 years. In all three groups of migrants, the three-component combination of metabolic syndrome was more common in comparison with other combinations. About a third of patients in all study groups had a combination of abdominal obesity, arterial hypertension and high levels of low-density lipoprotein cholesterol.

Keywords: migrants, the Far North, arterial hypertension, metabolic syndrome.

НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН: **ЯСКЕВИЧ Роман Анатольевич** – к.м.н., доцент, в.н.с.; доцент ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно–Ясенецкого» МЗ РФ, holter-24@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4033-3697, **КАСПАРОВ Эдуард Вильямович** – д.м.н., проф., директор, ORCID: 0000-0002-5988-1688; **ГОГОЛАШВИЛИ Николай Гамлетович** – д.м.н., гл.н.с.; проф. ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно–Ясенецкого» МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-5328-0910

Введение. Особое внимание, уделяемое в последнее время проблеме метаболического синдрома (МС), связано с его высокой распространенностью среди населения экономически развитых стран и безусловной ролью в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [4, 5, 8, 19]. Распространенность МС существенно варьирует в различных популяциях от 10 до 84%, составляя в среднем 20-25% [4, 5, 8-10, 19]. По данным различных исследований, распространенность МС среди взрослого населения России варьирует от 7 до 50% [6, 7, 9-11, 16]. В крупных городах России распространенность сочетания 3 и более критериев этого состояния достигает 40,3 - 50,5% [10-12, 16].

Известно, что характер метаболизма человека имеет выраженные региональные различия, оказывающие влияние на преобладание тех или иных патогенетических механизмов развития МС и определяющие особенности его компонентной структуры [1, 4, 10]. Особую актуальность эта проблема приобретает в суровых условиях Сибири и Крайнего Севера [2, 3, 6, 7, 11, 13, 15, 18]. Под влиянием климатоэкологических и социально-экономических факторов, характерных для высоких широт, в организме человека происходит формирование изменений обмена веществ, которые взаимосвязаны с перестройкой механизмов, осуществляющих поддержание гомеостаза [1, 2, 14]. Важными причинами ускоренного формирования факторов кардиометаболического риска, являющихся компонентами МС, у пришлого населения Крайнего Севера становятся противоречия между имеющимся образом жизни и стереотипом питания, с одной стороны, и выраженными метаболическими изменениями, обусловленными экстремальными условиями внешней среды, с другой [2]. Подтверждением данной теории служат результаты исследований, свидетельствующие о высокой распространённости МС среди пришлого населения северных регионов [2, 3, 12, 16]. Выявленные в ходе проведенных исследований региональные особенности структуры компонентов МС могут быть обусловлены существенными различиями в средовых воздействиях на организм человека [1, 2]. В условиях Крайнего Севера на первый план выходят экстремальные климатометеорологические и гелиогеофизические факторы, предъявляющие организму повышенные требования, что в свою очередь приводит к специфической перестройке метаболизма, выраженному напряжению и более быстрому истощению функциональных резервов адаптивно-приспособительных систем с нарастанием «окислительного стресса», обусловленным процессами гормонально-метаболической адаптации к факторам Севера [1, 14].

Цель работы – изучение влияния северного стажа на частоту метаболического синдрома у мигрантов Крайнего Севера после переезда в новые климатогеографические условия проживания.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 267 пациентов пришлого населения (европеоидов) обоего пола с АГ II–III стадии (по рекомендациям ESH/ESC, 2018) [17], ранее проживавших на Крайнем Севере (г. Норильск, широта: 69°21.21′ с.ш.) и переехавших на постоянное место жительства в Центральную Сибирь (г. Красноярск, широта: 56°1.1034′ с.ш.), медиана возраста – 64,0 [59,0;73,0] года. В соответствии с целями и задачами исследования мигранты были разделены на группы в зависимости от сроков проживания на Крайнем Севере (северный стаж): 1-я – с длительностью проживания от 10 до 19 лет, 2-я – от 20 до 29 лет и 3-я – более 30 лет. Группу сравнения составили 267 пациентов с АГ аналогичного возрастного диапазона – 65,0 [59,0;74,0] лет (p=0,454), постоянно проживающих в г. Красноярске. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Declaration of Helsinki), пересмотр 2013 г. Все пациенты давали письменное информированное согласие.

Для оценки частоты МС были использованы следующие дефиниции: ATP III (2005), IDF (2005), JIS (2009) и ВНОК (2009). Для анализа частоты сочетаний трех, четырех и пяти компонентов МС в исследуемых группах были выбраны критерии ВНОК (2009). Принятые в 2007 г. и скорригированные в 2009 г. критерии МС, по мнению российских экспертов, вполне обоснованы и корректны с учетом их патогенеза, а также особенностей системы здравоохранения [4].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.1. № EXXR202F256520FAN10 («StatSoft», США). Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частоты в двух независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования установлено, что наиболее высокая частота МС среди мигрантов отмечалась по критериям ВНОК – 76,0%, в сравнении с аналогичными показателями по критериям IDF – 58,1 (p=0,001), по ATP III – 59,6 (p=0,001) и JIS – 65,5% (p=0,008) (табл. 1).

Подобные закономерности отмечены и в группе постоянно проживающих в г. Красноярске: по критериям ВНОК – 65,2% в сравнении с IDF – 51,3 (p=0,001), ATP III – 49,8 (p=0,001) и JIS – 58,1% (p=0,091) соответственно. При этом среди мигрантов частота МС по критериям ВНОК (p=0,005) и JIS (p=0,024) была выше в сравнении с жителями г. Красноярска.

Полученные данные о частоте МС сопоставимы с результатами исследования Романовой А.Н. с соавт., где было показано, что среди мужчин и женщин, представителей некоренного населения Якутии с коронарным атеросклерозом частота МС составила от 26,6 до 68,8 % по критериям ATP III и от 61,1 до 96,9 % по критериям ВНОК [12].

Было установлено, что самым частым вариантом МС в обеих группах был трехкомпонентный (рисунок, а). Имелись статистически значимые различия по частоте между 3- и 5- (p=0,001) и 4- и 5- (p=0,009) компонентными вариантами МС среди мигрантов.

При сравнительном анализе среди постоянно проживающих в г. Красноярске значимые различия установлены только между 3- и 5- компонентными (p=0,005) вариантами МС.

Результаты проведенного исследования показали (табл. 2), что среди мигрантов и жителей г. Красноярска наиболее часто встречающейся комбинацией компонентов МС является сочетание абдоминального ожирения (АО), АГ и липидных нарушений, характеризующихся высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой

Таблица 1

Частота метаболического синдрома с учетом различных критериев у обследованных мигрантов и жителей г. Красноярска, абс. число (%)

Дефиниция МС	Мигранты	Красноярск	*p*
1. ВНОК (2009)	203 (76,0)	174 (65,2)	**p=0,005**
2. IDF (2005)	155 (58,1)	137 (51,3)	p=0,118
3. ATP III (2005)	159 (59,6)	133 (49,8)	**p=0,024**
4. JIS (2009)	175 (65,5)	155 (58,1)	p=0,075
p (по столбцам)	$\mathbf{p_{1-2}=0,001}$; $\mathbf{p_{1-3}=0,001}$; $\mathbf{p_{1-4}=0,008}$; $p_{2-3}=0,725$; $p_{2-4}=0,075$; $p_{3-4}=0,153$	$\mathbf{p_{1-2}=0,001}$; $\mathbf{p_{1-3}=0,001}$; $p_{1-4}=0,091$; $p_{2-3}=0,729$; $p_{2-4}=0,118$; $p_{3-4}=0,056$	

плотности (гиперХС ЛПНП), частота которого в этих группах составила среди мигрантов 26%, жителей г. Красноярска – 27%.

Следующим по частоте после варианта МС с вышеперечисленными компонентами среди мигрантов был вариант, состоящий из 4 компонентов: АО, АГ, гиперХС ЛПНП и липидных нарушений, характеризующихся низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) – 16%. Среди жителей г. Красноярска вторым по частоте было сочетание, состоящее также из 4 компонентов – АО, АГ, гиперХС ЛПНП и гипертриглицеридемия (ГТГ) – 16%.

Третьим по частоте в обеих группах было сочетание, состоящее из 5 компонентов – АО, АГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП и ГТГ – 11%. Таким образом, среди обследованных групп наиболее часто встречающимися были сочетания, включающие АО, АГ и нарушения липидного обмена.

Выявлены статистически значимые различия между мигрантами и жителями г. Красноярска по частоте вариантов МС со следующими сочетаниями компонентов: АО, АГ, нарушения углеводного обмена (НУО), ГТГ; АО, АГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП; АО, АГ, НУО, ГТГ, гиперХС ЛПНП и АО, АГ, НУО, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП. Частота остальных сочетаний компонентов МС не превышала 10% во всех исследуемых группах.

Полученные результаты о частоте различных фенотипов МС у мигрантов согласуются с данными проведенных ранее исследований [3, 11, 12, 16]. Согласно результатам упомянутого выше исследования Романовой А.Н. с соавт., наиболее частым фенотипом МС среди некоренного населения Якутии у всех обследованных мужчин и женщин с использованием различных критериев определения МС является сочетание АО с АГ и дислипидемией (ДЛП) (от 31,8 до 75 % у мужчин и от 28 до 81,8 % у женщин) [12]. Согласно данным другого исследования, МС в виде сочетания АО, АГ и дислипидемии у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом среди некоренного населения, постоянно проживающего в Якутии, проявлялся в 70,8% случаев [16].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что наиболее высокая частота МС среди мигрантов и жителей г. Красноярска отмечалась по критериям ВНОК. Самым частым вариантом МС в обеих группах был 3-компонентный. Чаще в обеих группах встречалось сочетание таких компонентов МС, как АО, АГ и дислипидемии.

При сравнительном анализе частоты МС среди мигрантов по различным критериям в зависимости от сроков проживания на Крайнем Севере установлено, что среди лиц, проживших на Крайнем Севере от 20 до 29 лет, изучаемые показатели были выше в сравнении с лицами других стажевых групп по всем дефинициям МС, однако статистически значимые различия были выявлены только при использовании критериев ВНОК (табл. 3) и ATP III, по дефинициям IDF и JIS отмечались лишь тенденции.

Также на уровне тенденций среди лиц, проживших на Крайнем Севере от 10 до 19 лет, частота МС по критериям ВНОК была выше, чем при использовании критериев МС –ATP III, IDF и JIS. В группах мигрантов с большими сроками проживания на Севере, частота МС по критериям ВНОК также была выше, при этом имелись статистически значимые различия в стажевой группе 20-29 лет между частотой МС по критериям ВНОК с IDF, ATP III и JIS, а в третьей стажевой группе – между критериями ВНОК с IDF и ATP III.

В ходе исследования выявлено, что самым частым вариантом МС во всех стажевых групп был 3-компонентный (рисунок, б). Однако статистически значимые различия по частоте были установлены только в третьей стажевой группе между 3- и 5- (p=0,001) и 4- и 5- (p=0,001) компонентными вариантами МС. Также имелись статистически значимые различия по частоте 5-компонентного сочетания между второй и третьей стажевыми группами (p=0,016).

Результаты проведенного исследования показали, что среди мигрантов во всех стажевых группах наиболее часто встречалось сочетание таких компонентов МС, как АО, АГ, гиперХС ЛПНП, частота которого в 1-й группе в целом составила – 29%, во 2-й – 29 и в 3-й группе – 28%. Следующим по частоте после варианта МС с вышеперечисленными компонентами среди мигрантов был вариант МС, состоящий из 4 компонентов: АО, АГ, гиперХС ЛПНП и гипоХС ЛПВП. В 1-й группе частота данной комбинации составила – 24%, во 2-й группе – 12 и в 3-й – 20%. Следует отметить, что во 2-й группе у 12% обследованных было выявлено 5-компонентное сочетание (АО, АГ, НУО, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП) и у 12 – 6-компонентное (АО, АГ, НУО, ГТГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП). Частота остальных сочетаний компонентов МС не превышала 10% во всех исследуемых группах. Выявленные различия не имели статистической значимости.

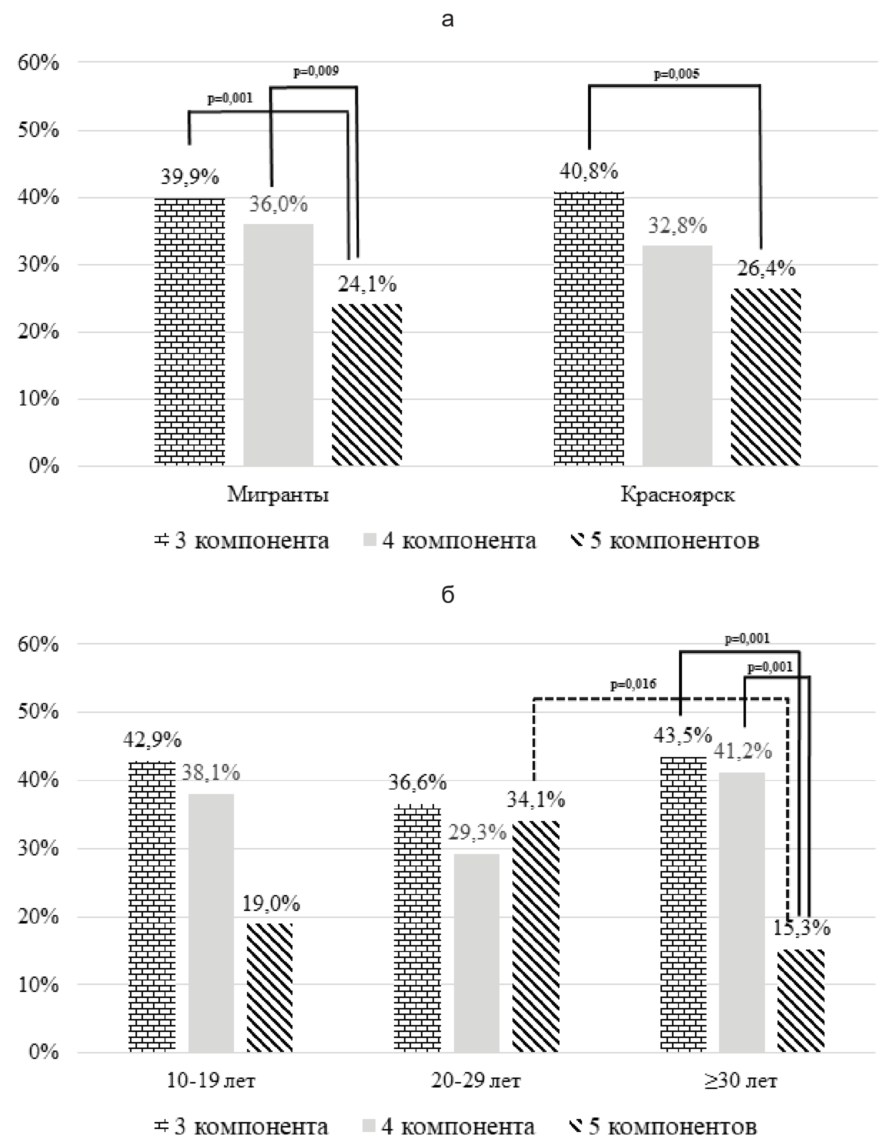
Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что наибольшая частота МС среди мигрантов отмечалась в группе с северным стажем от 20 до 29 лет (от 72,4 до 95,3%), при этом, по

Таблица 2

Частота различных сочетаний компонентов метаболического синдрома по критериям ВНОК (2009) у обследованных мигрантов и жителей г. Красноярска, абс. число (%)

Сочетания компонентов МС	Мигранты	Красноярск	*p*
АО, АГ, НУО	4 (2)	8 (5%)	p=0,147
АО, АГ, ГТГ	12 (6)	10 (6)	p=0,946
АО, АГ, гипоХС ЛПВП	12 (6)	6 (3)	p=0,264
АО, АГ, гиперХС ЛПНП	53 (26)	47 (27)	p=0,506
АО, АГ, НУО, ГТГ	1 (0)	6 (3)	p=**0,034**
АО, АГ, НУО, гипоХС ЛПВП	6 (3)	4 (2)	p=0,692
АО, АГ, НУО, гиперХС ЛПНП	8 (4)	6 (3)	p=0,801
АО, АГ, ГТГ, гипоХС ЛПВП	4 (2)	5 (3)	p=0,567
АО, АГ, ГТГ, гиперХС ЛПНП	21 (10)	28 (16)	p=0,098
АО, АГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	33 (16)	8 (5)	p=**0,001**
АО, АГ, НУО, ГТГ, гипоХС ЛПВП	2 (1)	6 (3)	p=0,098
АО, АГ, НУО, ГТГ, гиперХС ЛПНП	4 (2)	16 (9)	p=**0,002**
АО, АГ, НУО, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	10 (5)	0 (0)	p=**0,003**
АО, АГ, ГТГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	22 (11)	19 (11)	p=0,980
АО, АГ, НУО, ГТГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	11 (5)	5 (3)	p=0,222

Примечание. АО – абдоминальное ожирение; АГ – артериальная гипертония; НУО – нарушения углеводного обмена; ГТГ – гипертриглицеридемия; гипоХС ЛПВП – липидные нарушения, характеризующиеся низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности; гиперХС ЛПНП – липидные нарушения, характеризующиеся высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности.



Частота сочетаний 3, 4 и 5 компонентов метаболического синдрома, по критериям ВНОК (2009): а – у обследованных мигрантов и жителей г. Красноярска, б – у обследованных мигрантов в зависимости от северного стажа

критериям ВНОК, эти показатели были наибольшими – 95,3%. Во всех трех стажевых группах мигрантов 3-компонентная комбинация МС встречалась чаще в сравнении с другими вариантами. Около трети пациентов во всех группах имели сочетание компонентов МС по типу АО, АГ и гиперХС ЛПНП.

По данным Дягилевой В.Б., МС отмечался у 38,67% постоянно проживающих в условиях северного города и у 61,33% – работающих вахтовым методом, при этом установлена взаимосвязь увеличения частоты МС с длительностью проживания в условиях северного города и стажем работы [3]. По мнению Николаева Ю.А. с соавт., при стаже проживания на Крайнем Севере 20-29 лет наступает фаза истощения приспособительных резервов организма, что проявляется в накоплении факторов риска и большей распространенности МС [2].

Следует отметить, что результаты исследований, посвященных вопросам изучения МС у представителей коренного и пришлого населения, проживающего в экстремальных условиях Крайнего Севера и Сибири, актуальны в настоящее время [1, 3, 6, 12, 15, 16, 18]. Однако недостаточная изученность данного вопроса у мигрантов Крайнего Севера, проживающих в новых климатогеографических условиях, препятствует разработке и проведению эффективных лечебно-профилактических мероприятий по снижению риска развития кардиоваскулярных осложнений у данной категории населения. С точки зрения формирования профилактических стратегий и диспансеризации мигрантов Крайнего Севера, имеющих высокий кардиометаболический риск, чрезвычайно важно знать, как будет изменяться профиль кардиоваскулярного риска у этих лиц после переезда, на различных этапах адаптогенеза.

Заключение. Согласно результатам проведенного исследования установлено, что наиболее высокая частота МС среди мигрантов Крайнего Севера и жителей г. Красноярска отмечалась по критериям ВНОК. Самым частым вариантом МС в обеих группах был 3-компонентный. Чаще в обеих группах встречалось сочетание таких компонентов МС, как АО, АГ и гиперХС ЛПНП, частота которого в этих группах в целом составила среди мигрантов – 26%, а жителей г. Красноярска – 27%.

Наибольшая частота МС среди мигрантов отмечалась в группе со сроками проживания на Крайнем Севере от 20 до 29 лет (от 72,4 до 95,3%), при этом, по критериям ВНОК, эти показатели были наибольшими – 95,3%. Во всех трех стажевых группах мигрантов трехкомпонентная комбинация МС встречалась чаще по сравнению с другими комбинациями. Около трети пациентов во всех группах имели сочетание компонентов МС по типу АО, АГ, гиперХС ЛПНП.

Литература

1. Даренская М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири / Даренская М.А. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2014; 2(96): 97-103.

Darenskaya M.A. Features of metabolic reactions in the indigenous and newcomer population of the North and Siberia. Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian // Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2014; 2(96): 97-103.

2. Динамика распространенности дислипидемий у трудящихся Западно-Якутского промышленного района / Ю.А. Николаев, В. Г. Селятицкая, И. М. Митрофанов [и др.] // Атеросклероз. - 2012; 8(1): 21-26.

Dynamics of the prevalence of dyslipidemia among workers of the West Yakutsk industrial region / Yu. A. Nikolaev, V.G. Selyatitskaya, I. M. Mitrofanov [et al.] // Atherosclerosis. - 2012; 8(1): 21-26.

3. Дягилева В.Б. Особенности метаболического синдрома в различных возрастных и профессиональных группах у лиц, проживающих в условиях северного города / Дягилева В.Б. // Академич. журнал Западной Сибири. - 2013; 9(3): 83-84.

Diaghileva V.B. Features of metabolic syndrome in different age and occupational groups in people living in a northern city // Academic journal of Western Siberia. - 2013; 9(3): 83-84.

4. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика, ле-

чение / Н.М. Ахмеджанов, С.А. Бутрова, И.И. Дедов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010; 6(4): С. 5-12.

Consensus of Russian experts on the problem of metabolic syndrome in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, treatment / N. M. Akhmedzhanov, S. A. Butrova, I. I. Dedov [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. - 2010; 6(4): 5-12.

5. Метаболический синдром – нерешённая проблема медицины и современного общества / О.М. Урясьев, Д.Ю. Горбунова, О.Н. Щербакова, А.А. Пыко // Вестник Смоленской гос. медицин. академии. - 2017; 16(1): 160-164.

Metabolic syndrome - an unsolved problem of medicine and modern society / O.M. Uryasiev, D. Yu. Gorbunova, O.N. Shcherbakova, A.A. Pyko // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. - 2017; 16(1): 160-164.

6. Метаболический синдром у жителей Сибири / И.И. Хамнагадаев, Л.С. Поликарпов, Р.А. Яскевич [и др.] // Врач скорой помощи. - 2011; 3: 65-68.

Metabolic syndrome among residents of Siberia / I.I. Khamnagadaev, L.S. Polikarpov, R.A. Yaskevich [et al.] // Emergency doctor. - 2011; 3: 65-68.

7. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири / Г.И. Симонова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар [и др.] // Российский кардиологич. журнал. - 2020; 25(6): 86-94.

Metabolic syndrome, the risk of general and cardiovascular mortality according to a fourteen-year prospective cohort study in Siberia / G.I. Simonova, S.V. Mustafina, O.D. Rymar [et al.]. Russian journal of cardiology. - 2020; 25(6): 86-94. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3821

8. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018; 14(5): 757-764.

Metabolic syndrome: history of development, main diagnostic criteria / Yu.N. Belenkov, E.V. Privalova, V.Yu. Kaplunova [et al.] // Rational pharmacotherapy in cardiology. - 2018; 14(5): 757-764. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764

9. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, Р.Р. Руф, С.А. Шальнова // Российский кардиологич. журнал. - 2020; 25(6): 55-60.

The prevalence of metabolic syndrome in the population of the Krasnoyarsk Territory and the peculiarities of its association with hyperuricemia / Yu.I. Grinstein, V.V. Shabalin, R.R. Ruf, S.A Shalnova // Russian journal of cardiology. - 2020; 25(6): 55-60. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3852

10. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева [и др.] // Там же. - 2012; 17(2): 55-62.

The prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation / O.P. Rotar, R.A. Libis, E.N. Isaeva [et al.] // Ibid. - 2012; 17(2): 55-62.

11. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет / М.И. Воевода, Н.А. Ковалькова, Ю.И. Рагино [и др.] // Терапевтич. архив. - 2016; 88(10): 51-56.

The prevalence of metabolic syndrome among residents of Novosibirsk aged 25 to 45 years / M.I. Voevoda, N.A. Kovalkova, Y.I. Ragino [et al.] // Therapeutic archive. - 2016; 88(10): 51-56. https://doi.org/10.17116/terarkh2016881051-56

12. Романова А.Н. Метаболический синдром и коронарный атеросклероз у жителей Якутии / Романова А.Н., Воевода М.И., Гольдерова А.С. // Бюл. Сибирского отделения РАМН. - 2011; 31(5): 90-99.

Romanova A.N., Voevoda M.I., Golderova A.S. Metabolic syndrome and coronary atherosclerosis in residents of Yakutia // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2011; 31(5): 90-99.

13. Романова А.Н. Генетические маркеры метаболического синдрома и коронарного атеросклероза у жителей Якутии / Романова А.Н., Воевода М.И., Максимов В.Н. // Российский кардиологич. журнал. - 2017; 22(10): 66-75.

Romanova A.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Genetic markers of metabolic syndrome and coronary atherosclerosis in residents of Yakutia // Russian journal of cardiology. - 2017; 22(10): 66-75. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-66-75

14. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах: обзор литературы / В.В. Хаснулин, М.И. Воевода, П.В. Хаснулин, О.Г. Артамонова // Экология человека. - 2016; 3: 43-51.

Modern view of the problem of arterial hypertension in the circumpolar and arctic regions. Literature review / V.V. Khasnulin, M.I. Voevoda, P.V. Khasnulin, O.G. Artamonova // Human ecology. 2016; 3: 43-51. https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-3-43-51

15. Софронова С.И. Артериальная гипертония и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии / Софронова С.И. // Там же. - 2018; 1: 14-16.

Sofronova S.I. Arterial hypertension and metabolic syndrome among the indigenous peoples of the North in Yakutia // Ibid. - 2018; 1: 14-16. https://doi.org/10.25789/YMJ.2018.61.03

16. Частота метаболического синдрома и его клинических вариантов у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом в Якутии / А.Н. Романова, А.С. Гольдерова, М.И. Воевода, Е.А. Алексеева // Якутский медицинский журнал. - 2011; 2(34): 16-19.

The frequency of metabolic syndrome and its clinical variants in patients with verified coronary atherosclerosis in Yakutia / A.N. Romanova, A.S. Golderova, M.I. Voevoda, E.A. Alekseeva // Yakut medical journal. - 2011; 2(34): 16-19.

17. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) /B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Eur. Heart J. - 2018; 39(33) 3021-3104. https://doi.org/10.1714/3026.30245

18. Metabolic syndrome in indigenous minorities of the north of Yakutia / S.I. Sofronova, A.N. Romanova, V.M. Nikolaev [et al.] // International Journal of Biomedicine. - 2018; 8(3): 232-234. https://doi.org/10.21103/Article8(3)_OA13

19. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // Curr Hypertens Rep. -2018; 20(2): 12. https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Д.В. Дмитренко, С.Н. Зобова, Т.Г. Рукша, Т.И. Прусова, А.А. Усольцева

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.22

УДК [612.82:577.17:611.81]-092.9

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОСТЕРОИДОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (Часть 2)

Нейростероиды, или нейроактивные стероиды, – это класс эндогенных соединений, синтезирующихся в нервной ткани и или способных оказывать модулирующее влияние на функциональную активность головного мозга, в том числе это стероиды, образующиеся в надпочечниках и гонадах, проникающие через гематоэнцефалический барьер и оказывающие влияние на функционирование центральной нервной системы в норме и при патологии. Вторая часть обзора посвящена многообразию особенностей секреции, механизмов действия и описанию мишеней для воздействия четырех нейростероидов на различных этапах онтогенеза крыс: прогестерона, аллопрегнанолона, дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата.

Ключевые слова: нейростероиды, нейротрансмиттеры, нейрональная пластичность, прогестерон, PROG, аллопрегнанолон, ALLO, дегидроэпиандростерон, DHEA, дегидроэпиандростерона сульфат, DHEAS, отделы центральной нервной системы, онтогенез.

Neurosteroids (or neuroactive steroids) are a class of endogenous compounds which are synthesized in nervous tissue or\and able to modulate the brain functional activity, the class also includes steroids from gonads or adrenals, which are capable of migrating through the blood brain barrier to achieve their biological targets. The second part of the review is focused on describing multiply features of synthesis, functioning of such neurosteroids as progesterone, allopregnanolone, dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as well as their targets, synthesized analogs.

Keywords: neurosteroids, neurotransmitters, neuronal plasticity, progesterone, PROG, allopregnanolone, ALLO, dehydroepiandrosterone, DHEA, dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS, regions of central nervous system, ontogenesis.

Принятые сокращения: ALLO – аллопрегнанолон; DHEA, DHEAS – дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерона сульфат; PROG – прогестерон; P450scc - cholesterol side-chain cleavage enzyme, фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина; P450c17 - 17-альфа-гидроксилаза; ST – сульфотрансфераза; ПКА – протеинкиназа А; AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; BDNF – brain derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор дериватов головного мозга; $GABA_A$ – рецептор γ-аминомасляной кислоты типа А; 3βHSD – 3β гидроксистероидденигидрогеназа; NGF – фактор роста нервов; NMDA – N-метил-D-аспартат; PREG, PREGS – прегненолон, прегненолона сульфат; 5-HT-рецепторы - мембранные рецепторы 5-гидрокситриптамина (5-HT) или серотонина; mIPSCs – miniature inhibitory postsynaptic currents, минимальные ингибирующие постсинаптические ионные токи; TSPO - translocator protein, транслокационный белок; LTP - long-term potentiation, долговременная потенциация, MPA - medroxyprogesterone acetate, медпрогестерона ацетат; PXR - pregnane X receptor, ядерный прегнан-X-рецептор; MAP-2 - microtubule-associated protein 2, белок, ассоциированный с микротрубочками цитоскелета 2.

Прогестерон

Прогестерон образуется из прегненолона с помощью фермента3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3βHSD) [20]. Наибольший уровень прегненолона и прогестерона в ткани гиппокампа отмечается при рождении, а затем происходит его прогрессивный спад. Максимальная активность фермента наблюдается в эпендимоцитах желудочков мозга и клетках Пуркинье мозжечка (0,717+\-0,37 у.е. и 0,400+\-0,06 у.е. соответственно), что сопоставимо с активностью фермента в клетках периферических эндокринных желез (пучковая зона надпочечников, клетки Лейдига семенников) [1]. Прогестерон и 5α-дигидропрогестерон опосредуют свои эффекты через ядерный рецептор прогестерона, в то время как у 3α-гидрокси-4-прегнен-20-она и аллопрегненолона данные эффекты отсутствуют. Для 5α-дигидропрогестерона и аллопрегненолона отмечено отсутствующее у прогестерона взаимодействие с $GABA_A$ рецепторами [7,15], т. е. наличие в клетках 5α-редуктазы и3α-гидроксистероиддегидрогеназы может обусловливать образование дополнительных нейромодуляторов. Вместе с тем существуют данные, что в ненасыщенных концентрациях прогестерон и андростерон взаимодействуют с глициновыми и $GABA_A$ рецепторами, активируя ионный транспорт [29].

Влияние на процессы миелинизации

Прогестерон синтезируется шванновскими клетками и оказывает влияние на процессы миелинизации в периферической нервной системе, более того, локально синтезируемый прогестерон стимулирует миелинизацию после холодового повреждения. Данный эффект опосредуется через взаимодействие с ядерным рецептором и реже через образование нейроактивных метаболитов. Показано, что под действием прогестерона происходит усиление экспрессии основного белка миелина, повышение скорости синтеза миелина и сокращение времени, необходимого для инициации синтетических процессов [8]. Прогестерон повышает уровень экспрессии мРНК миелинспецифических белков, в том числе протеина 0 (P0), периферического белка миелина 22 (PMP-22) [23], транскрипционного фактора Krox-20, регулирующего миелинизацию в периферической нервной системе [8]. При совместном культивировании шванновских клеток и нейронов прогестерон дозозависимо увеличивает

ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ: **ДМИТРЕНКО Диана Викторовна** – д.м.н., зав. кафедрой, mart2802@yandex.ru, ORCID:0000-0003-4639-6365, **ЗОБОВА Светлана Николаевна** – к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0003-2748-3164, **РУКША Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0001-8142-4283, **ПРУСОВА Татьяна Игоревна** – студентка, лаборант, ORCID: 0000-0001-8844-0622, **УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна** – клинич. ординатор, лаборант, ORCID:0000-0002-9678-6719.

скорость образования миелина, в ходе которого повышается уровень экспрессии P450scc и 3βHSD. Таким образом, прогестерон напрямую регулирует процесс образования миелина в шванновских клетках и опосредованно - через активацию ядерных рецепторов и стимуляцию транскрипции в нейронах, что подтверждается устранением нейрональных эффектов при блокаде рецепторов прогестерона антагонистом RU-486. Усиление процессов миелинизации под влиянием прогестерона происходит и в центральной нервной системе [11].

Участие в процессах дифференцировки олигодендроцитов

Одним из эффектов прогестерона является влияние на процессы дифференцировки олигодендроцитов. Уровень экспрессии ферментов, необходимых для синтеза прогестерона и его метаболитов, различен в олигодендроцитах и их предшественниках, что позволяет предположить участие данных нейростероидов в регуляции пролиферации прогениторов и их терминальной дифференцировке [10]. Пре-прогениторы активно синтезируют прогестерон из прегненолона, обладая наивысшими концентрациями 3βHSD и 3αHSD. Зрелые олигодендроциты характеризуются высоким уровнем экспрессии 5α-редуктазы, но не способны образовывать прогестерон вследствие прекращения экспрессии 3βHSD [22].

Влияние прогестерона на функциональную активность мотонейронов спинного мозга

Прогестерон участвует в восстановлении функции мотонейронов спинного мозга [25]. В ткани поврежденного спинного мозга (но не в плазме) происходит увеличение концентрации прегненолона и прогестерона без сопутствующего усиления экспрессии P450scc и 3βHSD, что позволяет предположить индукцию локального нейростероидогенеза [17]. В повреждённых мотонейронах прогестерон стимулирует экспрессию мРНК ацетилхолинтрансферазы, Na,K-АТФазы, GAP-43, увеличивает образование основного белка миелина, пролиферацию предшественников олигодендроцитов [24]. Тем не менее существует другая точка зрения, согласно которой классические ядерные рецепторы прогестерона не могут играть роль в медиации восстановительных эффектов, поскольку транскрипционно неактивный лиганд прогестеронового рецептора – энантиомер прогестерона – вызывает такое же благоприятное влияние при моделировании повреждения спинного мозга у животных [29]. Метаболит прогестерона аллопрегнанолон также может вносить позитивный вклад, поскольку и 5α-редуктаза, и 3αHSD присутствуют в клетках спинного мозга. Ряд эффектов прогестерона может быть опосредован через стимуляцию факторов роста, таких как BDNF – нейротрофический фактор дериватов головного мозга [6]. Лечение прогестероном в течение 3 дней не изменяет уровень экспрессии мРНК BDNF в мотонейронах спинного мозга контрольных животных, тогда как в нейронах задних рогов повреждённого спинного мозга количество мРНК и белка существенно увеличивается [24]. Тем не менее прогестерон повышает в мотонейронах нормальных животных иммунное связывание BDNF, предположительно вследствие стимуляции синтеза BDNF в ненейрональных клетках.

Мозжечок как мишень для действия прогестерона

Прогестерон стимулирует развитие мозжечка [27]. Клетки Пуркинье экспрессируют P450scc, 3βHSD, 5α-редуктазу и 3αHSD, в них синтезируются прегненолон, прегненолона сульфат, прогестерон и аллопрегнанолон [13]. Нейроны Пуркинье продуцируют прогестерон и аллопрегнанолон в неонатальном периоде, когда уровень экспрессии и ферментативная активность 3βHSD повышены, период дифференцировки мозжечка совпадает по времени с интенсификацией нейростероидогенеза [22]. В культивируемых церебеллярных срезах новорождённых крысят, а также у крыс in vivo отмечено влияние прогестерона на процессы дифференцировки нейронов Пуркинье, проявляющееся стимуляцией роста дендритов и формирования дендритных шипиков, регуляцией плотности распределения синапсов [25] (табл. 1). Данные эффекты могут быть опосредованы классическим ядерным рецептором, PGRMC1, недифференцированными рецепторами или метаболитами прогестерона.

Аллопрегнанолон

Аллопрегналон при взаимодействии с $GABA_A$-рецепторами вызывает и тоническую, и фазовую генерацию тормозных токов, что имеет как нейропротективное, так и связанное с ним противосудорожное действие [14]. В то же время другой нейростероид, прегнанолона сульфат, как антагонист $GABA_A$-рецепторов имеет противоположное влияние и может, при нарушении баланса между эффектами прегнанолона сульфата и аллопрегнанолона, вызвать судороги [19, 27].

Поведенческие и электрофизиологические эффекты ALLO и аналогичных по структуре соединений специфичны для $GABA_A$-рецепторов: данные вещества не взаимодействуют или оказывают слабое влияние на глициновые, AMPA, NMDA и 5-HT_3 рецепторы [18]. В преоптической зоне гипоталамуса ALLO дозозависимым образом увеличивает частоту mIPSCs, по-видимому вследствие стимуляции спонтанного высвобождения GABA. Показано, что данный эффект жёстко детерминируется экстрацеллюлярной концентрацией ионов Cl^-, т.е. в его основе лежит первичная активация пресинаптических $GABA_A$-рецепторов с последующим увеличением проницаемости пресинатической мембраны для ионов хлора [30]. На модели животных показано, что усиление экспрессии 3α,5α-THP (аллопрегнанолон) и 3α,5α-THDOC (аллотетрагидродезоксикортикостерон) при стрессе может служить в качестве гомеостатического механизма, нормализующего функциональную активность GABA-эргической системы и системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Вместе с тем установлено, что несмотря на адаптивный характер стимуляции нейростероидогенеза в ответ на стрессорные факторы, концентрация и действие нейростероидов в головном мозге и плазме при хроническом стрессе носят изменённый характер, в частности ALLO может обусловливать нейротоксичность в условиях хронического стресса. Это приводит к нарушению механизма длительной потенциации (LTP), что в свою очередь проявляется нарушением памяти, сначала кратковременной, а затем и долговременной. Морфологически это выражается в снижении массы гиппокампа [5]. Также ALLO в постоянно высоких концентрациях способен повышать количество растворимого Aβ-амилоида в синаптической щели. Этот подтип амилоида является предиктором тяжести болезни Альцгеймера.

Если же воздействие высоких концентраций ALLO кратковременно и сопровождается значительными перерывами, ALLO вызывает дифференцировку унипотентных клетокпредшественниц в зубчатой борозде гиппокампа, а значит, стимулирует восстановление нервной ткани. В этих клетках GABA, как и в ходе эмбрионального развития, является возбуждающим медиатором из-за сравнительно большого содержания хлора в клетках-предшественницах [16].

В нейронах префронтальной коры (табл. 2) ALLO не оказывает влияние на процессы спонтанной секреции глутамата, но существенно ингибирует высвобождение медиатора, индуцированное деполяризующими агентами и электрическими стимулами [3]. В основе данного эффекта лежит инактивация Ca^{2+} каналов L, N, R, и Р-типа путём образования с внеклеточным Ca^{2+} хелатного комплекса, ингибирования белков-ферментов везикулярного транспорта, блока сигнальных каскадов, включающих кальмодулин, аденилатциклазу, ПКА. В эксперименте ингибирующий эффект ALLO на высвобождение глутамата снижал скорость гибели нейронов при кислородно-глюкозной депривации и гибели нейронов, индуцированной H_2O_2 [14]. В физиологических условиях данное свойство ALLO может обусловливать его нейропротективные эффекты, включая анальгезирующий, анксиолитический и антидепрессивный.

Установлено, что в коре больших полушарий головного мозга ALLO усиливает спонтанную секрецию норэпинефрина, при этом данный эффект зависит от стадии менструального цикла. Интересно, что активирующее влияние наиболее выражено во время эструса и в стадию I диэструса, уменьшаясь в стадию II диэструса, проэструс, а также спустя 7 дней после овариэктомии. Во время эструса ALLO потенцирует и K^+-стимулированную секрецию норэпинефрина, вероятно, через посредство α2-норадренэргических рецепторов. Поскольку данный нейротрансмиттер участвует в модуляции возбудимости кортикальных нейронов, стимуляция секреции норэпинефрина под влиянием ALLO способна как повышать возбудимость, так и детерминировать обусловленные полом и стадией менструального цикла особенности модуляции [26, 30].

Ещё одним медиатором, чья секреция подвержена регуляторным влияниям ALLO, является допамин. На модели стриальных срезов, выделенных от крыс во время эструса, продемонстрировано усиление NMDA-стимулированной секреции допамина. Показано, что овариэтомия устраняет, а подкожное введение комбинации эндогенных эстрогена и прогестерона восстанавливает указанный эффект. В экспериментах in vivo во время эструса ALLO вызывает выраженное угнетение спонтанной секреции допамина, но усиливает этот процесс у животных с овариэктомией, находящихся на заместительной терапии эстрогеном и про-

Таблица 1

Спектр основных эффектов прогестерона (PROG) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	NMDA-стимулирован. высвобождение норэпинефрина (о)	-	NMDA-рецепторы	Увеличение интенсивности психич. процессов и физич. активности
Префронтальная кора	1. Спонтанное высвобождение глутамата (о) 2. 5-НТ стимулирован. высвобождение глутамата (о) 3. Допамин-стимулирован. высвобождение глутамата (-)	-	Sigma-1 (-) Sigma-1/D1 синергизм (-)	Влияние на когнитивную функцию, участие в патогенезе нейропсихиатрич. заболеваний
Гипоталамус	Высвобождение серотонина (-)	Вентромедиальные ядра	5-НТ рецепторы	Устранение серотонинэргич. тонического ингибирования, (+) lordosis behavior (выгибание спины у млекопитающих во время эструса)
	Высвобождение серотонина (о/+)	Преоптическая зона		Блокада LG surge (пик концентрациилютропина, стимулирующий овуляцию)
Мозжечок	Рост дендритов (+), формирование дендритных шипиков (+), синаптогенез (+)	Нейроны Пуркинье	Ядерный рецептор прогестерона PGRMC1	Формирование коры мозжечка в неонатальном периоде, дифференцировка нейронов Пуркинье
Спинной мозг	Экспрессия: 1) основного белка миелина (+), протеина 0 (Р0) (+) 2) периферич. белка миелина 22 (PMP-22) (+) 3) транскрипцион. фактора Krox-20 (+)	Шванновские клетки	Эффект опосредован метаболитами PROG	Усиление процессов миелинизации, регенерация после повреждения
	Экспрессии ядерных рецепторов прогестерона (+)	Нейроны дорзальных корешковых ганглиев	Ядерный рецептор PROG	
	Экспрессия ацетилхолин-трансферазы, Na, K-АТФазы, GAP-43, основного белка миелина, BDNF	Мотонейроны	Метаболиты, PGRMC1, ядерный рецептор PROG (?)	Восстановление функций повреждённых мотонейронов

Таблица 2

Спектр основных эффектов аллопрегнанолона (ALLO) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	К+-стимулирован. высвобождение γ-аминомасляной кислоты (-)	-	Ca2+-каналы L-типа	Антипсихотический эффект
	1. Спонтан. высвобождение ацетилхолина (-) 2. Стресс-индуцирован. высвобождение ацетилхолина	Внутрижелудочковая инъекция	-	Модуляция памяти, стресс-реакций
Префронтальная кора	1.Спонтан. высвобождение глутамата (о) К+-стимулирован. высвобождение глутамата (-) 2.Спонтан. высвобождение ацетилхолина (-) 3.Спонтан. высвобождение допамина (-)	-	-	Модуляция когнитивных процессов, изменение эмоционального статуса во время менструального цикла, беременности, менопаузы
Фронтальная кора	1. Спонтан. высвобождение норэпинефрина: эструс, диэструс I (+); диэструс II и проэструс (о) 2. К+-стимулирован. высвобождение норэпинефрина: эструс (+)	-	α2 - норадренэргические рецепторы (+)	Регуляция возбудимости кортикальных нейронов, детерминирование половых различий в модуляции корковых функций
Стриатум	1.Стимулирован. высвобождение глутамата (о) 2.Спонтан. высвобождение ацетилхолина (-)	-	-	-
	1. Спонтан. высвобождение допамина: эструс (-) 2. NMDA-стимулирован. высвобождение допамина: эструс (+); диэструс (о)	*In vivo* Срезы стриатума	-	Модуляция сенсомоторных процессов
Гипоталамус	1. Спонтан. высвобождение γ-аминомасляной кислоты (+) 2. К+-стимулирован. высвобождение γ-амино-масляной кислоты (о)	Преоптическая зона	Первичная активация пресинаптич. $GABA_A$ рецепторов, Na+-K+-Cl- котранспортер, внеклеточный Ca2+	GABA-эргическая регуляция секреции гонадотропин-релизинг факторов, продуцируемых нейронами медиальной преоптич. зоны
	Спонтан. высвобождение допамина (-)	Вентромедиальные ядра	-	Ингибирование высвобождения лютеинизирующего гормона, редуцирование репродуктивной активности

гестероном [12]. Вероятно, стимуляция NMDA-индуцированной секреции допамина играет роль в регуляции сенсомоторных функций, а возможно, формирует половые и циклические отличия.

Микродиализ ALLO непосредственно в nucleus accumbens свободно передвигающихся крыс продемонстрировал неоднозначное влияние нейростероида на секрецию допамина. Так, отмечены как активация, так и угнетение спонтанной секреции нейротрансмиттера, повышение секреции, стимулированной морфином, и подавление стресс-индуцированного высвобождения допамина. Поскольку nucleus accumbens играет важную роль в формировании настроения и мотивации, ALLO может модулировать эти процессы, а также влиять на развитие наркотической зависимости, абстинентного и депрессивного синдромов, постулируя, что одним из нейробиологических субстратов депрессии является уменьшение допаминэргической трансмиссии в нейронах nucleus accumbens [30].

Установлено, что в нейронах префронтальной коры, ответственных за модуляцию эмоционального статуса, ALLO дозозависимо ингибирует спонтанную секрецию допамина (табл. 2). Поскольку кортикальная концентрация

Таблица 3

Спектр основных эффектов дегидроэпиандростерона (DHEA) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	Продукция NO в ответ на стимуляцию NMDA-рецепторов (-)		Sigma-1 (+)	Защита от глутаматной, AMPA и каинатной эксайтотоксичности, регуляция процессов синаптогенеза
Префронтальная кора	Элонгация аксонов, в значительно меньшей степени дендритов (+)	-	NMDA-рецепторы (+)	-
Передний мозг	1. Спонтан. высвобождение глутамата (+) 2. К+-стимулирован. высвобождение глутамата (о) 3. Спонтан. высвобождение глутамата (+) 4. К+-стимулирован. высвобождение глутамата (+) 5. Спонтан. высвобождение глутамата (-)	Синаптосомы Крысы в возрасте 12 мес. Крысы старше 12 мес.		Усиление физиологич. тонической глутаматэргич. импульсации, регулирующей пластические процессы

Таблица 4

Спектр основных эффектов дегидроэпиандростерона сульфата (DHEAS) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	1. Усиливает процессы формирования дендритов 2. Спонтан. высвобождение глутамата (+) 3. Спонтан. высвобождение ацетилхолина (+) 4. Спонтан. высвобождение норэпинефрина (о) 5. К+-стимулирован. (о), в присутствии D2-антагонистов (+) 6. NMDA-стимулирован. (+)	В наномолярных концентрациях Микродиализ *in vivo* Срезы гиппо-кампа	Sigma-1(+) Са2+-каналы L, N-типов Sigma-1(+)	Улучшение обучаемости, памяти
Префронтальная	Спонтан. высвобождение глутамата (+)		D1-рецепторы (+) Sigma-1 (+)	Обеспечение когнитивных процессов

ALLO при ряде психических заболеваний, беременности, менопаузе, в ходе менструального цикла подвержена существенным колебаниям, можно предполагать, что обусловленное ALLO изменение допаминэргической трансмиссии вносит определённый вклад в формирование эмоций при указанных состояниях. Также доказано, что лечение флуоксетином у пациентов с депрессией и паническими расстройствами стабилизирует уровень нейростероидов в ЦНС [2].

Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат

Концентрация DHEA и DHEAS динамически меняется по ходу индивидуального развития организма человека [12]. Сразу после рождения она резко падает в связи с инволюцией фетальной зоны коры надпочечников и остается на стабильном минимальном уровне до 7-8 лет. В этом возрасте начинается адренархе, процесс, идущий параллельно собственно половому созреванию, обусловленный созреванием коры надпочечников и повышенным синтезом в ней DHEA и DHEAS. Концентрация данных нейростероидов продолжает увеличиваться до 20-25 лет, затем начинается её медленный спад, и в возрасте старше 60 лет уровень концентрации DHEA и DHEAS едва достигает 20-30% от их концентрации в 20-летнем возрасте. Такие изменения напрямую связаны с функциями этих нейростероидов, которые жизненно необходимы в детском, подростковом и взрослом возрасте: DHEA и DHEAS стимулируют развитие коры головного мозга [4], обусловливают нейрональную пластичность, а значит и адаптацию к меняющимся условиям внешней среды, через влияние на миндалевидное тело снижают уровень страха и тревожности, который естественным образом повышается в связи с обилием новых впечатлений и опыта, участвуют в обеспечении гиппокампальных механизмов памяти и обучения путём влияния на процессы синаптогенеза (табл. 3-4), несут защитную функцию: снижают способность комплекса ГКС-рецептор проникать в ядро и изменять уровень транскрипции стресс-факторов в клетке, снижают ГКС-опосредованное избыточное выделение глутамата из нейронов, то есть снижают нейротоксичность, связанную с избытком глутамата, защищают гиппокампальные нейроны от AMPA и каинатной эксайтотоксичности, путём угнетения NO-продукции, стимулированной увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} вследствие активации NMDA-рецептора, обуславливают развитие половых поведенческих стереотипов до полового созревания, тормозят активацию микроглии при повреждении головного мозга, снижая активность апоптоза и синтеза провоспалительных цитокинов [9], являются агонистами сигма-рецепторами, которые регулируют Ca^{2+}, Cl^{-}, $K^{+,}$ NMDA-R-опосредованные ионные токи, высвобождение нейротрансмиттеров, транспорт липидов в нейроны, передачу сигнала нейротрофического фактора головного мозга, миелинизацию, нейроно- и синаптогенез [3], В синаптосомах переднего мозга на ранних этапах внеутробного онтогенеза как in vivo, так и in vitro DHEA стимулирует базальную секрецию глутамата и не оказывает влияния на K^{+}-стимулированное высвобождение медиатора, Поскольку глутаматэргическая трансмиссия переднего мозга обеспечивает пластические процессы, необходимые для обучения и памяти, можно предположить, что DHEA повышает базальный уровень тонической импульсации коры переднего мозга, что подтверждается улучшением показателей теста избегания у крыс.

Показано, что в наномолярных концентрациях DHEA способствует элонгации т-иммунопозитивных отростков (аксонов) и в значительно меньшей степени стимулирует рост MAP-2 иммуноспецифических дендритов. DHEAS, напротив, в низких наномолярных концентрациях усиливает процессы формирования дендритов, не влияя на длину аксона. В эмбриональных кортикальных нейронах DHEA дозозависимым образом повышает поступление в клетки кальция, по-видимому, через взаимодействие с NMDA рецепторами (табл. 3), поскольку данный эффект блокируется антагонистами MK801 и D-AP5, что может быть одним из механизмов, лежащих в основе регуляции роста аксонов. Вместе с тем неизвестно, ограничиваются ли подобные эффекты периодом внутриутробного развития или сохраняются у взрослых животных [21]. Усиление спонтанного рилизинга глутамата (табл. 4) под влиянием DHEAS отмечено и в нейронах гиппокампа, где этот эффект целиком опосредован активацией sigma-1 рецепторов [28]. DHEAS может выступать в качестве депо DHEA [23]. В гиппокампальных нейронах наркотизированных крыс микродиализ DHEAS стимулирует спонтанную секрецию ацетилхолина, аналогичный эффект наблюдается при увеличении плазматической концентрации DHEAS, обусловленном ингибированием сульфатазной активности. В гиппокампе холинэргическая трансмиссия обеспечивает функциональные изменения, лежащие в основе запоминания, поэтому усиление спонтанного высвобождения ацетилхолина может быть одним из важных механизмов, обусловливающих улучшение памяти при действии DHEAS [30].

Заключение. Спектр нейроактивных стероидов специфичен для различных отделов ЦНС, нейронов и глиальных клеток, и подвержен изменениям в ходе онтогенетического развития. Общая тенденция заключается в интенсификации стероидогенеза в пре- и неонатальном периодах, когда эти вещества осуществляют регуляцию формирования коры мозжечка, элонгации отростков, миелинизации, синаптогенеза и т.п. У взрослых особей происходит уменьшение вплоть до полного прекращения экспрессии ряда ферментов стероидогенеза. Вместе с тем нейростероиды продолжают оказывать влияние на обучение и память, эмоциональный статус, мотивацию, когнитивные и моторные функции индивида. Усиление стероидогенеза наблюдается при ряде физиологических и патофизиологических состояний, таких как холодовое и ишемическое повреждение, стресс.

Литература

1. Рыжавский Б.Я. Сравнительная оценка стероидогенной активности клеток мозга, продуцирующих стероиды, и клеток эндокринных желез / Рыжавский Б.Я., Демидова О.В., Литвинцева Е.М. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015; 4: 72-75.

Ryzhavskii BY, Demidova OV, Litvintseva EM. Comparative assessment of steroidogenic activity of the brain cells, producing steroids, and the cells of endocrine glands. // Dalnevostochny medicinscky zhurnal. - 2015; 4; P. 72-75.

2. Стеняева Н.Н. Половые стероиды и функции головного мозга / Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Григорьев В.Ю. // Гинекология. 2017; 19 (2): 9-14.

Stenyaeva NN, Chritinin DF, Grigoriev VY, Kusemin AA. Sexual steroids and functions of the brain. Gynecologia. - 2017; 19(2); P. 9–14.

3. Alexaki VI, Fodelianaki G, Neuwirth A. DHEA inhibits acute microglia-mediated inflammation through activation of the TrkA-Akt1/2-CREB-Jmjd3 pathway. Molecular Psychiatry. - 2018; 23(6); P. 1410-20.

4. Barreto-Cordero LM, Rios-Carrillo J, Roldan-Roldan G. Cyclic changes and actions of progesterone and allopregnanolone on cognition and hippocampal basal (stratum oriens) dendritic spines of female rats, Behavioral Brain Research. 2020 (February); Vol. 379. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112355

5. Bengtsson SK, Johansson M, Backstrom T. Long-term continuous allopregnanolone elevation causes memory decline and hippocampus shrinkage, in female wildtype mice. Hormones and Behavior. 2016; (78): 160–167.

6. Bengtssona SKS, Bäckströma T, Brintonb R. GABA-A receptor modulating steroids in acute and chronic stress; relevance for cognition and dementia? Neurobiology of Stress. 2019 (December); DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100206

7. Chang Y, Hsieh HL, Huang SK. Neurosteroid allopregnanolone inhibits glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals. Synapse. 2019 (March); 73(3).

8. Chan JR, Phillips LJ, Glaser M. Glucocorticoids and progestins signal the initiation and enhance the rate of myelin formation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998; 95: 10459-10464.

9. Dor BR, Marx CE, Shampine LG. DHEA metabolism to the neurosteroid androsterone: a possible mechanism of DHEA's antidepressant action. Psychopharmacology (Berlin). 2015; 232(18): 3375-83.

10. Gago N, El-Etr M, Sananes N. 3-alpha,5-alpha-Tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) and gamma-aminobutyric acid: autocrine/paracrine interactions in the control of neonatal PSA-NCAM+ progenitor proliferation. The Journal of Neuroscience Research. 2004; 78: 770-783.

11. Ghoumari AM, Baulieu EE, Schumacher M. Progesterone increases oligodendroglial cell

proliferation in rat cerebellar slice cultures. Neuroscience. 2005; 135: 47-58.

12. Greaves R, Wudy SA, Badoer E. A tale of two steroids: the importance of the androgens DHEA and DHEAS for early neurodevelopment. The Journal of Steroid biochemistry and Molecular Biology. 2019 (April); 188: 77-85.

13. Griffin LD, Mellon SH. Biosynthesis of the neurosteroid 3 alpha-hydroxy-4-pregnen-20-one (3 alpha hp), a specific inhibitor of FSH release. Endocrinology. 2001; 142: 4617-4622.

14. Grimm I, Miesch A, Geoffroy M. Allopregnanolone and its analog BR 297 rescue neuronal cells from oxidative stress-induceddeath through bioenergetic improvement. Biochimica et Biophysica Acta. 2017; 1863: 631-642.

15. Joshi S, Rajasekaran K, Williamson J. Neurosteroid-sensitive δ-GABAA receptors: A role in epileptogenesis? Epilepsia. 2017; 58:494–504. [PubMed: 28452419]

16. Labombarda F, Pianos A, Liere P. Injury elicited increase in spinal cord neurosteroid content analyzed by gas chromatography mass spectrometry. Endocrinology. 2006; 147: 1847-1859.

17. Liu F, Day M, Muniz LC. Activation of estrogen receptor-β regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. Nature Neuroscience. 2015; 11:334–343.

18. McNeela AM, Bernick C, Hines RM. TSPO regulation in reactive gliotic diseases. Journal of Neuroscience Research. 2018; 96 (6): 978–988.

19. Meletti S, Lucchi C, Monti G. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. Epilepsia. 2017; 58(2): 16-20.

20. Meletti S, Lucchi C, Monti G. Low levels of progesterone and derivatives in cerebrospinal fluid of patients affected by status epilepticus. Journal of Neurochemistry. 2018; 147: 275-284.

21. Mellon SH. Neurosteroid regulation of CNS development. Pharmacology & Therapeutics, 2007; 116(1): 107-124.

22. Nakahata Y, Yasuda R. Plasticity of spine structure: Local signaling, translation and cytoskeletal reorganization, Frontiers in Synaptic Neuroscience. 2018; 10: 29.

23. Qaiser MZ, Dolman DEM, Begley DJ. Uptake and metabolism of sulfated steroids by the blood-brain barrier in the adult male rat. Journal of Neurochemistry, 2017;142: 672-685.

24. Sakamoto H, Ukena K, Tsutsui K. Dendritic spine formation in response to progesterone synthesized de novo in the developing Purkinje cell in rats. Neuroscience Letters. 2002; 322: 111-115.

25. Sachidanandan D, Bera AK. Inhibition of the GABAA Receptor by Sulfated Neurosteroids: A Mechanistic Comparison Study between Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate. Journal of Molecular Neuroscience. 2015 (Aug);56(4):868-877.

26. Trivisano M, Lucchi Ch, Rustichelli C. Reduced steroidogenesis in patients with PCDH19-female limited epilepsy. Epilepsia. 2017; 58(6): 91–95.

27. Tsutsui K, Mellon SH. Neurosteroids in the Brain Neuron: Biosynthesis, Action and MEdicinal Impact on Neurodegenerative Disease. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry. 2006; 6: 73-82.

28. Tuscher JJ, Fortress AM, Kim J. Regulation of object recognitionand object placement by ovarian sex steroid hormones. Behavioral Brain Research. 2015; 285: 140-157.

29. Tuscher JJ, Luine V, Frankfurt M. Estradiol-mediated spine changes in the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex of ovariectomized female mice depend on ERK and mTOR activation in the dorsal hippocampus, Journal of Neuroscience. 2016; 36:1483-1489.

30. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. Progress in Neurobiology. 2009; 89(2): 134-52.

И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова

АКТИВНОСТЬ 5-НУКЛЕОТИДАЗЫ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК МАРКЕР РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.23

УДК 618.36-06:618.3-008.6]578.825.12:577.123/-.8

Изучалась активность 5'-нуклеотидазы в плаценте от женщин с реактивацией цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в третьем триместре беременности и преэклампсией. Выявлено повышение интенсивности гистохимической реакции на 5'-нуклеотидазу в синцитиотрофобласте ворсин по сравнению с контрольной группой (без реактивации), свидетельствующее об увеличении активности фермента. Предполагается, что развитию характерных признаков преэклампсии при ЦМВ инфекции во время беременности могло способствовать увеличение активности 5'-нуклеотидазы, которое создавало высокий уровень аденозина.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, плацента, 5'-нуклеотидаза, преэклампсия.

We studied the activity of 5'-nucleotidase in the placenta from women with reactivation of cytomegalovirus (CMV) infection in the third trimester of pregnancy and preeclampsia. An increase in the intensity of the histochemical reaction for 5'-nucleotidase in the villi syncytiotrophoblast was revealed in comparison with the control group (without reactivation), indicating an increase in the enzyme activity. In our opinion, the development of characteristic symptoms of preeclampsia in CMV infection during pregnancy could be facilitated by an increase in 5'-nucleotidase activity, which created a high level of adenosine.

Keywords: cytomegalovirus infection, pregnancy, placenta, 5'-nucleotidase, preeclampsia.

Введение. Фермент 5'-нуклеотидаза впервые был клонирован из плаценты крысы и плаценты человека [21], с 70-80-х гг. XX в. началось активное изучение его биохимических свойств и локализации, выделение и очистка [14, 20]. Несмотря на это, исследования по роли фермента в репродуктивной системе и патогенезе разнообразных патологических состояний ещё продолжаются. Особенности активности 5'-нуклеотидазы при различных инфекционных процессах практически не изучены.

5'-нуклеотидаза представляет собой фермент, катализирующий фосфорилитическое расщепление 5'-нуклеотидов, включая: аденозинмонофосфат (АМФ), цитозинмонофосфат, уридинмонофосфат, инозинмонофосфат, гаунозинмонофосфат, а также никотинамидмононуклеотид и никотинамидадениндинуклеотид (НАД), регулируя тем самым их доступность. Наиболее эффективным субстратом 5'-нуклеотидазы является АМФ, который при этом расщепляется до аденозина. Самые ранние исследования функции нуклеотидов и аденозина в развитии организма обсуждались с точки зрения их роли в качестве источника энергии и составной части других соединений. В настоящее время общепринято, что пурины и пиримидины обладают мощ-

ДОВЖИКОВА Инна Викторовна – д.б.н., в.н.с. ФГБНУ «Дальневосточ. науч. центр физиологии и патологии дыхания», dov_kova100@rambler.ru, ORCID 0000-0001-8938-3594; **АНДРИЕВСКАЯ Ирина Анатольевна** – д.б.н., проф. РАН, зав. лаб. ФГБНУ ДНЦФиПД, ORCID 0000-0003-0212-0201; **ПЕТРОВА Ксения Константиновна** – врач акушер-гинеколог ДНЦ ФПД, ORCID 0000-0002-6763-9744.

ным действием, опосредованным активацией специфических мембранных рецепторов. Аденозин действует как агонист пуринергических рецепторов P1. Второй тип пуринергических рецепторов, называемый P2, селективен к АТФ/АДФ [24]. Однако увеличение продукции аденозина может привести к развитию неблагоприятных явлений во время беременности. Поскольку аденозин регулирует образование сосудов, то его высокая концентрация может ингибировать развитие плаценты на ранних сроках [6]. Также известно, что повышенный уровень аденозина вызывает вазоконстрикцию сосудов плаценты [7].

Повышение концентрации аденозина отмечается у женщин с преэклампсией [13,17-19]. Ряд исследователей определили, что увеличение аденозина в плаценте способствовало развитию характерных признаков преэклампсии, включая гипертензию, протеинурию и малый для гестационного возраста плод [6,12,17,19]. Причиной повышения содержания аденозина во время беременности, по мнению специалистов, является увеличение активности фермента 5'-нуклеотидазы в плаценте [12]. Данный плацентарный фермент рассматривается в качестве кандидата маркера образования аденозина в этом органе при преэклампсии [6].

Цель исследования – изучение активности фермента 5'-нуклеотидазы в плаценте при реактивации цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования. Были изучены образцы плацент от 102 женщин, полученные во время родов в срок 37-40 недель. Критериями включения пациенток кроме подписанного согласия на исследование явились: в первую группу (37 случаев) - наличие лабораторно подтвержденной реактивации хронической ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности, возраст от 18 до 37 лет; во вторую группу (35 случаев) – лабораторно подтвержденная реактивация хронической ЦМВ инфекции и диагноз преэклампсии средней тяжести (МКБ O14,0) в третьем триместре, возраст от 18 до 37 лет; в группу контроля (30 случаев) – отсутствие реактивации хронической ЦМВ инфекции во время беременности, возраст от 18 до 37 лет.

Критериями исключения из обеих групп были: обострение любых экстрагенитальных и инфекционных заболеваний, кроме ЦМВ инфекции, первичная ЦМВ инфекция, возраст до 18 лет и старше 37 лет, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, отсутствие информированного добровольного согласия.

Были применены лабораторные методы: ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием набора НПО ДНК-технология (Россия) для диагностики ДНК ЦМВ в материале из соскобов с буккального эпителия, сыворотки крови и мочи; ИФА на аппарате спектрофотометр «Stat-Fax 2100» (США) с использованием набора ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) в сыворотке крови для диагностики формы (острой, хронической, первичной) ЦМВ процесса.

Оценка степени тяжести преэклампсии производилась на основании клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утверждённых Министерством здравоохранения Российской Федерации 07.06.2016. №15-4/10/2-3483.

Для гистохимической локализации активности 5'-нуклеотидазы использовали метод с образованием фосфата свинца Вахштейна и Мейзеля [3] в небольшой модификации. Ферментативную реакцию проводили на криостатных срезах ткани в течение 30 мин при 37°C в 50 мМ трис-малеатном буфере (pH 7,4) с добавлением 5 мМ $MnCl_2$, 2мМ $Pb(NO_3)_2$ и 2,5 мМ левамизола в качестве ингибитора активности щелочной фосфатазы и в присутствии 1 мМ АМФ в качестве субстрата. Контроль инкубировали в среде без субстрата. Реакцию выявляли в присутствии 1% Na_2S. Затем образцы помещали в глицериновый гель, анализировали и фотографировали под световым микроскопом Meiji Techno (Япония). Микропрепараты изучались при помощи программы Scion Image (США) по изложенному в наших предыдущих работах методу [2].

Результаты исследования обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы ««Statistica 10.0» после выявления нормальности распределения по тестам Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На микропрепаратах плаценты была установлена активность 5'-нуклеотидазы в плазматической мембране синцитиотрофобласта (рис. 1). В строме ворсин активность фермента не выявлялась. В контрольных срезах, инкубированных в среде без субстрата, активность фермента не определялась (рис. 2). Ряд

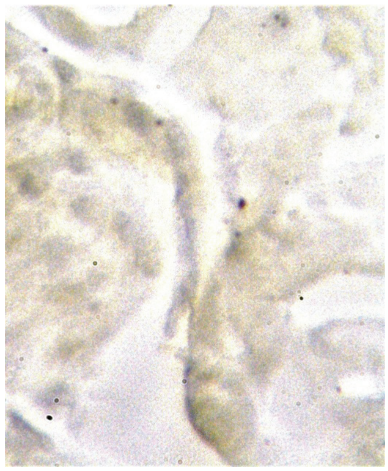


Рис. 1. Плацента из группы контроля. Темно-коричневые отложения на микрофотографиях соответствуют активности 5'-нуклеотидазы в синцитиотрофобласте. Увеличение 15×40.

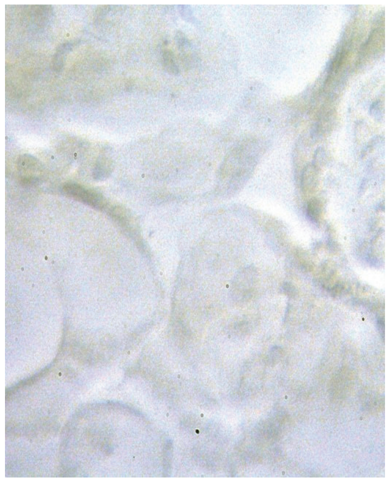


Рис. 2. Отсутствие активности 5'-нуклеотидазы в синцитиотрофобласте в контрольных срезах плаценты. Увеличение 15×40.

Рис. 3. Плацента из группы с реактивацией ЦМВ инфекции. Активность 5'-нуклеотидазы больше по сравнению с группой контроля. Увеличение 15×40.

специалистов предполагают, что 5'-нуклеотидаза участвует в регуляции микроциркуляции крови в плаценте [23].

Образующийся в результате реакции аденозин может избирательно модулировать рост, пролиферацию, миграцию, инвазию и дифференцирование клеток во время эмбрионального развития, регулировать метаболизм плода [6,7]. Предполагается его важная роль в ангиогенезе и васкулогенезе плода и плаценты. Исследования *in vitro* показали, что данный нуклеозид в физиологических условиях стимулирует значительную выработку проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов и мембраносвязанная fms-подобная тирозинкиназа-1, и одновременно ингибирует антиангиогенные факторы – растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 [11]. Функциональные свойства аденозина включают регуляцию сосудистого тонуса и транспорта питательных веществ [16].

При реактивации ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности было обнаружено увеличение активности гистохимической реакции на 5'-нуклеотидазу (рис. 3). Цитофотометрический показатель в синцитиотрофобласте плацент первой группы возрос до 37,4±2,23 усл. ед. по сравнению с группой контроля (29,2±2,55 усл. ед., $p<0,05$). Активность реакции, таким образом, увеличивалась на 25%. Наши данные согласуются с исследованиями *in vitro*, описывающими повышенную экспрессию и ферментативную активность 5'-нуклеотидазы в инфицированных ЦМВ эндотелиальных клетках по сравнению с неинфицированными клетками [10]. Наиболее выраженные изменения были отмечены в материале второй группы исследования. Цитофотометрический показатель повышался почти на 40% ($p<0,001$) по сравнению с данными контрольной группы и составил 42,2±2,99 усл. ед.

Механизмы, приводящие к повышению активности 5'-нуклеотидазы в плаценте, мало изучены. Известно, что фермент активируется в условиях гипоксии, при наличии ряда провоспалительных факторов (ФНОα, ИЛ-1β, интерфероны, простагландин Е), а также ослаблении энергетического обеспечения [8]. Ранее во время активной ЦМВ инфекции в период беременности было выявлено повышение содержания HIF-1α [5], TNF-α, IL-1β [1,22] и снижение интенсивности энергетического обмена [4]. Мы считаем, что реактивация ЦМВ процесса, способствующая формированию условий гипоксии и воспаления, приводила к увеличению активности 5'-нуклеотидазы в синцитиотрофобласте ворсин плаценты, и к образованию большого количества аденозина. Его высокий уровень, как предполагается, компенсирует негативное влияние воспалительных компонентов, истощение энергетического обеспечения, и противодействует прогрессированию дальнейших осложнений [7]. Однако длительное увеличение экспрессии 5'-нуклеотидазы может приводить к истощению пула внеклеточных нуклеотидов, локальному образованию аденозина, активации соответствующих пуринергических рецепторов и индукции признаков преэклампсии, которая является одним из самых серьезных осложнений беременности, в том числе ассоциированной с ЦМВ инфекцией [9,15].

Заключение. Выявлено достоверное повышение интенсивности гистохимической реакции на 5'-нуклеотидазу в синцитиотрофобласте ворсин плаценты, свидетельствующее об увеличении активности фермента при реактивации ЦМВ инфекции во время беременности. Значительное повышение интенсивности работы энзима в плаценте отмечалось в тех случаях, если реактивация ЦМВ процесса сопровождалась преэклампсией. Таким образом, увеличение активности 5'-нуклеотидазы, по-нашему мнению, могло создавать высокий уровень аденозина, что способствовало развитию характерных признаков преэклампсии при ЦМВ инфекции во время беременности. В качестве причины развития данного явления мы предполагаем сформировавшиеся в результате обострения инфекционного процесса гипоксию, воспаление и снижение энергетического обеспечения.

Литература

1. Гориков И.Н. Изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции / И.Н. Гориков // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2020. – Вып. 77. – С. 56-62. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

Gorikov I.N. Changes in the systemic inflammatory response in women in the third trimester of pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection / I.N. Gorikov // Bulletin physiology and pathology of respiration. – 2020. – Is. 77. – P. 56-62. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

2. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции / И.В. Довжикова // Якутский медицинский журнал. –2009. – №1 (25). – С. 41-44.

Dovzhikova I.V. Infringement of hormonogenesis processes in the placenta at the pregnancy complicated by herpetic infection exacerbation / I.V. Dovzhikova // Yakut Medical Journal. – 2009. – №1 (25). – P. 41-44.

3. Лойда З. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: пер. с англ. / З. Лойда, Р. Госсрау, Т. Шиблер. – М.: Мир, 1982. – 272 с.

Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T.H. Enzyme histochemistry: a laboratory manual. – Moscow: Mir, 1982. – 272 p.

4. Луценко М.Т. Энергетический обмен в плаценте и роль нарушений в развитии плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71, №3. – С. 177-182. DOI: 10.15690/vramn534

Lucenko M.T. Energy metabolism in the placenta and the role of disturbances in the development of placental insufficiency at an exacerbation of cytomegalovirus infection / M.T. Lucenko, I.A.Andrievskaja, I.V. Dovzhikova // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 71, №3. – P. 177-182. DOI: 10.15690/vramn534

5. Метод определения формирования угрозы выкидыша эмбриона на первом триместре гестации при действии цитомегаловирусной инфекции в период обострения на фактор, индуцируемый гипоксией: пат. 2620565 Российская Федерация / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская; заявитель и патентообладатель ФГБНУ "Дальневосточ. научный центр физиологии и патологии дыхания". – № 2016131707; заявл. 01.08.2016; опубл. 26.05.2017, Бюл. № 15.

Patent 2620565 of the Russian Federation. A method for determining the formation of a threat of miscarriage of an embryo in the first trimester of gestation under the action of cytomegalovirus infection during an exacerbation on a factor induced by hypoxia / M.T. Lucenko, I.A. Andrievskaja; applicant and patent holder of Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration"; declared in 01.08.2016; 26.05.2017, Bul. N. 15.

6. Adenosine and preeclampsia / R. Salsoso, M. Farías, J. Gutiérrez [et al.] // Mol. Aspects Med. – 2017. – Vol. 55. – P. 126-139. doi: 10.1016/j.mam.2016.12.003.

7. Burnstock G. Purinergic signalling in the reproductive system in health and disease / G. Burnstock // Purinergic Signal. – 2014. – Vol. 10, №1. – P. 57-87. doi: 10.1007/s11302-013-9399-7.

8. CD39 and CD73 in immunity and inflammation / L. Antonioli, P. Pacher, E.S. Vizi [et al.] // Trends Mol. Med. – 2013. – Vol. 19, №6. – P. 355-367. doi: 10.1016/j.molmed.2013.03.005.

9. Cytomegalovirus infection and risk of preeclampsia: A metaanalysis of observational studies / Z. Geraili, S.M. Riahi, S. Khani [et al.] // Caspian J. Intern. Med. – 2018. – Vol.9, №3. – P. 211–219. doi: 10.22088/cjim.9.3.211

10. Cytomegalovirus infection increases the expression and activity of ecto-ATPase (CD39) and ecto-5'nucleotidase (CD73) on endothelial cells / A.M. Kas-Deelen, W.W. Bakker, P. Olinga [et al.] // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 491, №1-2. – P. 21-25. doi: 10.1016/s0014-5793(01)02085-3.

11. Danger signals from ATP and adenosine in pregnancy and preeclampsia / F. Spaans, P. de Vos, W.W. Bakker [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, №6. – P. 1154-1160. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03240.

12. Elevated placental adenosine signaling contributes to the pathogenesis of preeclampsia / T. Iriyama, K. Sun, N.F. Parchim [et al.] // Circu-

lation. – 2015. – Vol. 131, №8. – P. 730-741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013740.

13. Espinoza J. High fetal plasma adenosine concentration: a role for the fetus in preeclampsia? / J. Espinoza, A.F. Espinoza, G.G. Power // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, № 5. – P. 485.e24-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.034.

14. Fox I.H. Purine catabolism in man: characterization of placental microsomal 5'-nucleotidase / I.H. Fox, P.J. Marchant // Can. J. Biochem. – 1976. – Vol. 54, №5. – P. 462-469. doi: 10.1139/o76-066. PMID: 6135.

15. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated reviewof the literature / M. Nourollahpour Shiadeh, Z. Behboodi Moghadam, I. Adam [et al.] // Infection. – 2017. – Vol.45, №5. – P. 589–600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2

16. Human placental adenosine receptor expression is elevated in preeclampsia and hypoxia increases expression of the A2A receptor / F. von Versen-Höynck, A. Rajakumar, S.A. Bainbridge [et al.] // Placenta. – 2009. – Vol. 30, №5. – P. 434-442. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.004.

17. Impaired adenosine-mediated angiogenesis in preeclampsia: potential implications for fetal programming / C. Escudero, J.M. Roberts, L. Myatt [et al.] // Front Pharmacol. – 2014. – Vol. 5. – P. 134. doi: 10.3389/fphar.2014.00134.

18. Increased plasma adenosine concentrations and the severity of preeclampsia / Y. Yoneyama, S. Suzuki, R. Sawa [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 100, №6. – P. 1266-1270. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02247-0.

19. Liu H. Beneficial and detrimental role of adenosine signaling in diseases and therapy / H. Liu, Y. Xia // J. Appl. Physiol. (1985). – 2015. – Vol. 119, №10. – P. 1173-1182. doi: 10.1152/japplphysiol.00350.2015.

20. Maguire M.H. Human placental 5'-nucleotidase: purification and properties / M.H. Maguire, T.P. Krishnakantha, D.M. Aronson // Placenta. – 1984. – Vol. 5, № 1. – P. 21-39. doi: 10.1016/s0143-4004(84)80046-6.

21. Primary structure of human placental 5'-nucleotidase and identification of the glycolipid anchor in the mature form / Y. Misumi, S. Ogata, K. Ohkubo [et al.] // Eur. J. Biochem. 1990. – Vol. 191, №3. – P. 563–569. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19158.x.

22. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection / I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova, N.A. Ishutina [et al.] // Am. J. Respir. Care Med. –2019. – Vol. 199. – P. A6173. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

23. Ultracytochemical localizations of adenosine nucleotidase activities in the human term placenta, with special reference to 5′-nucleotidase activity / S. Matsubara, T. Tamada, K. Kurahashi [et al.] // Acta Histochem. Cytochem. – 1987. – Vol. 20. – P. 409–419.

24. Yegutkin G.G. Adenosine metabolism in the vascular system / G.G. Yegutkin // Biochem. Pharmacol. – 2021. – Vol. 187. – P. 114373. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114373.

В.П. Патракеева, Е.В. Контиевская

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.24

УДК 612.11+612.12

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРРИНА TfR1

В обзоре литературы представлены современные данные о функциональной роли рецептора трансферрина TfR1. Обобщены сведения о значимости данного рецептора в функционировании различных клеток организма, показана разнообразная роль данного рецептора в зависимости от типа клеток и стадии их активации.

Ключевые слова: рецептор, трансферрин, TfR1, CD71, железо, эритроциты, лимфоциты, ферроптоз, онкология.

The article presents modern data on the functional role of the transferrin receptor - TfR1. The information on the significance of this receptor in the functioning of various cells of the body is generalized, and the diverse role of this receptor depending on the type of cells and the stage of their activation is shown.

Keywords: receptor, transferrin, TfR1, CD71, iron, erythrocytes, lymphocytes, ferroptosis, oncology.

Рецептор трансферрина (TfR1) CD71 экспрессируется фактически на всех клетках организма. Он является мультилигандным рецептором, который способен связывать и переносить в клетку не только трансферрин, но также различные белки, вирусы, химиотерапевтические препараты, бактериальные токсины, токсины растений, ДНК, олигонуклеотиды, короткую ингибирующую РНК (siRNA) и ферменты [4, 11, 32, 40, 47]. Наиболее сильно TfR1 экспрессируется на синцитиотрофобластах плаценты, миоцитах, базальных кератиноцитах, гепатоцитах, эндокринной поджелудочной железе, сперматоцитах и незрелых эритроидных клетках, ретикулоцитах, гепатоцитах, эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера [30, 41]. Трансферрин является важным компонентом роста клеток и метаболических процессов, требующих железа, включая синтез ДНК, чувствительность к кислороду и переход от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле, транспорт электронов, митогенные сигнальные пути и, в свою очередь, пролиферацию и выживаемость клеток [10, 12, 23]. Следовательно, быстрорастущим клеткам для роста требуется больше железа и активно пролиферирующие клетки имеют гораздо более высокий уровень экспрессии CD71, чем клетки, находящиеся в покое [33]. В исследовании [36] показано, что CD71 и ki-67 (ядерный белок активно пролиферирующих клеток) имеют одинаковый паттерн экспрессии после стимуляции CD4+ и CD8+ клеток, что позволяет оценивать уровень активации пролиферативной активности клеток по уровню CD71+, без внутриклеточного окрашивания белка ki-67. Одновременное повышение уровней CD71+ и ki-67 доказано также при злокачественных новообразованиях [19]. Трансферрин принадлежит к эндогенным сигнальным белкам, называемым алярминами. Во время инвазии патогенов алармины появляются в результате распада клеток и последующего высвобождения ферментов, которые расщепляют белки, такие как трансферрин, на фрагменты [38, 46]. На клеточном уровне экспрессия белка рецептора трансферрина взаимосвязана с экспрессией белка ферритина посредством взаимодействия белков, чувствительных к железу, с регуляторным элементом железа на 5'-нетранслируемой области мРНК ферритина и регуляторными элементами железа на 3'-нетранслируемая область мРНК рецептора трансферрина. Экспрессия TfR1 увеличивается, а экспрессия ферритина снижается при низкой концентрации цитозольного железа, повышение уровня цитозольного железа оказывает противоположное влияние [22]. Регуляция экспрессии TfR1 обеспечивается не только уровнем внутриклеточного железа, но и в значительной степени кислородным статусом клетки, наличием активных

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН: **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., patrakeewa.veronika@yandex.ru, **КОНТИЕВСКАЯ Елена Владимировна** – м.н.с.

форм кислорода, гипоксией [26, 51]. Гипоксия приводит к стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией-1α (HIF-1α), основного регулятора транскрипции генов, отвечающих на гипоксию, включая ген рецептора трансферрина [44]. Затем HIF-1α перемещается в ядро, где он связывается с элементом, индуцируемым гипоксией, в промоторной области гена рецептора трансферрина. Гипоксия увеличивает образование активных форм кислорода, повышает цитозольный лабильный пул железа и экспрессию TfR1, при этом активизируется пролиферация, но не ферроптоз [39].

CD71+ на опухолевых клетках. Уровень экспрессии TfR1 злокачественными клетками во много раз выше, чем нормальными клетками организма, что объясняется их высокой пролиферативной активностью. Доказано, что экспрессия TfR1 может коррелировать со стадией опухоли или прогрессированием рака и повышение уровня TfR1 на трансформированных клетках является плохим прогнозом при различных типах рака [33, 43, 49]. В последнее время проводится много исследований по использованию рецептора трансферрина для «улавливания» опухолевых клеток. Применение TfR1 для выявления злокачественных клеток имеет преимущество перед другими методами, главным образом, основанными на детекции молекул клеточной адгезии эпителия, так как в качестве аффинной мишени он может разделять практически любой тип раковых клеток, независимо от происхождения заболевания, в том числе и неэпителиальные [1, 33].

Рецептор трансферрина является привлекательной мишенью для таргетной терапии [24, 42]. С одной стороны, благодаря постоянной рециркуляции TfR1 используют для доставки лекарственных средств непосредственно в злокачественные клетки, с другой - активно применяются антитела, блокирующие его естественную функцию, что ведет непосредственно к гибели раковых клеток [2, 34]. Лекарственные препараты, используемые для химиотерапии, являются токсичными для организма ввиду их быстрой диффузии и накопления в организме, что приводит к высокой интоксикации. Посредством использования TfR значительно улучшается доставка лекарственных средств, что позволяет увеличить их внутриклеточную концентрацию. Это приводит к более эффективному нацеливанию на опухоль и способствует повышению общей терапевтической эффективности. Кроме того, некоторые лекарственные препараты конъюгируют с трансферрином, что также позволяет доставлять активные вещества непосредственно в раковую клетку, предотвращая их деградацию во внеклеточном пространстве. Это значительно повышает безопасность их применения и выживаемость пациентов. Однако проблема использования лекарственных средств, направленных на блокировку функции рецептора трансферрина либо блокировку функционирования клеток, опосредованно через TfR1, заключается в том, что фактически любая клетка организма в большей или меньшей степени экспрессирует рецептор TfR1. Таким образом, при применении лекарственных препаратов посредством TfR1 для лечения больных со злокачественными новообразованиями необходимо оценивать соотношение вред/польза.

CD71+ эритроидные клетки (ЭК). Высокая экспрессия рецепторов к трансферрину характерна для ранних предшественников эритроцитов в промежуточной фазе нормобластов, после которой экспрессия снижается в фазе ретикулоцитов [18, 35, 37, 45]. Созревание до эритроцитов приводит к потере экспрессии рецептора трансферрина в сочетании с подавлением механизма синтеза гемоглобина. Большинство зрелых эритроцитов не экспрессирует CD71. Высокий уровень в циркуляции CD71+ ЭК у новорожденных детей и при различных патологиях кроветворения, онкологических процессах. Выявление в больших концентрациях CD71+ ЭК у новорожденных детей, оказывающих иммуносупрессивное действие, позволяет по-новому взглянуть на проблему «несостоятельности» иммунной защиты у новорожденных. ЭК CD71+ подавляют врожденный, противоинфекционный и опухолевый иммунитет [6]. Удаление данных клеток из циркуляции восстанавливает устойчивость к неонатальным инфекциям, но, например, введение ЭК CD71+ взрослым пациентам приводит к подавлению противоинфекционной защиты [17]. Эритроидные клетки CD71+, подобно другим иммуномодулирующим клеткам, таким как Tregs, могут использовать различные механизмы для опосредования иммунной регуляции. Они могут подавлять или модулировать функцию иммунных клеток с помощью растворимых факторов, таких как TGF-β, аргиназы-2, цитокинов и активных форм кислорода, через межклеточные взаимодействия (например, PD-1: PDL-1 / PDL-2, VISTA) [14].

Снижение уровня CD71+ эритроидных клеток приводит к повышению активации иммунокомпетентных в кишечнике и синтезу провоспалительных цитокинов (IL-6, TNFα) [15]. CD71+ эритроидные клетки пуповинной крови подавляют пролиферацию CD4+ и CD8+ клеток [9]. Иммуносупрессорная роль CD71+ эритроидных клеток в отношении противоинфекционного/врожденного иммунитета уравновешивается необходимостью подавления активного воспаления в кишечнике в результате активной колонизации микрофлорой в первые месяцы жизни ребенка. Таким образом, снижение активности иммунитета у новорожденных детей можно рассматривать как физиологическую норму, направленную на формирование успешной адаптации к новым условиям. Аналогичное иммунорегуляторное влияние CD71+ ЭК оказывают во время беременности и, вероятно, играют решающую роль в вынашивании плода и формировании толерантности плода и матери. Материнские эритроидные клетки CD71+ подавляют агрессивный аллогенный ответ, направленный против плода, такой как снижение продукции TNF-α и IFN-γ за счет активности аргиназы-2 и PD-1 / PDL-1. Их истощение приводит к срыву вынашивания из-за иммунологического отторжения плода. Аналогичным образом, эритроидные клетки CD71+ печени плода проявляют иммуносупрессивную активность [8]. Экспрессия рецептора трансферрина-1 и ферропортина была обнаружена на синцитиотрофобласте плаценты и была поляризована таким образом, что TfR1 был на апикальной материнской мембране, а ферропортина был на базальной обращенной к плоду мембране, что согласуется с однонаправленным транспортом железа от матери к плоду. Ферритин сильно экспрессируется в строме, что позволяет предположить, что ткань плода может накапливать железо. Снижение CD71+ эритроидных клеток приводит к формированию воспалительных реакций за счет снижения продукции IL-4 и IL-10 на фоне повышения концентрации TNF-α и IL-6 в тканях плаценты [8]. Отмечено снижение уровня и нарушение функции эритроидных клеток CD71+ у пациенток с воспалительным заболеванием кишечника во время беременности. Дисфункция CD71+ эритроидных клеток способствует формированию провоспалительной среды в желудочно-кишечном тракте, дисбактериоза, снижению уровня Tregs на фоне высокой концентрации IL-6 и TNF-α [31].

Количество предшественников эритроидных клеток CD71+ значительно возрастает у пациентов с COVID-19, особенно при умеренном и тяжелом течении болезни [16, 25]. Высоким уровнем данных клеток отчасти объясняется сильный иммуносупрессивный эффект, формирующийся у пациентов с COVID-19. ЭК CD71+ уязвимы для заражения SARS-CoV-2 за счет высокой экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), который используется вирусом для прикрепления и инвазии в клетку, таким образом, вирус может распространяться по кровотоку, вызывая локальное воспаление в тканях. Незрелые эритроциты CD71+ играют важную роль в патогенезе ВИЧ за счет наличия на их мембране большого количества рецепторов адгезии CD35 и рецептора хемокинов DARC, являющихся основными молекулами-мишенями для ВИЧ. Незрелые эритроциты CD71+ способствуют сохранению и передаче ВИЧ на неинфицированные CD4 + Т-клетки [5]. В тканях гепатоцеллюлярной карциномы внутриопухолевые CD45+CD71+ эритроидные клетки способны подавлять активность Т-клеток за счет генерации активных форм кислорода, IL-10 и TGF-β паракринным и межклеточным контактом, что играет важную иммуносупрессивную роль в микроокружении опухоли и служит маркером для прогнозирования рецидива гепатоцеллюлярной карциномы [29].

Роль CD71+ на соматических клетках. Экспрессия TfR1 на соматических клетках играет решающую роль на ранних этапах развития. Так, делеция гена *TfR1* вызывает тяжелую мышечную атрофию, задержку роста, нарушение обмена веществ и преждевременную смерть. Делеция TfR1 у взрослых не столь критична и не влияет на выживаемость, но вызывает атрофию скелетных мышц и моторные функциональные нарушения, аналогичные мышечной атрофии, наблюдаемые после денервации [50]. Снижение TfR1 и повышение уровня белка Slc39a14 на клеточной мембране способствуют лабильному накоплению железа в скелетных мышцах, что приводит к активации ферроптоза (ФП) в старых скелетных мышцах [48]. Ферроптоз - процесс гибели клеток, вызванный клеточным метаболизмом и железозависимым перекисным окислением липидов [20, 52]. Он не зависит от активации каспаз, высвобождения цитохрома C, повышения внутриклеточного кальция и других медиаторов программируемой гибели клетки [21]. Ферроптоз связан с такими заболеваниями, как ишемическое повреждение органов, рак и неврологические заболевания. Рецептор трансферрина может быть специфическим маркером ферроптоза. Ферроптоз является смертельным фактически для всех видов опухолевых клеток, и регуляция его активности рассматривается как один из перспективных вариантов лечения опухолей [13, 53]. Рецептор трансферрина активируется в бета-клетках поджелудочной железы в первые недели постнатального периода, поверхностная экспрессия CD71 регулируется глюкозозависимым образом. Бета-клетки экспрессируют более высокие уровни нескольких других генов, участвующих в метаболизме железа, и депривация железа значительно нарушает функцию бета-клеток. При дефиците глюкозы в бета-клетках поджелудочной железы увеличивается экспрессия CD71+. CD71 является постнатальным бета-клеточно-специфическим маркером и играет центральную роль метаболизма железа в функционировании бета-клеток [3]. Однако высокая экспрессия CD71 в мезангиуме является причиной прогрессирования IgA-нефропатии. CD71 функционирует как мезангиальный рецептор IgA, связывание CD71 с циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), содержащими IgA1, приводит к отложению ЦИК на мезангиуме клубочков [7, 27]. Связанный sIgA с апикальным рецептором CD71+ на поверхности энтероцитов избегает лизосомальной деградации; этот процесс обеспечивает трансцитоз связанных белков [28].

Заключение. Функция рецептора трансферрина многообразна, обусловлена его способностью связывать вещества различной природы и переносить их через клеточную мембрану. Активно изучаемое в последние годы использование TfR в таргетном лечении онкологических больных является достаточно перспективным направлением и оправданным с точки зрения высокой экспрессии TfR опухолевыми клетками. Такой метод значительно снижает токсическое воздействие лекарств, однако остается открытым вопрос о том, как подобные препараты влияют на здоровые клетки организма, которые также экспрессируют TfR. Появление новых данных о функциональной иммунорегуляторной роли эритроидных клеток CD71+ позволяет по-новому взглянуть на вопрос функционирования иммунной системы у детей. Таким образом, открываются новые перспективы в изучении вопроса «несостоятельности» иммунитета у детей и решения вопроса о необходимости иммуностимулирующей терапии в раннем возрасте.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ-КИА УрО РАН № гос. регистрации АААА-А17-117033010124-7.

Литература

1. A comparison of transferrin-receptor and epithelial cellular adhesion molecule targeting for microfluidic separation of cancer cells / Li X., Zhou Y., Wickramaratne B., et al // Biomedical microdevices. 2021. Vol. 23. Is. 2. Article number 28. DOI: 10.1007/s10544-021-00566-z/2021

2. An anti-transferrin receptor-avidin fusion protein exhibits both strong proapoptotic activity and the ability to deliver various molecules into cancer cells / Ng P.P., Dela Cruz J.S., Sorour D.N., et al // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. Vol. 99. pp. 10706-10711. DOI: 10.1073/pnas.162362999.

3. Berthault C., Staels W., Scharfmann R. Purification of pancreatic endocrine subsets reveals increased iron metabolism in beta cells // Molecular Metabolism. 2020. Vol. 42. Article 101060. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101060

4. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1 / Li L., Fang C.J., Ryan J.C., et al. // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. Vol. 107. pp. 3505–3510. DOI: 10.1073/pnas.0913192107

5. CD71 + Erythroid Cells Exacerbate HIV-1 Susceptibility, Mediate trans-Infection, and Harbor Infective Viral Particles / Namdar A., Dunsmore G., Shahbaz S., et al // mBio. 2019. Vol. 10(6). Article number e02767-19. DOI:10.1128/mBio.02767-19.

6. CD71 + Erythroid Cells in Human Neonates Exhibit Immunosuppressive Properties and Compromise Immune Response Against Systemic Infection in Neonatal Mice / Elahi S., Vega-López M.A., Herman-Miguel V., et al // Front Immunol. 2020. Vol. 11. Article 597433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.597433. eCollection 2020.

7. CD71 mesangial IgA1 receptor and the progression of IgA nephropathy / Jhee J.H., Nam B.Y., Park J.T., et al. // Translational Research. 2021. Vol. 230. pp. 34-43. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.10.007

8. CD71(+) Erythroid Suppressor Cells Promote Fetomaternal Tolerance through Arginase-2 and PDL-1 /Delyea C., Bozorgmehr N., Koleva P., et al // Journal of immunology. 2018. Vol. 200. Is. 12. pp. 4044-4058. DOI: 10.4049/jimmunol.1800113

9. CD71+ erythroid cells from neonates born to women with preterm labor regulate cytokine and cellular responses / Miller D., Romero R., Unkel R. et al // J. Leukoc. Biol. 2018. Vol. 103. pp. 761-775. DOI: 10.1002/JLB.5A0717-291RRR

10. Deferoxamine: a reversible S-phase inhibitor of human lymphocyte proliferation / Lederman H.M., Cohen A., Lee J.W.W., et al // Blood. 1984. Vol. 64 (3). P. 748-753.

11. Differential expression of receptors mediating receptor-mediated transcytosis (RMT) in brain microvessels, brain parenchyma and peripheral tissues of the mouse and the human / Zhang W., Liu Q.Y., Haqqani A.S., et al // Fluids Barriers CNS. 2020. Vol. 17(1). Article number: 47. DOI: 10.1186/s12987-020-00209-0.

12. Downregulation of TfR1 promotes progression of colorectal cancer via the JAK/STAT pathway / Cui C., Cheng X., Yan L.et al // Cancer Manag Res. 2019. Vol. 11. pp. 6323-6341. DOI: 10.2147/CMAR.S198911

13. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition / Hangauer M.J., Viswanathan V.S., Ryan M.J., et al. // Nature. 2017. Vol. 551. pp. 247-250. DOI: 10.1038/nature24297

14. Elahi S. Neglected Cells: Immunomodulatory Roles of CD71+ Erythroid Cells // Trends in Immunology. 2019. Vol. 40, Is. 3. pp. 181-185. DOI.org/10.1016/j.it.2019.01.003

15. Elahi S., Ertelt J.M., Kinder J.M. et al. Immunosuppressive CD71+ erythroid cells compromise neonatal host defence against infection // Nature. 2013. Vol. 504. pp. 158-162. DOI: 10.1038/nature12675

16. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2 / Shahbaz S., Xu L., Osman M., et al // Stem Cell Reports. 2021. Vol. 16. Is. 5. pp. 1165-1181. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.04.001

17. Erythroid Suppressor Cells Compromise Neonatal Immune Response against Bordetella pertussis / Dunsmore G., Bozorgmehr N., Delyea C., et al // Journal of immunology. 2017. Vol. 199. Is. 6. pp. 2081-2095. DOI: 10.4049/jimmunol.1700742

18. Erythropoiesis and transferrin receptors / Moura I.C., Hermine O., Lacombe C., et alPatrick Mayeux // Curr Opin Hematol. 2015. Vol. 22(3). pp. 193-198. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000133.

19. Expression of CD71 on cell proliferation in hematologic malignancy and its correlation with Ki-67 / Wei Y.Y., Zhang X.Z., Zhang F., et al // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2015. Vol. 23. pp. 234–240. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.044

20. Ferroptosis: A Regulated Cell Death / Stockwell B.R., Angeli F. J.P., Bayir H., et al // Metabolism, Redox Biology, and Disease Cell. 2017. Vol. 171. pp. 273-285. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.021

21. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death / Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al // Cell. 2012. V. 149. Is. 5. pp. 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.

22. Hentze M.W., Kuhn L.C. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress // Proc. Nat. Acad. Sci. 1996. Vol. 93. pp. 8175-8182

23. HIFα targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing / Ivan M., Kondo K., Yang H., et al // Science. 2001. Vol. 292 (5516). pp. 464-468. DOI: 10.1126/science.1059817

24. High activity and low toxicity of a novel CD71-targeting nanotherapeutic named The-0504 on preclinical models of several human aggressive tumors / Falvo E., Damiani V., Conti G., et al // Journal of experimental & clinical cancer research. 2021. Vol. 40. Is. 1. Article number 63 DOI: 10.1186/s13046-021-01851-8

25. Human erythroid progenitors are directly infected by SARS-CoV-2: implications for emerging erythropoiesis in severe COVID-19 patients / Encabo H.H., Grey W., Garcia-Albornoz M., et al // Stem Cell Reports. 2021. Vol. 16. Is. 3. pp. 428-436. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.02.001

26. Hypobaric hypoxia regulates iron metabolism in rats / Li Y., Zhou Y., Zhang D., et al // J Cell Biochem. 2019. Vol. 120(8). pp. 14076-14087. DOI: 10.1002/jcb.28683

27. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy / Moura I.C., Centelles M.N., Arcos-Fajardo M., et al. // J Exp Med. 2001. Vol. 194. pp. 417-425. DOI: 10.1084/jem.194.4.417

28. Interactions Among Secretory Immunoglobulin A, CD71, and Transglutaminase-2 Affect Permeability of Intestinal Epithelial Cells to Gliadin Peptides / Lebreton C., Ménard S., Abed J., et al // Gastroenterology. 2012. Vol. 143, Is. 3. pp. 698-707.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.051

29. Intratumoral CD45+CD71+ erythroid cells induce immune tolerance and predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma / Chen J., Qiao Y.-D., Li X., et al // Cancer Letters. 2021. Vol. 499. pp. 85-98. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.003

30. Lajoie J.M., Shusta E.V. Targeting receptor-mediated transport for delivery of biologics across the blood–brain barrier // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015. Vol. 55. pp. 613–631. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124852

31. Lower Abundance and Impaired Function of CD71+ Erythroid Cells in Inflammatory Bowel Disease Patients During Pregnancy / Dunsmore G., Koleva P., Ghobakhloo N., et al // J Crohns Colitis. 2019. Vol. 1;13(2). pp. 230-244. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy147.

32. Luck A.N., Mason A.B. Transferrin-mediated cellular iron delivery // Curr Top Membr. 2012. Vol. 69. pp. 3-35. DOI: 10.1016/B978-0-12-394390-3.00001-X.

33. Lyons J.V., Helms A., Pappas D. The effect of protein expression on cancer cell capture using the Human Transferrin Receptor (CD71) as an affinity ligand // Analytica Chimica Acta. 2019. Vol. 1076. pp. 154-161. DOI.org/10.1016/j.aca.2019.05.040

34. Molecular events contributing to cell death in malignant human hematopoietic cells elicited by an IgG3-avidin fusion protein targeting the transferrin receptor / Ng P.P., Helguera G., Daniels T.R., et al // Blood. 2002. Vol. 108. pp. 2745-2754. DOI: 10.1182/blood-2006-04-020263.

35. Morphological definition of CD71 positive reticulocytes by various staining techniques and electron microscopy compared to reticulocytes detected by an automated hematology analyzer / Kono M., Kondo T., Takagi Y., et al // Clin. Chim. Acta, 2009. Vol. 404. Is. 2 . pp. 105-110. DOI: 10.1016/j.cca.2009.03.017

36. Motamedia M., Xu L., Elahi S. Correlation of transferrin receptor (CD71) with Ki67 expression on stimulated human and mouse T cells: The kinetics of expression of T cell activation markers // Journal of Immunological Methods. 2016. Vol. 437. pp. 43–52. DOI: 10.1016/j.jim.2016.08.002

37. Nakahata T., Okumura N. Cell surface antigen expression in human erythroid progenitors: erythroid and megakaryocytic markers // Leuk Lymphoma. 1994. Vol. 13. pp. 401-409. DOI: 10.3109/10428199409049629

38. Nie Y., Yang D., Oppenheim J.J. Alarmins and antitumor immunity // Clin. Therapeut. 2016. Vol. 38. pp. 1042-1053. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.03.021

39. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy drives proliferation of dental pulp stem cells in hypoxia / Yang A.D., Wang L.L., Jiang K., et al // Biochemical and biophysical research communications. 2021. Vol. 554. pp. 123-130. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.03.075

40. Pogoutse A.K., Moraes T.F. Transferrin Binding Protein B and Transferrin Binding Protein A2 Expand the Transferrin Recognition Range of Histophilus somni // J Bacteriol. 2020. Vol. 202(14). Article number e00177-20. DOI: 10.1128/JB.00177-20. Print 2020 Jun 25.

41. Ponka P., Lok C.N. The transferrin receptor: role in health and disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. 1999. Vol. 31. P. 1111-1137. DOI: 10.1016/s1357-2725(99)00070-9.

42. Preferential uptake of antibody targeted calcium phosphosilicate nanoparticles by metastatic triple negative breast cancer cells in co-cultures of human metastatic breast cancer cells plus bone osteoblasts / Bussard K.M., Gigliotti C.M., Adair B.M., et al // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2021. Vol.34. Article number 102383. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102383

43. Proportion and role of CD45+ erythroid progenitor cells in patients with tongue cancer metastasis / Wang M.Q., Hou M., Lin D.P. et al // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2019. Vol. 54(7). pp. 445-449. DOI:10.376/cma.j.issn.1002-0098.2019.07.003.

44. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor // Genes Dev. 2000. Vol. 14. pp. 1983-1991

45. Significant biochemical, biophysical and metabolic diversity in circulating human cord blood reticulocytes / Malleret B., Xu F., Mohandas N., et al // PLoS One. 2013. Vol. 8. Article number e76062 pp. 105-110. DOI: 10.1371/journal.pone.0076062

46. Stafford J.L., Belosevic M. Transferrin and the innate immune response of fish: identification of a novel mechanism of macrophage activation // Dev. Comperative Immunol. 2003. Vol. 27. pp. 539-554. DOI: 10.1016/s0145-305x(02)00138-6

47. Structure of the trypanosome transferrin receptor reveals mechanisms of ligand recognition and immune evasion / Trevor C.E., Gonzalez-Munoz A.L., Macleod O.J.S., et al // Nat Microbiol. 2019. Vol. 4 (12). pp. 2074-2081. DOI: 10.1038/s41564-019-0589-0

48. Transferrin receptor 1 ablation in satellite cells impedes skeletal muscle regeneration through activation of ferroptosis / Ding H.R., Chen S.J., Pan X.H., et al // Journal of cachexia sarcopenia and muscle. 2021. DOI: 10.1002/jcsm.12700

49. Transferrin receptor 1 overexpression is associated with tumour de-differentiation and acts as a potential prognostic indicator of hepatocellular carcinoma /Adachi M., Kai K., Yamaji K., et al // Histopathology. 2019. Vol. 75., Is. 1. pp. 63-73. DOI: 10.1111/his.13847

50. Transferrin receptor 1 plays an important role in muscle development and denervation-induced muscular atrophy / Li Y., Cheng J.X., Yang H.H. et al / Neural regeneration research. 2021. Vol. 16. Is. 7. pp. 1308-1316. DOI: 10.4103/1673-5374.301024

51. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation / Tacchini L., Bianchi L., Bernelli-Zazzera A., et al //J Biol Chem, 1999. Vol. 274. pp. 24142-24146. DOI: 10.1074/jbc.274.34.24142

52. Transferrin Receptor Is a Specific Ferroptosis Marker / Feng H., Schorpp K., Jin J., et al // Cell Reports.Volume. 2020. Vol. 30, Is. 10. pp.3411-3423.e7. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.049

53. Xie Y.J., Chen G.X. Dioscin induces ferroptosis and synergistic cytotoxicity with chemotherapeutics in melanoma cells // Biochemical and biophysical research communications. 2021. Vol. 557. pp. 213-220. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.024

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.25

УДК [612.82:577.17:611.81]-092.9

О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ АНТИАТЕРОГЕННОЙ ФУНКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Антиатерогенная функция липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связана с их участием в обратном транспорте избытка холестерина из периферических тканей в печень. Исследованиями последних лет показано, что антиатерогенная функция ЛПВП при различных патологических состояниях может изменяться, что приводит к появлению дисфункциональных ЛПВП, неспособных выполнять в организме защитные функции. Настоящий обзор посвящён анализу современных подходов, направленных как на повышение уровня ЛПВП в плазме крови, так и на сохранение и восстановление их функциональных свойств.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеины высокой плотности, антиатерогенная функция.

A low level of high density lipoproteins (HDLs) in blood plasma is considered to be an important risk factor for the development of atherosclerosis. The antiatherogenic function of HDLs is associated with their participation in the reverse transport of excess cholesterol from peripheral tissues to the liver. In addition, they have antioxidant, anti-inflammatory, antithrombotic and anti-infectious properties, which also contribute to their atheroprotective effect. Recent studies have shown that the structure and composition of HDLs can change under various pathological conditions, thus leading to the appearance of dysfunctional HDLs, which cannot perform protective functions in the body. This review is devoted to the analysis of modern approaches aimed both at increasing the level of HDLs in blood plasma and at maintaining and restoring their native functional properties.

Keywords: atherosclerosis, high density lipoproteins, antiatherogenic function.

Введение. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали обратную связь между концентрацией сывороточного холестерина (ХС) в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Каждое увеличение ХС-ЛПВП на 0,026 ммоль/л снижает риск развития ИБС на 2–3% [56]. В связи с этим были разработаны различные подходы для повышения уровня ХС-ЛПВП. Однако исследования последних лет, в том числе по оценке переноса эфиров ХС (эХС) с применением ингибитора белка-переносчика эфиров ХС (Cholesteryl ester transfer protein, CETP) показали, что повышение только уровня ЛПВП и ХС-ЛПВП не приводит к снижению сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ [48]. В настоящее время внимание исследователей нацелено не на уровень ЛПВП и ХС-ЛПВП, а на оценку их функционального состояния.

Основная антиатерогенная функция ЛПВП связана с обратным транспортом ХС (ОТХ), но кроме этого они обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитромбической и противоинфекционной функциями, которые также обусловливают их атеропротективное действие [6,8]. ЛПВП увеличивают выработку оксида азота (NO), стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, подавляют процессы воспаления и апоптоза [39]. Ферменты параоксаназа-1 (ПОН-1), лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ), PAF-AH (ацетилгидролаза фактора тромбоцитов), миелопероксидаза, ассоциированные с ЛПВП, отвечают за антиоксидантные функции [45]. Обсуждаются антидиабетическая [22,38] и кардиопротективная функции ЛПВП [6].

Цель данного обзора – провести анализ терапевтических подходов, направленных на восстановление нативных структурно-функциональных свойств ЛПВП. Среди них физические нагрузки и низкокалорийная диета; ингибиторы CETP; увеличение уровня апопротеина А-I (апо А-I) при воздействии рекомбинантных ЛПВП (рЛПВП) или пептидов-миметиков апоА-I.

Физические нагрузки. Регулярные упражнения и диета повышают не только уровень ХС-ЛПВП, но и улучшают функциональные свойства липопротеиновых частиц, в том числе ЛПВП [29]. В разных исследованиях показано, что после тренировочной нагрузки уровни ЛПВП значительно увеличиваются. У спортсменов наблюдали более высокое максимальное потребление кислорода (VO_2max), выше были концентрации ХС-ЛПВП и апоА-I в плазме крови, наряду с этим повышалась эффективность ОТХ за счёт увеличения числа крупных зрелых частиц α1-ЛПВП, которые доставляют эХС в печень. Активность выведения ХС оценивалась по выходу меченого ХС из мышиных макрофагов при инкубировании их с ЛПВП плазмы крови, увеличение выхода свидетельствует об активации ОТХ [20,29]. У женщин с ожирением после выполнения значительной физической нагрузки (5 сеансов в неделю, в течение 9 нед.) наблюдали уменьшение массы тела, снижение концентрации триглицеридов (ТГ), апоВ, при этом общий ХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП достоверно не изменялись. Однако было обнаружено улучшение ОТХ, которое оценивали по способности ЛПВП удалять $^{(14)}$С-ХС из клеток моноцитарно-макрофагальной линии человека THP-1 [42]. Перенос in vitro четырёх липидов изучали у бегунов-марафонцев, у которых концентрации ХС-ЛПНП, апо В и ТГ не отличались от контрольной группы, ведущей сидячий образ жизни. Однако у марафонцев были выше уровни ХС-ЛПВП и апоА-I, при этом наблюдали увеличение переноса меченых липидов (ХС, эХС, ТГ, фосфолипиды - ФЛ) из донорской эмульсии в ЛПВП [53].

В результате физических упражнений улучшалось защитное действие ЛПВП на эндотелий сосудов, продемонстрированное у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). У больных в начале исследования (до физических упражнений) отмечали значительное снижение эндотелиальной продукции NO, что было обнаружено при инкубации ЛПВП, полученных от больных ХСН,

НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины: **ПОТЕРЯЕВА Ольга Николаевна** – д.м.н., в.н.с., orcid.org/0000-0003-1068-2431, **УСЫНИН Иван Фёдорович** – д.б.н., зав. лаб., ORCID.org/0000-0003-1752-9034.

с эндотелиальными клетками аорты человека (HAEC). ЛПВП от больных вызывали низкую стимуляцию фосфорилирования Ser(1177), Thr(495), PKC-ßII-Ser(660) и p70S6K-Ser(411) эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Уровень продукции оксида азота (NO) был практически сведён к нулю. Ежедневные тренировки в течение 15 нед. значительно улучшали способность ЛПВП активировать eNOS и продукцию NO в клетках HAEC [2]. У пациентов с метаболическим синдромом (МС) в плазме крови были обнаружены высокий уровень ТГ, низкая концентрация ХС-ЛПВП и низкая активность ПОН-1 в составе ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Через 3 мес. тренировок средней интенсивности без какой-либо специфической диеты наблюдали снижение уровня ТГ без изменения ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП. Однако физические упражнения увеличивали перенос свободного ХС в ЛПВП и способствовали повышению активности ПОН-1 в них [12].

Между аэробными упражнениями и ферментами, участвующими в регуляции ОТХ (ЛХАТ, CETP, липопротеидлипазы - ЛПЛ) была обнаружена положительная взаимосвязь [29]. Важная роль в ОТХ принадлежит транспортерам ABCA1, ABCG1 и рецепторам SR-B1. В экспериментальных моделях, выполненных на крысах Wistar, через 6 нед. аэробных тренировок с физической нагрузкой было показано увеличение концентрации ХС-ЛПВП, апоА-I, частиц пре-β-ЛПВП и ЛХАТ в плазме крови. В печени и кишечнике животных наблюдали увеличение экспрессии мРНК транспортёра ABCA1. После 12 нед. аэробных тренировок экспрессия гена *ABCA1* повышалась и в сердце [17]. У крыс с удаленными яичниками было показано повышение экспрессии генов *SR-B1* и *ABCA1* после 8 нед. аэробных тренировок [33]. Физически активные люди имеют более высокие концентрации мРНК ABCA1 в лейкоцитах, чем люди, ведущие малоподвижный образ жизни. Была установлена положительная корреляция между ABCA1 в лейкоцитах с пре-β-ЛПВП и активностью ЛХАТ, а также между apoA-I и ОТХ [21]. У мышей с моделью сахарного диабета (СД) 2-го типа физическая тренировка также вызвала увеличение экспрессии гена *ABCA1* [55].

Показано, что физические нагрузки способствуют повышению экспрессии генов и содержания белка PPAR-альфа (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) в печени, что играет важную роль в улучшении функций ЛПВП [55]. Ядерные транскрипционные факторы PPAR повышают синтез основных белков, входящих в состав ЛПВП, что способствует усилению ОТХ. Кроме того, PPAR-α усиливают захват ЛПВП печенью [7]. PPAR-α также принимают участие в регуляции процессов воспаления, экспрессии молекул адгезии, выработке факторов хемотаксиса, а также подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток и активность фибробластов, непосредственно участвуя в процессах атерогенеза. Их активация может способствовать регрессу атеросклеротических бляшек [7]. Аэробные упражнения низкой интенсивности в течение длительного времени у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, активируют PPARγ и приводят к положительной модуляции рецепторов CD36, транспортёров ABCA1 и ABCG1, непосредственно участвующих в ОТХ [10].

Таким образом, физические нагрузки улучшают функциональные свойства ЛПВП, в первую очередь за счёт ускорения ОТХ, что осуществляется благодаря увеличению концентрации апоА-I, активности ферментов (ЛХАТ, ЛПЛ), экспрессии АТР-связывающих кассетных транспортеров ABCA1, ABCG1, ядерных факторов PPAR, участвующих в этом процессе. Увеличение физической активности улучшало способность ЛПВП активировать eNOS и продукцию NO, что влияет на состояние эндотелий-зависимой вазодилатации. Физические нагрузки повышают антиоксидантную способность субфракций ЛПВП и активность ПОН-1 в ЛПВП.

Низкокалорийная диета. Диета и питание играют решающую роль в метаболизме липопротеинов, включая ЛПВП. При снижении массы тела на каждый килограмм наблюдается увеличение ХС-ЛПВП на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл). Аэробные физические нагрузки, такие как быстрая ходьба, на 25-30 км в неделю (или эквивалентная активность), способствуют снижению веса и повышению уровня ХС-ЛПВП на 0,08-0,15 ммоль/л (3,1-6 мг/дл) [1]. У женщин с ожирением после выполнения значительной физической нагрузки наблюдали уменьшение массы тела в среднем от 2,3 до 15,5 кг. Была обнаружена значительная корреляция между количеством потерянного веса и ОТХ [42].

В рандомизированном контролируемом исследовании PREDIMED в течение года изучали функции ЛПВП после приема, богатой антиоксидантами, традиционной средиземноморской диеты. В результате диеты наблюдали увеличение ОТХ относительно исходного уровня, снижение активности CETP, увеличение активности ЛХАТ, ПОН-1 и способности ЛПВП индуцировать высвобождение NO в эндотелиальных клетках. Таким образом, средиземноморская диета улучшала атеропротекторные функции ЛПВП у человека [20]. У мужчин с избыточной массой тела и ожирением после приёма низкокалорийной диеты в течение 12 нед. снижалась не только масса тела, но и достоверно уменьшался уровень микроРНК (miR-223) в составе ЛПВП. MiR-223 – небольшие эндогенные некодирующие РНК, связанные с метаболическими нарушениями при ожирении [46].

Значительное снижение веса можно достичь при использовании бариатрической операции, которая также приводит к восстановлению функции ЛПВП. Бариатрическая операция - обходной желудочный анастомоз по Ру (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB), является хирургической операцией, в результате которой значительно уменьшается объем желудка, объем всасываемых питательных веществ. Ретроспективное обсервационное наблюдение среди взрослых пациентов с ожирением и СД 2-го типа показало, что в группе после RYGB частота макро- и микрососудистых осложнений СД сокращалась [3]. В экспериментальных моделях было продемонстрировано, что RYGB способствует раннему улучшению функции ЛПВП, включая способность ОТХ, антиапоптотическую, антиоксидантную и противовоспалительную активность. RYGB также быстро восстанавливает эндотелиальную дисфункцию, повышая способность ЛПВП продуцировать NO. Восстановление функции ЛПВП после бариатрической операции было стабильным в течение длительного времени [36].

Таким образом, значительное снижение избыточной массы тела с помощью низкокалорийного питания, богатого антиоксидантами, или RYGB являются мероприятиями, направленными на повышение уровня ЛПВП, усиление ОТХ и снижение активности CETP. При этом также увеличивается активность ферментов ЛХАТ, ПОН-1, повышается способность ЛПВП к высвобождению NO в эндотелиальных клетках.

Влияние ниацина (никотиновая кислота - НК, витамин B3). Основными органами-мишенями НК являются печень и жировая ткань. В печени НК ингибирует диацилглицерол-ацилтрансферазу-2, что ведет к уменьшению секреции ЛПОНП и снижению уровня ЛПНП в плазме крови. Но, прежде всего, НК способствует повышению уровня ХС-ЛПВП и апоА-I за счёт стимуляции продукции апобелка в печени [1].

Ранняя оценка монотерапии ниацином для уменьшения риска ССЗ оказалась многообещающей. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Coronary Drug Project) в течение 15-летнего наблюдения были продемонстрированы преимущества монотерапии НК: уменьшение частоты возникновения ССЗ, снижение риска смертельных исходов [11]. Согласно данным метаанализа, опубликованного в 2010 г., длительное применение НК уменьшало частоту сердечно-сосудистых осложнений на 25% [9], а в сочетании со статинами способствовало регрессу атеросклероза, оцениваемому по изменениям толщины интима-медиа сонной артерии [6]. Однако в результате дальнейших исследований не было выявлено положительного клинического эффекта от монотерапии препаратом, более того, было обнаружено увеличение количества серьёзных нежелательных эффектов (приливы крови к коже головы, шеи и верхней части туловища). Побочные действия НК были обусловлены высвобождением в коже простагландина D2 (ПГД2), из-за чего терапия ниацином не стала популярной [52]. Современные формы ниацина замедленного высвобождения в комбинации с ларопипрантом (селективный антагонист рецептора ПГД$_2$) были разработаны для уменьшения побочного эффекта. Однако в исследовании, изучавшем эффективность препарата “Tredaptiv” (НК+ ларопипрант), не было обнаружено дополнительных преимуществ при добавлении препарата к терапии статинами. Кроме того, в группе, получавшей ниацин+ларопипрант, усиливалась инсулинорезистентность и увеличивался риск развития диабета на 32%, чем в группе плацебо. Лечение препаратом “Tredaptiv” увеличивало риск других побочных эффектов, включая миопатию, желудочно-кишечное кровотечение, инсульт и инфекции [52].

В исследовании здоровых добровольцев было показано, что терапия препаратом (НК+ларопипрант) в дозе 2 г/день в течение 16 нед. оказывала типичное влияние на липиды (ХС-ЛПВП увеличился на 16%; ХС-ЛПНП снижался на 20%, ТГ снижались на 15%), но вызывала протеомное ремоделирование ЛПВП с заменой апоА-I на SAA [19]. Частицы ЛПВП, обогащенные SAA, являются дисфункциональными, утрачивают атеропротекторные свойства ЛПВП и могут иметь провоспалительную активность [40]. Ниацин не оказывал существенного влияния на отток ХС по сравнению с исходным уровнем, что было показано in vitro на клетках макрофагов J774 и первичных эндотелиальных клетках аорты крупного рогатого скота. Ниацин не действовал на активацию фосфорилирования eNOS (Ser1179) и Akt (Ser473), а следовательно, он не влиял на способность ЛПВП улучшать функцию эндотелия. Возможно, этим объясняется, отсутствие кардиозащитного действия при терапии НК [19].

В настоящее время не одобрено к применению ни одного лекарственного препарата, содержащего НК [52].

Роль ингибиторов CETP. Белок, переносчик эХ (CETP) - гликопротеин, который синтезируется в печени и играет важную роль в двунаправленном переносе сложных эХС и ТГ между липопротеинами. Сложные эХС переносятся с ЛПВП на потенциально атерогенные частицы ЛПОНП и ЛПНП, которые затем удаляются с помощью печёночных рецепторов ЛПНП (LDLR). Ингибирование CETP снижает скорость передачи эХС из ЛПВП в ЛП, богатые ТГ, в результате увеличивается содержания эХС в ЛПВП. Ингибирование CETP или нокаутирование гена CETP у кроликов приводит к снижению выраженности атеросклероза аорты и коронарных артерий даже при кормлении пищей с высоким содержанием ХС [48]. Генетический полиморфизм, обусловливающий низкий уровень или активность CETP, сопровождается более высокой концентрацией ХС-ЛПВП, а также низкой концентрацией ХС-ЛПНП в крови, при этом снижается риск развития ИБС. Это послужило основанием для разработки лекарственных препаратов, относящихся к классу ингибиторов (иCETP), применение которых, как предполагалось, может привести к снижению риска развития осложнений ССЗ [6, 24, 48].

Четыре иCETP прошли испытания III фазы, но результаты двух из них – дальцетрапиба и торцетрапиба – были отрицательными. Исследование ILLUMINATE у больных ССЗ, принимающих торцетрапиб, несмотря на повышение ХС-ЛПВП и апоА-I (основного белка ЛПВП), было преждевременно прекращено. У больных наблюдали нарушение электролитного состава, увеличение концентрации альдостерона в плазме крови, повышение артериального давления, учащение сердечных приступов по сравнению с контрольной группой, получающей аторвастатин [5]. В исследовании dal-OUCOMES терапия иCETP, дальцетрапибом, не снижала риск осложнений и смертность от ССЗ, несмотря на отсутствие побочных эффектов по сравнению с торцетрапибом. Испытание также было прекращено досрочно из-за очевидной неэффективности препарата [43].

В исследовании ACCELERATE изучали эффективность мощного иCETP – эвацетрамиба. Назначенный в большой дозе (500 мг/сут) в виде монотерапии, он повышал уровень ХС-ЛПВП и снижал ХС-ЛПНП. Однако наблюдение также было остановлено примерно через 2 года из-за отсутствия эффективности в снижении сердечно-сосудистых событий [27].

В исследованиях REVEAL исследовали действие анацетрапиба. Использование анацетрапиба приводило к увеличению ХС-ЛПВП более чем в два раза, апоА-I на 36%. Эффективность и безопасность препарата исследовали на протяжении 4 лет. За время лечения анацетрапибом не наблюдали побочных эффектов. Анацетрапиб показал умеренное снижение основных сердечно-сосудистых осложнений уже в течение первого года лечения и значительное снижение в течение 4 лет по сравнению с плацебо [51]. Механизм благоприятного действия анацетрапиба связывают с улучшением качества ЛПВП. У лиц, получавших анацетрапиб, ЛПВП повышали ОТХ из макрофагов, нагруженных ХС, в 1,5—2 раза [48]. Другой иCETP, эвацетрапиб, увеличивал скорость ОТХ на 34%, а приём нового иCETP (TA-8995) - на 50% [6]. Кроме того, ЛПВП после приема иCETP сохраняли свои противовоспалительные и антиоксидантные эффекты [6,51]

Дополнительным бонусом к применению иCETP стало уменьшение частоты новых случаев диабета, снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы и индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR). Таким образом, иCETP противодействуют продиабетогенному действию статинов и терапии ниацином [30]. В связи с этим изучение и восстановление функциональных свойств ЛПВП при помощи ингибирования CETP продолжается.

Влияние рекомбинантных ЛПВП. Фосфолипидные комплексы апоА-I с низким содержанием липидов, так называемые рекомбинантные ЛПВП (рЛПВП), ранее были изучены в экспериментальных моделях на животных. Трансгенное увеличение апоА-I или внутривенное введение рЛПВП способствовали усилению ОТХ из макрофагов и выраженной регрессии атеросклероза у мышей и кроликов [6, 13, 37].

Одним из первых рЛПВП изучали комплекс нативного апоА-I с соевым лецитином - CSL-111. При введении CSL-111 в дозе 80 мг/кг однократно наблюдали уменьшение объема и изменение ультразвуковых характеристик бляшки [13]. Аналогичные результаты были получены при введении 4 еженедельных инфузий CSL-111 в дозе 40 мг/кг у пациентов с коронарным атеросклерозом [44]. У больных после атеротромботического инсульта или острого ИМ 4 еженедельные инфузии по 40 мг/кг CSL-111 увеличивали мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток, что приводило к восстановлению эндотелия и неоваскуляризации [16]. У пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий нижних конечностей даже однократное введение препарата через 5–7 дней приводило к значительному снижению содержания ХС и экспрессии молекул клеточной адгезии (VCAM-1) в бляшках, вырезанных при атерэктомии [14]. Переформулированная версия CSL-111, так называемая CSL-112, в четыре раза увеличивала ABCA1-опосредованный отток ХС. Начаты клинические исследования внутривенного введения CSL-112 [18].

В настоящее время изучается действие рЛПВП, CER-001, модифицированной отрицательно заряженной липопротеиновой частицы, содержащей рекомбинантный человеческий апоА-I и природные фосфолипиды. У мышей, находящихся на диете с высоким содержанием ХС, CER-001 способствовал усилению ОТХ [50]. У пациентов с семейной гипо-α-липопротеинемией терапия CER-001 приводила не только к увеличению содержания ХС в ЛПВП, но и ускоряла ОТХ. Кроме того было обнаружено значительное снижение активности воспаления в аортальных и каротидных бляшках, уменьшение толщины стенок сонной артерии [26]. Аналогичный эффект был получен у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [23]. У пациентов с ОКС 6 еженедельных инфузий CER-001 в дозе 3 мг/кг способствовали снижению общего объема атеромы по сравнению с плацебо [25,31,49].

Большой интерес представляют рЛПВП, содержащие апоА-I *Milano* (ETC-216), который отличается от апоА-I дикого типа заменой аминокислоты цистеин на аргинин в положении 173 и характеризуется более длинным периодом полураспада. Мутация апоА-I *Milano* впервые обнаружена в когорте итальянцев с низкой распространенностью атеросклероза, несмотря на очень низкий уровень ХС-ЛПВП [47]. Внутривенное введение ETC-216 приводило к значительному снижению содержания липидов в атероматозной бляшке и вызывало быструю и значительную регрессию атеросклероза у кроликов и мышей [49]. Внутривенное введение 5 еженедельных инфузий ETC-216 в дозе 15 мг/кг пациентам с ОКС также приводило к значительному снижению объема и средней максимальной толщины атеромы коронарных сосудов [35]. Однако в более поздних исследованиях, инфузия рЛПВП с апоА-I *Milano* не показала убедительную клиническую пользу. В исследованиях, проведенных в 22 больницах Канады и Европы, внутривенное введение стандартизированного рЛПВП, содержащего апоА-I *Milano* (MDCO-216), у пациентов с ОКС, получавших статины, не приводило к регрессии атеросклеротических бляшек [31].

В настоящее время апробируется новая форма рЛПВП, названная Тетранектин-апоА-I (ТН-апоА-I), созданная путем слияния трёх молекул апоА-I с белком тетранектина человека и фосфолипидами в различных соотношениях. Комплекс ТН-апоА-I не фильтруется почками и имеет более длительный период полувыведения, что потенциально повышает его эффективность. Было показано, что рЛПВП, ТН-апоА-I стимулируют ОТХ, активируют ЛХАТ и оказывают противовоспалительный эффект [37]. У кроликов однократная внутривенная инфузия ТН-апоА-I способствовала стабилизации атеросклеротических поражений за счёт значительного снижения миграции моноцитов и содержания макрофагов в бляшках сонных артерий. Количественная оценка ОТХ образцов плазмы кроликов, проводимая на мышиных макрофагах J774, показала, что ТН-апоА-I вызывают заметное увеличение оттока ХС через ABCA1-опосредованный путь. Кроме того, инфузия рЛПВП значительно снижала эндотелиальную экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1), проявляя противовоспалительный эффект и оказывая защитное действие на эндотелиальные клетки [37]. Предполагают, что рЛПВП индуцируют антиоксидантный белок 24-дегидрохолестеринредуктазу (DHCR24) в эндотелиальных клетках, что приводит к усилению их противовоспалительных свойств [41].

Таким образом, исследования показывают, что инфузии рЛПВП являются эффективными акцепторами высвобождения ХС из макрофагов, усиливают ОТХ и оказывают противовоспалительное действие на стенку артерии. Эти программы продолжают проходить клинические испытания.

Использование миметиков апоА-I. Пептиды-миметики apoA-I представляют собой серию синтезированных пептидов, которые обладают биологическими функциями нативного апоА-I. Среди пептидов-миметиков наиболее изученным и эффективным препаратом является D-4F, содержащий 4 остатка фенилаланина (F) [54]. D-4F – пептид, состоящий из 18 аминокислот, не разлагается пищеварительными ферментами и проникает в плазму перорально [15]. Показано, что D-4F проявлял антиатерогенные эффекты, аналогичные ЛПВП: ускорял образование пре-β-ЛПВП, повышал ОТХ, увеличивал экспрессию eNOS и продукцию NO, снижал окислительный стресс. Механизм антиоксидантного действия D-4F связан с экспрессией индуцибельного фермента гемоксигеназы 1 (HO-1). Последний нейтрализует АФК, образованные окисленными ЛПНП, предотвращая воспаление и апоптоз в клетках, что в итоге способствует восстановлению эндотелия и его функций. D-4F, ингибируя экспрессию молекул адгезии, а также хемотаксический фактор моноцитов-1 (MCP-1), способствует миграции и репарации эндотелиальных клеток HAEC [28].

RVX-208 – так же небольшая синтетическая молекула, известная как RVX000222, разработанная в лаборатории Resverlogix Corporation (Калгари, AB, Канада) для лечения ОКС, атеросклероза и болезни Альцгеймера. Пероральный препарат RVX-208 избирательно активирует ядерный фактор транскрипции, который увеличивает печеночную и кишечную продукцию апоА-I. В клетках HepG2 препарат RVX-208 индуцировал синтез мРНК апоА-I и белка, что приводило к повышению уровня пре-β-ЛПВП и α-ЛПВП [34]. У африканских зеленых обезьян, получавших RVX-208 (в дозе 7,5; 15 и 30 мг/кг 2 раза в день или 60 мг/кг 1 раз в сут в течение 2 мес.), в сыворотке крови повышался уровень апоА-I и ЛПВП на 57 и 92, соответственно. При этом инкубация сыворотки крови с мышиными макрофагами усиливала ОТХ [4]. Результаты исследований в фазе

Ib/IIa испытаний демонстрируют безопасность и хорошую переносимость RVX-208. У здоровых добровольцев было выявлено значительное увеличение количества пре-β-ЛПВП, апоА-I и усиление оттока ХС из макрофагов [34]. К сожалению, значительного увеличения уровня апоА-I (как у обезьян) не было выявлено у пациентов с ИБС даже при назначении высокой дозы RVX-208. При этом максимальная доза препарата повышала уровень трансаминаз в 3 раза. Обнадёживающим результатом в исследовании было улучшение ОТХ (примерно на 20%) за счет ускоренного созревания ЛПВП [32].

Таким образом, повышение уровня апоА-I за счет экзогенного введения рЛПВП или с использованием пептидов-миметиков апоА-I обеспечивает положительное влияние на ОТХ, функцию эндотелия и регрессию атеросклеротической бляшки. Улучшение функции эндотелия происходит за счет ингибирования апоптоза, воспаления и увеличения продукции NO.

Заключение. Исследования последних лет показали, что в патогенезе атеросклеротических поражений сосудов и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний, значительная роль принадлежит модифицированным или дисфункциональным ЛПВП. Такие ЛПВП теряют свои антиатерогенные, антиоксидантные, противовоспалительные свойства. Существует несколько подходов к восстановлению утраченных функций ЛПВП. Среди них простые, но весьма эффективные: повышение повседневной физической активности, диета, способствующая снижению излишней массы тела. В последние годы для коррекции обмена липопротеинов предлагается использовать ингибиторы СЕТР, пептиды-миметики апоА-I, рЛПВП и ЛПВП, содержащие апоА-I Milano.

Такие терапевтические подходы позволяют не только повысить уровень ЛПВП и апоА-I в плазме крови, но и усилить их антиатерогенное действие через ускорение ОТХ, повышение активности ферментов ЛХАТ и ПОН-1, восстановление функций эндотелия сосудов. Однако для оценки безопасности и эффективности этих подходов необходимы дополнительные клинические испытания.

Литература

1. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(5): 3826. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826

2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Russian J. Cardiology. 2020; 25(5):3826. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826

2. Adams V, Besler C, Fischer T, Riwanto M, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties. Circ Res. 2013; 113(12): 1345–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301684

3. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. JAMA. 2019; 322: 1271–82. DOI: 10.1001/jama.2019.14231

4. Bailey D, Jahagirdar R, Gordon A, et al. RVX-208: a small molecule that increases apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in vitro and in vivo. JACC. 2010; 55: 2580-2589. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.035

5. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. NEJM. 2007; 357(21): 2109-2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628

6. Barter PJ, Rye KA. Targeting High-density Lipoproteins to Reduce Cardiovascular Risk: What Is the Evidence? Clin Ther. 2015; 37: 2716-2731. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.07.021

7. Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ., Deckers J, Ray DW, Staels B, De Bosscher K. Molecular actions of PPARalpha in lipid metabolism and inflammation. Endocr Rev. 2018; 39(5): 760-802. DOI: 10.1210/er.2018-00064.PMID: 30020428

8. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. BBA Clinical. 2017; 8: 66–77. DOI:10.1016/j.bbacli.2017.07.002

9. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010; (2): 353-61. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023

10. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low- intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. Med Sci Sports Exerc. 2008; 40: 1263–1270. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31816c091d

11. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of Niacin in Patients With Versus Without the Metabolic Syndrome and Healed Myocardial Infarction (from the Coronary Drug Project). AM J Cardiol. 2006. 97(4), 477–479. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.08.070

12. Casella-Filho A, Chagas AC, Maranhão RC, et al. Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high-density lipoproteincholesterol in the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2011; 107(8): 1168–1172. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.014

13. Chen W, Wu Y, Lu Q, Wang S, Xing D. Endogenous ApoA-I expression in macrophages: a potential target for protection against atherosclerosis. Clin Chim Acta. 2020; 505: 55-59. DOI: 10.1016/j.cca.2020.02.025

14. DeGoma EM, Rader DJ. Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(5): 266-277. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.200

15. Dunbar RL, Movva R, Bloedon LT, et al. Oral apolipoprotein A-I mimetic D-4F lowers HDL-inflammatory index in high-risk patients: a first-in-human multiple-dose, randomized controlled trial. Clin Transl Sci. 2017; 10: 455–469. DOI: 10.1111/cts.12487

16. Gebhard C, Rheaume E, Berry C, et al. Beneficial effects of reconstituted high-density lipoprotein (rHDL) on circulating CD34+ cells in patients after an acute coronary syndrome. PLOS ONE. 2017; 12(1): e0168448. DOI: 10.1371/journal.pone.0168448

17. Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Rahbarizadeh F, Zare-Kookandeh N, Gholizadeh M, Roudbari F, Zare-Kookandeh A. Heart ABCA1 and PPAR-α genes expression responses in male rats: effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna. Res Cardiovasc Med. 2013; 2(4): 153–159. DOI: 10.5812/cardiovascmed.13892

18. Gille A, D'Andrea D, Tortorici MA, Hartel G, Wright SD. CSL112 (apolipoprotein A-I [human]) enhances cholesterol efflux similarly in healthy individuals and stable atherosclerotic disease patients highlights. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38(4): 953–963. DOI:10.1161/atvbaha.118.310538

19. Gordon SM, Amar MJ, Jeiran K, Stagliano M, Staller E, Playford MP, Mehta NN, Vaisar T, Remaley AT. Effect of niacin monotherapy on high density lipoprotein composition and function. Lipids Health Dis. 2020; 19(1):190. DOI: 10.1186/s12944-020-01350-3

20. Hernaez A, Castaner O, Elosua R, Pinto X, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Arós F, Serra-Majem L, Fiol M, Ortega-Calvo M, Ros E, Martínez-González MA, de la Torre R, López-Sabater MC, Fitó M. Mediterranean diet improves high-density lipoprotein function in high-cardiovascular-risk individuals: a randomized controlled trial. Circulation. 2017; 135(7): 633-643. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023712

21. Hoang A, Tefft C, Duffy SJ, Formosa M, Henstridge DC, Kingwell BA. et al. ABCA1 expression in humans is associated with physical activity and alcohol consumption. Atherosclerosis. 2008; 197: 197–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.017

22. Hou L, Tang S, Wu BJ, Ong KL, Westerterp M, Barter PJ, Cochran BJ, Tabet F, Rye KA. Apolipoprotein A-I improves pancreatic β-cell function independent of the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. FASEB J. 2019; 33(7): 8479-8489. DOI: 10.1096/fj.201802512RR.

23. Hovingh GK, Smits LP, Stefanutti C, et al. The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoproteinmimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: the modifying orphan disease evaluation (MODE) study. Am Heart J. 2015; 169: 736-742.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.01.008

24. Jomard A, Osto E. High density lipoprotein: metabolism, function, and therapeutic potential. Front Cardiovasc Med. 2020; 7(39): 1-12. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00039

25. Kataoka Y, Andrews J, Duong M, et al. Regression of coronary atherosclerosis with infusions of the high-density lipoprotein mimetic CER-001 in patients with more extensive plaque burden. Cardiovasc Diagn Ther. 2017; 7: 252-63. DOI: 10.21037/cdt.2017.02.01

26. Kootte RS, Smits LP, van der Valk FM, et al. Effect of open-label infusion of an apoA-I-containing particle (CER-001) on RCT and artery wall thickness in patients with FHA. J Lipid Res. 2015; 56: 703-712. DOI: 10.1194/jlr.M055665

27. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. NEJM. 2017; 376(20): 1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581

28. Liu D, Ding Z, Wu M, Xu W, et al. The apolipoprotein A-I mimetic peptide, D-4F, alleviates ox-LDL-induced oxidative stress and promotes endothelial repair through the eNOS/HO-1 path-

way. JMCC. 2017; 105: 77-88. DOI:10.1016/j.yjmcc.2017.01.017

29. Marques LR, Diniz TA, Antunes BM, Rossi FE, Caperuto EC, Lira FS, Gonçalves DC. Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. Front Physiol. 2018; 9: 526. DOI: 10.3389/fphys.2018.00526

30. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Huerin M, Molinero G, Valero R, Nogueiraet JP. Therapy with cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and diabetes risk. Diabetes Metab. 2018; 44: 508-513. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.02.005

31. Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, et al. Effect of serial infusions of CER-001, a pre-β high-density lipoprotein mimetic, on coronary atherosclerosis in patients following acute coronary syndromes in the CER-001 atherosclerosis regression acute coronary syndrome trial: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2018; 3(9): 815-822. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2121

32. Nicholls SJ, Puri R, Wolski K, et al. Effect of the BET protein inhibitor, RVX-208, on progression of coronary atherosclerosis: results of the phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, ASSURE trial. Am J Cardiovasc Drugs. 2016; 16(1), 55-65. DOI: 10.1007/s40256-015-0146-z

33. Ngo Sock SE, Chapados NA, Lavoie JM. LDL receptor and Pcsk9 transcripts are decreased in liver of ovariectomized rats: effects of exercise training. Horm Metab Res. 2014; 46: 550–555. DOI: 10.1055/s-0034-1370910

34. Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis DP, Wong NC, Banach M. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. Expert Opin Investig Drugs. 2015; 24(10): 1389–1398. DOI:10.1517/13543784.2015.1083010

35. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290(17): 2292–2300. DOI: 10.1001/jama.290.17.2292

36. Osto E, Doytcheva P, Corteville C, Bueter M, Dorig C, Stivala S, et al. Rapid and body weight-independent improvement of endothelial and high-density lipoprotein function after Roux-en-Y gastric bypass: role of glucagon-like peptide. Circulation. 2015; 131(10): 871-881. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011791

37. Parolini C, Adorni MP, Busnelli M, Manzini S, Cipollari E, Favari E, Lorenzon P, Ganzetti GS, Fingerle J, Bernini F, Chiesa G. Can infusions of large synthetic HDL containing trimeric apoA-I stabilize atherosclerotic plaques in hypercholesterolemic rabbits. J Cardiol. 2019; 35(10): 1400-1408. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.033

38. Poteryaeva ON, Usynin IF. Antidiabetic role of high density lipoproteins. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2019; 13(2): 113-121. DOI: 10.1134/S1990750819020070

39. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. J. Lipid. Res. 2013; 54, 3227–3243. DOI: 10.1194/jlr.R037762

40. Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2016; 13(1): 48–60. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.124

41. Rye K-A, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. J Lipid Res. 2013; 55(2): 168-179. DOI: 10.1194/jlr.R039297

42. Schmiedtova M, Heczkova M, Kovar J, Kralova LI, Poledne R. Reverse transport of cholesterol is the reason for resistance to development of atherosclerosis in Prague hereditary hypercholesterolemic (PHHC) rat. Physiol Res. 2014; 63(5): 591-6.

43. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. NEJM. 2012; 367: 2089-2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797

44. Shaw JA, Bobik A, Murphy A, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. Circ Res. 2008; 103(10): 1084-1091. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182063

45. Soran H, Schofield J D, Durrington P. N. Antioxidant properties of HDL. Front Pharmacol. 2015; 6: 222. DOI: 10.3389/fphar.2015.00222

46. Tabet F, Cuesta Torres LF, Ong KL, Shrestha S, Choteau SA, Barter PJ, Clifton P, Rye R-A. High-density lipoprotein-associated miR-223 is altered after diet-induced weight loss in overweight and obese males. PLoS ONE. 2016; 11(3): e0151061. DOI: 10.1371/journal.pone.0151061

47. Takata K, Di Bartolo BA, Nicholls SJ. High-density lipoprotein infusions. Cardiol Clin. 2018; 36(2): 311-315. DOI:10.1016/j.ccl.2017.12.012

48. Tall AR., Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors. Circ Res. 2018; 122(1): 106–12. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311978

49. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. Eur Heart J., 2014; 35(46), 3277-3286. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu171

50. Tardy C, Goffinet M, Boubekeur N, et al. HDL and CER001 inverse-dose dependent inhibition of atherosclerotic plaque formation in apoE-/- mice: evidence of ABCA1 down-regulation. PLOS ONE. 2015; 10:e0137584. DOI: 10.1371/journal.pone.0137584

51. The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. NEJM. 2017; 377(13), 1217-1227. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444

52. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014; 371(3): 203-212. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955

53. Vaisberg M, Bachi AL, Latrilha C, Dioguardi GS, Bydlowski SP, Maranhão RC. Lipid transfer to HDL is higher in marathon runners than in sedentary subjects, but is acutely inhibited during the run. Lipids. 2012; 47: 679–686. DOI: 10.1007/s11745-012-3685-y

54. Xu W, Qian M, Huang C, et al. Comparison of mechanisms of endothelial cell protections between high-density lipoprotein and apolipoprotein A-I mimetic peptide. Front Pharmacol. 2019; 10: 817. DOI: 10.3389/fphar.2019.00817

55. Zhang S, Liu Y, Li Q. et al. Exercise improved rat metabolism by raising PPAR-α. Int J Sports Med. 2011; 32: 568–573. DOI: 10.1055/s-0031-1271755

56. Zhao Q, Li J, Yang J, Li R. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure. Medicine (Baltimore). 2017; 96(9):e6094. DOI: 10.1097/MD.0000000000006094

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

С.К. Кононова

«ПРАВО НЕ ЗНАТЬ» - ЭТИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ ПОЗДНОМАНИФЕСТИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.26

УДК 616-056.7:17 (571.55)

В статье рассматривается этический принцип «право не знать», связанный с ДНК-тестированием болезней с поздним началом развития, на материалах зарубежных публикаций. Для генетиков и врачей Республики Саха (Якутия) данная проблема будет требовать обсуждений и принятия решений, так как в популяции широко распространено наследственное поздноманифестирующее заболевание – спиноцеребеллярная атаксия I типа, ДНК-тестирование которого применяется в практической медицине республики с 2000 г. Хорея Гентингтона является наиболее исследованным по биоэтическим вопросам наследственным заболеванием. По мнению специалистов, требуется обновление рекомендуемых руководящих принципов тестирования хореи Гентингтона в контексте принципа «право не знать» объединенным комитетом генетиков, неврологов, а также экспертов по правовым и этическим вопросам.

Ключевые слова: биоэтика, право не знать, ДНК-тестирование, пренатальная диагностика, хорея Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа.

The article examines the ethical principle - the ‘right not to know’, associated with DNA testing of diseases with late onset of development, based on the materials of foreign publications. For geneticists and doctors of the Republic of Sakha (Yakutia), this problem will require discussion and decision-making steps, since type I spinocerebellar ataxia as the hereditary late manifestation disease is widespread in the population, DNA testing of which has been used in practical medicine of the republic since the 2000s. Huntington's chorea is the most researched hereditary disease on bioethical issues. According to experts, it is necessary to update the recommended testing guidelines for Huntington's chorea in the context of the principle of ‘right not to know’ with a joint committee of geneticists, neurologists, and legal and ethical experts.

Keywords: bioethics, right not to know, DNA testing, prenatal diagnostics, Huntington's chorea, spinocerebellar ataxia type 1.

Введение. Стремительное развитие молекулярно-генетических исследований, высокопроизводительных методов секвенирования генома и широкое использование ДНК-диагностики различных заболеваний являет собой несомненный прогресс в науке и практической медицине, но данный прогресс также имеет и обратную сторону медали, а именно обострение этических проблем вмешательства в геном человека, таких как автономия личности, конфиденциальность генетической информации, морально-психологические последствия для личности при сложном выборе решений, связанных с ДНК-тестированием [3,7,10].

В течение жизни индивид может прибегнуть к различным видам генетического тестирования в зависимости от целей, которые ставит перед собой: ДНК-тестирование для выяснения причины своего заболевания или заболевания, передающегося в роду, тестирование для установления родства, тестирование для определения совместимости тканей организма, для прогнозирования переносимости различных вариантов лекарств. Чаще всего люди обращаются к генетическому тестированию в медицинских целях для диагностики наследственных патологий. В настоящее время с помощью ДНК-тестирования диагностируют не только огромное количество различных заболеваний, но и очень часто предрасположенность к ним [21,31].

В России проблеме «право не знать» посвящено небольшое количество публикаций философского характера, в частности существует мнение, что предиктивное направление медицины, основанное одновременно на универсальных биологических законах и персонализированной генетической доклинической диагностике потенциальных патологий конкретного человека, неизбежно поставит индивида в сложную моральную и экзистенциальную ситуацию [5]. Происходит переосмысление сложившихся к настоящему времени этико-нормативных установок с учетом новых возможностей геномной медицины, и речь идет не о возвращении к патернализму, а о необходимости более широкой концепции автономии, учете уже существующих ограничений в отношении информирования и понимания семейной специфики генетической информации [1].

Целью данной статьи является обсуждение этического принципа «право не знать», связанного с ДНК-тестированием поздноманифестирующих заболеваний. Для генетиков и врачей данная проблема определенно будет требовать обсуждений и принятия решений, так как в Республике Саха (Якутия) широко распространено наследственное заболевание с поздним началом развития – спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (СЦА1), ДНК-тестирование которого применяется в практической медицине республики с 2000 г. Опыт наших исследований в области этики генетического консультирования и ДНК-тестирования выявил сложный пласт социальных, правовых и психологических проблем, требующих пристального внимания специалистов [6,23].

Принцип «право не знать» и ДНК-тестирование наследственных болезней. Существуют основополагающие этические принципы, связанные с ДНК-тестированием наследственных болезней: недирективность генетического консультирования, соблюдение автономии личности, сохранение конфиденциальности генетической информации любого вида, принцип справедливости и информированности [2, 3, 28]. Издавна врач является доверенным лицом пациента, который вверил ему свое здоровье. Профессионализм медицинских работников заключается в компетентности, способности защищать интересы не только своих пациентов, но и общественные интересы, чтобы не потерять доверие социума к медицине в целом [33].

В последнее десятилетие с наступлением «геномной эры» происходит некоторая трансформация устоявшихся этических правил. Наиболее обсуждаемым и сложным для врачей

КОНОНОВА Сардана Кононовна – к.б.н., в.н.с.-зав.лаб. ЯНЦ КМП, konsard@rambler.ru

и генетиков является этический принцип «право не знать» [11,12]. Исследователь в области права Andorno (2004) пишет: «Утверждение о «праве не знать» может показаться странным. В течение последних десятилетий настоятельно подчеркивалось, что пациент имеет право быть информированным о рисках и преимуществах лечения или вмешательства и на этой основе давать на них согласие или нет. Подтвердив «право пациента знать» в качестве основополагающего этического и юридического принципа, мы теперь сталкиваемся с явно противоположным требованием. Это происходит, в частности, в области генетики: по мере увеличения прогностической способности генетических тестов все больше и больше людей узнают, что они подвержены риску серьезного заболевания без каких-либо реальных шансов *снизить* этот риск или получить эффективное лечение» [8,22].

Недавние исследования в области когнитивной психологии показали, что люди часто предпочитают незнание полной информации. Например, недавнее исследование показало, что 85-90% не хотели бы заранее знать, какие негативные события поразят их в будущем (например, причина смерти, развод) [24]. Однако предпочтение незнания в отношении потенциально угрожающих предстоящих жизненных событий, по-видимому, менее выражено в контексте генетического тестирования, генетическое тестирование в целом положительно оценивается общественностью [18]. Было показано, что большинство хочет узнать о результатах генетического тестирования и что практически нет разницы между информацией о риске (например, информацией о статусе носителя) и информацией о возможном диагнозе (например, о начале деменции) [17,38]. Интересно, что некоторые пациенты из группы 50% риска хореи Гентингтона (ХГ) захотели узнать свой генетический статус с любым, даже положительным результатом, по их словам, они могли бы спланировать дальнейшую работу и наметить приоритеты в жизни [30,36,42].

Этический принцип «право не знать» признан в международных и национальных законодательствах согласно актам и конвенциям: "каждый имеет право знать любую полученную информацию о своем здоровье, пожелания отдельных лиц не быть проинформированными об этом должны соблюдаться"; "пациент имеет право не быть информированным по его/ее прямому запросу, если только это не требуется для защиты жизни другого человека"; "право каждого человека решать, быть или не быть в курсе результатов генетической экспертизы и вытекающих из этого последствий, должно соблюдаться" [4,19,41].

В настоящее время весь геном человека может быть быстро секвенирован и проанализирован при постоянно снижающихся финансовых затратах. Такие высокопроизводительные методы, весьма вероятно, могут привести к случайным находкам и выводам [40]. В исследованиях Hofmann (2016) это определяется выражением «incidental findings of uncertain significance» (IFUS) – случайные выводы неопределенного значения. В качестве примера приведем случай, опубликованный в газете «The New York Times» в 2014 г. *"Дженнифер было 39 лет, и она была совершенно здорова, но ее бабушка умерла молодой от рака молочной железы, поэтому она решила пройти тестирование на мутации в двух генах, которые, как известно, повышают риск заболевания. Когда генетический консультант предложил дополнительные тесты на 20 других генов, связанных с различными видами рака, Дженнифер сказала "да". "Чем больше информации, тем лучше", - подумала она. Результаты, по ее словам, были "сюрреалистичными". У нее не было мутаций в генах рака молочной железы, но одна из них была связана с высоким риском рака желудка. У людей с семейным анамнезом заболевания эта мутация считается настолько рискованной, что пациентам, которые даже не больны, часто советуют удалить желудки. Но никто не знает, что может означать это открытие у кого-то вроде Дженнифер, в семье которой не было этой болезни"[25].* Как видно, геномные технологии производят неожиданные находки, такие как гены восприимчивости к раку, которые имеют клиническое значение для тех, кто был протестирован, и их семей. Готовы ли люди или их семьи, которые искали тест, знать эти результаты, остается под вопросом [16,22,27]. В канадской выборке пациентов из отягощенных семей с ХГ провели трехлетнюю программу по предиктивному и пренатальному ДНК-тестированию ХГ, при этом 88% пациентов из этой выборки отказались от прогностического ДНК-теста [35]. В другом исследовании при анкетировании участников гипотетического сценария по проблеме пресимптоматической диагностики неизлечимых болезней 50% респондентов не захотели бы получить плохую информацию о своем здоровье, в том числе и при диагностике ХГ. Причины были ожидаемые – неизлечимость заболевания, страх инвалидности, возможная депрессия и стресс [43]. Melnyk (2012) показал, что отсутствие ресурсов для преодоления болезни, ожидаемое сожаление и узнавание о неконтролируемых предикторах были связаны с избеганием информации о риске рака молочной железы [16,32]. В других сообщениях конкретное решение о необходимости узнать геномную информацию индивидом в гипотетических сценариях, представляющих случаи инвалидизирующих заболеваний с поздним началом, было явно предопределено особенностями сценария заболевания, а именно «возможностью контролировать заболевание» и «точностью ДНК теста» [13,22].

Неразглашение положительных результатов может быть проблематичным как для врачей в области генетики, так и для тех, кто проводит генетическое тестирование. Это является сложной этической ситуацией, когда они работают в рамках медицинских этических границ, основанных на принципах автономии, благотворительности и справедливости [28,39].

Этический принцип «право не знать» также связан с проблемой ДНК-тестирования несовершеннолетних. При исследованиях биоэтических проблем медико-генетического консультирования пациентов из группы риска СЦА1 было описано несколько прецедентов пресимптоматического ДНК-тестирования несовершеннолетних детей в семьях, отягощенных СЦА1. Один из них был связан с понятным желанием матери оградить дочь от психологического напряжения при ее будущем поступлении в высшее учебное заведение. Мать полагала, что если дочь – носитель мутации СЦА1 и во взрослом возрасте заболеет, то ей нет смысла прилагать усилия для получения высшего образования. С таким настроем мама девочки просила раскрыть ей результаты ДНК-тестирования, но в просьбе было отказано, так как данный прецедент расценивался как невольная дискриминация в пределах собственной семьи девочки. Следующий случай был связан с переводом мальчика из секции бокса на менее травмирующий вид спорта по убедительной просьбе родителей, которых очень беспокоил результат ДНК-теста и здоровье сына. Несмотря на принцип неразглашения врачам пришлось удовлетворить просьбу родителей на раскрытие генетического статуса ребенка. Описанные случаи раскрывают сложные этические проблемы, решение зависит от уровня образованности родителей, от материального обеспечения семьи и от множества разных нюансов, о которых врачи могут и не знать. Не исключено формирование в семье особого отношения к ребенку, возможности дискриминации в получении образования или в сфере страхования. Преждевременное раскрытие ребенку его генетического статуса может повлечь потерю им уверенности, самоидентификации в обществе, искажение ценностей и целей в жизни [9,14,20].

«Право не знать» в пренатальной диагностике заболеваний с поздним началом развития. С 2002 г. в практической медицине Республики Саха (Якутия) осуществляется пренатальная диагностика (ПД) спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа с соблюдением основополагающих биоэтических принципов: полного информирования семьи о процедуре ПД, приоритетного права беременной решать вопрос о судьбе плода, выполнения процедуры ПД на ранних сроках до 12 нед. беременности, сохранения автономности пациента и конфиденциальности [15]. Однако мы не исключаем возникновения более сложных этических ситуаций при ПД СЦА1, связанных с досимптоматическим ДНК-тестированием носителей мутации в гене *SCA1.*

Для более полного раскрытия вопроса обратимся к исследованиям этических проблем ПД другого нейродегенеративного заболевания - хореи Гентингтона, которая также относится к группе моногенных заболеваний с динамическими мутациями и поздним началом развития, как и СЦА1. Описанный Erez et al. (2010) случай поднимает важный этический вопрос: существует ли право на генетическое незнание (право не знать), когда это подвергает других (партнера) риску ненужных медицинских процедур.

34-летняя женщина обратилась в дородовую клинику за генетической консультацией. Она была на 12-й неделе беременности и недавно узнала, что у отца ее мужа ХГ. После получения генетической консультации она и ее муж прошли пренатальное тестирование плода. Результаты обследования мужа показали, что он не имеет риска развития ХГ и, как и ожидалось, у плода также не было обнаружено риска развития ХГ. Это случай семейной болезни ХГ, когда пробанд, находящийся в группе риска, предпочел не знать свой статус заболевания, но хотел знать статус своего будущего ребенка. Три года спустя пара вернулась на дородовую консультацию, чтобы получить предимплантационную генетическую диагностику (включая экстракорпоральное оплодотворение) для будущих беременностей, при этом супруга пробанда должна была подвергнуться ненужной для нее процедуры и, соответственно, неоправданному риску для своего здоровья.

В данном случае перед врачами встает дилемма, как использовать накопленный опыт в пользу пациента, не подвергая его выполнению ненужных процедур и одновременно постараться наиболее деликатно раскрыть полезную для семьи информацию, чтобы дать возможность принять наиболее правильное решение по процедуре пренатального тестирования и дальнейшей перспективы [34,40].

ХГ является не только самым исследованным по биоэтическим вопросам наследственным заболеванием, но и самым продвинутым в плане взаимодействия исследователей и врачей с Ассоциацией отягощенных семей и пациентов с ХГ [34].

Исторически еще в 1985 г. во Франции и в 1989 г. в Канаде международная группа по изучению хореи Гентингтона при Всемирной федерации неврологии обсуждала биоэтические и правовые вопросы, связанные с научными исследованиями ХГ. В результате был принят свод этических принципов и правил пресимптоматического ДНК-тестирования ХГ. Этим правилам рекомендовалось следовать не только врачам – генетикам и специалистам, осуществляющим ДНК-тестирование, но и пациентам из группы риска по ХГ, поскольку в нем соблюдались интересы и врача, и тестируемого. Позже были достигнуты значительные успехи по разработке и внедрению прямой ДНК-диагностики в медицинскую практику, данный анализ стал рутинной процедурой. В 1994 г. расширенный и уточненный протокол ДНК-тестирования и медико-генетического консультирования ХГ стал основным документом для специалистов многих стран, где была возможность организовать молекулярно-генетические лаборатории [26,29,37].

В настоящее время, в эру геномики и применения высокопроизводительных методов секвенирования генома, специалисты полагают, что пришло время вернуться к вопросу обновления рекомендуемых руководящих принципов тестирования ХГ объединенным комитетом генетиков, неврологов, а также экспертов по правовым и этическим вопросам. Предлагается акцентировать внимание специалистов на следующие пункты: ключевыми специалистами в процессе консультирования должны быть врач-генетик, психолог, невролог. Чтобы снизить риск проведения ненужного теста на родителе и плоде, крайне важно подтвердить диагноз ХГ в семье. Большинство генетических тестов наиболее информативны, если сначала проверяется клинически пораженный член семьи, прежде чем использовать тест для прогнозирования генетического статуса для клинически незатронутого члена семьи. Если рассматривать пренатальное тестирование, то процедура и тип клеток влияют на интерпретацию результатов. При ХГ существует категория промежуточных аллелей, которые потенциально могут распространиться на диапазон заболеваний в течение одного поколения. Генетическая консультация по самым высоким стандартам должна быть доступна в каждой стране и предоставляться специализированным подразделением генетического консультирования. Совместное обсуждение вопроса консультантом и консультируемым должно быть направлено на получение добровольного и осознанного согласия тестируемого на проведение ДНК-тестирования. Получение положительного результата ДНК-теста не должно быть препятствием для деторождения, если тестируемый принял решение о пролонгировании беременности [34].

Заключение. «Право не знать» широко обсуждается в зарубежной литературе: есть как сторонники, так и противники данного этического принципа. Аргументами «за» соблюдение принципа являются, прежде всего, опасения исследователей в нарушении основных этических принципов, а именно прав и автономии личности. Произойдет неизбежное усиление патернализма в медицинской практике, а также потеря принципа конфиденциальности генетической информации. Невозможно будет оценить морально-психологические страдания пациента, особенно при прохождении им досимптоматического ДНК-тестирования неизлечимого заболевания. Вместе с тем эксперты в данной области – противники принципа «права не знать», считают, что пациент должен быть полностью информированным по любому заболеванию, сокрытие данных, имеющих значение для родственников также одновременно нарушает их права и подвергает риску проведения ненужных процедур, таких как пренатальная или преимплатационная диагностика.

Обсуждения и дискуссии будут продолжаться, будут исследоваться этические правила ДНК-тестирования, полногеномного ДНК-секвенирования и связанных с ним «случайных находок» генома человека. Особенно актуальны биоэтические исследования в Республике Саха (Якутия), где выполняются рутинное ДНК-тестирование и пренатальная ДНК диагностика поздноманифестирующих наследственных заболеваний.

Литература

1. Гребенщикова Е.Г. Пресимптоматическое генетическое тестирование: от права знать к праву не знать / Е.Г. Гребенщикова // Межрегиональная общественная организация «Русское общество истории и философии науки».-2020.-С. 99-102.

Grebenshchikova, E. G. Presymptomatic genetic testing: from the right to know to the right not to know / E. G. Grebenshchikova //Moscow: Interregional public organization "Russian Society of History and Philosophy of Science".- 2020.- P. 99-102.

2. Биоэтические проблемы пресимптоматического ДНК-тестирования мозжечковой атаксии 1 типа у детей / С.К. Кононова [и др.] // Материалы конф. «Детское здравоохранение в Республике Саха (Якутия): оптимизация работы и стратегия развития». - Якутск, 2003. - С.140-141.

Bioethical problems of presymptomatic DNA testing of cerebellar ataxia type 1 in children / S.K. Kononova [et al.] // Children's healthcare in the Republic of Sakha(Yakutia): optimization of work and development strategy. -2003.- P,140-141.

3. Ижевская В.Л. Этические проблемы клинического применения современных методов анализа генома / В.Л. Ижевская // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. – 2016. - С.18-31.

Izhevskaya, V. L. Ethical problems of clinical application of modern methods of genome analysis / V. L. Izhevskaya // Molecular biological technologies in medical practice. Novosibirsk: Limited Liability Company "Akademizdat".-2016.-P. 18-31.

4. Конвенция "О защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине" [Электронный ресурс], URL:http://www.imbp.ru/BioEtika/Principles/Convention.html

The Convention "On the Protection of Human Rights and Dignity in connection with the Application of the Achievements of Biology and Medicine: the Convention on Human Rights and Biomedicine". URL:http://www.imbp.ru/BioEtika/Principles/Convention.html

5.Лехциер В.Л. Медицина 4П и ситуация нового Эдипа: экзистенциальные эффекты биопредикции / В.Л. Лехциер // Рабочие тетради по биоэтике. -2015. - С.137-171. 6.

Lekhtsier, V. L. Medicine 4P and the situation of the new Oedipus: existential effects of bioprediction / V. L. Lekhtsier // Workbooks on bioethics. Moscow: Moscow University for the Humanities.-2015.-P. 137-171.

6. Опыт изучения этических, правовых и социальных вопросов применения генетических технологий в Якутии / С.К. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал.-2009.- Т.2, №26.-С.86-89.

Experience in studying ethical, legal and social issues of the use of genetic technologies in Yakutia/ S.K. Kononova [et al.] // Yakut Medical Journal.-2009.-V.2 .- N26.-P.86-89.

7. A new approach to assessing affect and the emotional implications of personal genomic testing for common disease risk / O'Neill S.C. [et al.] // Public Health Genomics. 2015; 18(2):104–12.

8. Andorno, R. The right not to know: an autonomy based approach /R. Andorno// J Med Ethics.- 2004.-N30.-P.435–40.

9. Avard, DM, Knoppers BM. Ethical dimensions of genetics in pediatric neurology: a look into the future / D.M. Avard, B.M. Knoppers // Semin Pediatr Neurol.- 2002.-V. 9.-N1.-P.53-61.

10. Bertier, G., He´tu M,, Joly Y. Unsolved challenges of clinical whole-exome sequencing: a systematic literaturere view offend - users' views/ G.Bertier, M. He´tu, Y.Joly // BMC Med Genomics.- 2016.-V. 9.-N1.-P.52.

11. Berkman, B.E., Hull S.C., Biesecker L.G. Scrutinizing the Right Not to Know / B.E. Berkman, S.C. Hull, L.G. Biesecker // Am J Bioeth.-2015.- V.15.-N7.-P.17-9.

12. Berkman, B.E., Chandros S.H. The "Right Not to Know" in the Genomic Era: Time to Break From Tradition? / B.E. Berkman, S.H. Chandros // Am J Bioeth. -2014.-V. 14.-N3.-P. 28–31.

13. Barnoy, S. Genetic testing for late-onset diseases: effect of disease controllability, test predictivity, and gender on the decision to take the test / S. Barnoy // Genet Test. -2007.-V. 11.-N2.-P. 187–92.

14. Berry, A.C. Predictive genetic testing in children/ A.C. Berry// J Med Genet.-1996.-V.33.-N4.-P.313-8.

15. Bioethical issues of preventing hereditary diseases with late onset in the Sakha Republic (Yakutia)/ S.K. Kononova [et al.] // Int J Circumpolar Health. -2014.-V.73: 25062

16. Cowley, L. What can we learn from patients' ethical thinking about the Right 'not to know' in genomics? Lessons from cancer Genetic testing for genetic counselling / L. Cowley // Bioethics .-2016.- V.30.-N8.-P. 628-35.

17. Concern, pressure and lack of knowledge of not wanting to know high-risk status/U. Swartling [et al.] // Eur J Hum Genet.- 2007.-V. 15 .-N5.-P.556–62.

18. Condit, C.M. Public attitudes and beliefs about genetics / C.M. Condit // Annu Rev Genomics Hum Genet.- 2010.-V.11.-P.339–59.

19. Council of Europe: Recommendation no. R (97)5 of the Committee of Ministers to Member States on the Protection of Medical Data. Frits Hondius (1997): Protecting Medical and Genetic Data in: European Journal of Health Law, pp. 361 – 388.

20. Duncan, R.E., Delatycki M.B. Predictive genetic testing in young people for adult-onset conditions: where is the empirical evidence? / R.E. Duncan, M.B. Delatycki //Clin Genet.- 2006.-V. 69.-N1.-P.8–16.

21.From Expectations to Experiences: Consumer Autonomy and Choice in Personal Genomic Testing / J. Savard [et al.] // AJOB Empirical Bioethics.- 2020.-V. 11.-N1.-P. 63–76.

22. Genomic information and a person's right not to know: A closer look at variations in hypothetical informational preferences in a German sample /L. Flatau [et al.] // PLoS ONE 2018, 13(6) : e0198249

23. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1/ Platonov F. [et al.] // Neurogenetics.2016;17(3):179-85.

24. Gigerenzer, G., Garcia-Retamero R. Cassandra's regret: The psychology of not wanting to know/ G. Gigerenzer, R. Garcia-Retamero // Psychol Rev.- 2017.-V. 124.-N2.-P.179–96.

25. Grady, D., Pollack A. Finding Risks. Not Answers, in Expanding Array of Gene Tests / D. Grady, A. Pollack // The New York Times. - 2014: A17.

26. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's Disease. Neurology.-1994.-V.44.-P.1533-36.

27. Hofmann, B. Incidental findings of uncertain significance: To know or not to know – that is not the question/ B. Hofmann // Medical Ethics.-2016.-V.17.-P.13

28. Hawkins, A.K., Ho A. Genetic counseling and the ethical issues around direct to consumer genetic testing / A.K. Hawkins, Ho A.//Journal of Genetic Counseling. -2012.- V. 21(3).= P. 367-373.

29. International Hantington Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Neurology.-1994.-V.44.-P.1533-36.

30. Meiser, B., Dunn S. Psychological impact of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature /B.Meiser, S.Dunn // J Neurol Neurosurg Psychiatry. -2000.-V.69.-P.574-78.

31. Melzer, D., Detmer D., Zimmern R. Pharmacogenetics and public policy: expert views in Europe and North America / D. Melzer, D. Detmer, R. Zimmern // Pharmacogenomics.- 2003.-V. 4.-N6.-P. 689-691.

32. Melnyk, D., Shepperd J.A. Avoiding risk information about breast cancer / D. Melnyk, J.A. Shepperd // Ann Behav Med.- 2012.-V. 44.-N2.-P.216–24.

33. McCullough, L.B. Getting back to the fundamentals of clinical ethics/ L.B. McCullough // The Journal of medicine and philosophy. -2006.-V. 31.-N1.-P.1–6.

34. McCusker, E.A, Loy C.T. Huntington Disease:The Complexities of Making and Disclosing a Clinical Diagnosis After Premanifest Genetic Testing / E.A. McCusker, C.T. Loy // Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).- 2017.-V.7.-P. 467.

35. Predictive, pre-natal and diagnostic genetic testing for Huntington's disease: The experience in Canada from 1987 to 2000/S. Creighton [et al.] // Clin Genet. -2003.- V.63.-N6.-P.462–75.

36. Predictive testing for Huntington Disease : nonparticipants compared with participants in the Dutch program / I.M. van der Sreenstraten [et al.] //AmJHumGenet.-1994.-V.55.-P.618-25.

37. Proceed with care: direct predictive testing for Huntington Disease/ C.M. Benjamin [et al.] // Am J Hum Genet. -1994.-V.55.-P. 606-617.

38. Public preferences regarding the return of individual genetic research results: findings from a qualitative focus group study /J.M. Bollinger [et al.] //Genet Med.- 2012.-V. 14.-N4.-P.451–7.

39. Ross, L.F., Rothstein M.A., Clayton E.W. Mandatory extended searches in all genome sequencing: "incidental findings", patient autonomy and shared decision making / L.F. Ross, M.A. Rothstein, E.W. Clayton //JAMA.- 2013.- V.310.-P. 367-368.

40. The Right to Ignore Genetic Risk in the Genomic Era – Prenatal testing for Huntington Disease as a paradigm /A. Erez [et al.] // Am J Med Genet A.- 2010.-V 0.-N7.-P. 1774–1780.

41. The Universal Declaration on Human Genome and Human Rights adopted by UNESCO

in 1997, though it does not have a legally binding character, contributes definitely to the elaboration of principles related to genetic research and genetic interventions in the countries which signed it. See Christian Byk (1998): A Map to a New Treasure Island: The Human Genome and the Concept of Common Heritage, in: Fujiki /Macer (Eds.): Bioethics in Asia, pp. 26 - 34.

42. Understanding the decision to take the predictive test for Huntington disease / G.J. Meissen [et al.] // Am J Med Genet.-1991.-V.39.-P.404-10.

43. Yaniv, I., Benador D., Sagi M. On not wanting to know and not wanting to inform others: Choices regarding predictive genetic testing/ Yaniv I, Benador D, Sagi M. / I.Yaniv, D. Benador, M. Sagi // Risk, Decision and Policy.- 2004,-V,9,-N4.-P.317–36.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.С. Асекритова, Э.А. Емельянова, А.А. Афанасьева

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ПРИЧИНА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.27

УДК 616.329:616-007.17

В статье представлен клинический случай выявления желудочной метаплазии слизистой пищевода в сочетании с анатомофизиологическими изменениями органов гастродуоденальной зоны у молодой женщины с отсутствием вредных привычек, наследственной отягощенности и других факторов риска по рефлюксной болезни.

Выявленные выраженные изменения со стороны костно-суставного аппарата в сочетании с изменениями кожи, мышц и нарушениями со стороны внутренних органов позволяют предположить, что у данной пациентки, возможно, имеется дисплазия соединительной ткани.

Пациентке проведена эндоскопическая абляция патологически измененной слизистой пищевода с последующим назначением эзофагопротектора с целью поддержания стойкой ремиссии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, желудочная метаплазия, рефлюкс-эзофагит, дисплазия соединительной ткани.

The article presents a clinical case of detecting gastric metaplasia of the esophageal mucosa in combination with anatomophysiological changes in the organs of the gastroduodenal zone in a young woman with no bad habits, hereditary burden and other risk factors for reflux disease.

Pronounced changes in the osteoarticular apparatus in combination with changes in the skin, muscles and disorders of the internal organs suggest that this patient may have connective tissue dysplasia.

The patient underwent the endoscopic ablation of pathologically altered esophageal mucosa, followed by the appointment of an esophageal protector in order to maintain stable remission.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, gastric metaplasia, reflux esophagitis, connective tissue dysplasia.

Введение. Одной из важных проблем последних лет в современной клинике внутренних болезней стала гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Определяющую роль в патогенезе болезни имеет нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних органов желудочно-кишечного тракта, а именно, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и нарушение функции френикоэзофагеальной связки [9]. Часто повторяющиеся забросы в пищевод желудочного, а в ряде случаев дуоденального, содержимого способствуют повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием катарального или эрозивно-язвенного эзофагита, а у части больных цилиндроклеточной метаплазии и появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни [9]. Одной из возможных причин ГЭРБ, по мнению ряда авторов, можно считать дисплазию соединительной ткани (ДСТ), при которой могут возникнуть патологические структурные изменения, приводящие к нарушениям функции внутренних органов и систем организма [7,8,11].

Согласно клиническим рекомендациям, различают дифференцированные и недифференцированные ДСТ. Первичный дефект синтеза коллагена, отличающийся характерным типом наследования и яркой клинической картиной, проявляется синдромами Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенного остеогенеза, «вялой кожи» и др., которые относят к дифференцированным ДСТ, в то время как при недифференцированной ДСТ могут быть органные проявления без четкой симптоматики и морфологических изменений в пораженных органах [2,4,11].

В литературе чаще встречаются сообщения о влиянии недифференцированных вариантов дисплазии на течение и проявления патологии пищеварительного тракта, главным образом у детей и подростков [8,11]. При этом, как отмечают исследователи, проблемы диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани заключаются в многообразии фенотипических признаков и отсутствии единых диагностических критериев [8,11].

Цель исследования – описать клинический случай выявления желудочной метаплазии слизистой пищевода в сочетании с анатомофизиологическими изменениями органов гастродуоденальной зоны у молодой женщины (31 год) с отсутствием вредных привычек, наследственной отягощенности и других факторов риска по рефлюксной болезни с целью уточнения роли дисплазии соединительной ткани в формировании рефлюксной болезни.

Приводим **клиническое наблюдение** за молодой пациенткой (31 год), экстренно госпитализированной в отделение неотложной терапии Республиканской больницы №2 - Центра экстренной медицинской помощи в 2019 г. с характерной клиникой обострения хронического пиелонефрита. На фоне антибактериальной терапии у пациентки появились ноющие боли в эпигастрии и в правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, постоянное чувство тошноты, иногда

Медицинский институт СВФУ имени М.К. Аммосова: **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – к.м.н., доцент, aleksaykt@mail.ru, **ЕМЕЛЬЯНОВА Эльвира Андреевна** – к.м.н., доцент, **АФАНАСЬЕВА Аэлита Александровна** – ординатор.

рвота содержимым желудка, в связи с чем консультирована гастроэнтерологом.

Дополнительно к вышеперечисленным жалобам при детальном опросе выявлено, что пациентка постоянно отмечала изжогу, регургитацию и отрыжку воздухом, усиливающиеся после приема пищи, при изменении положения тела в течение дня, в том числе и в ночное время. В последнее время беспокоят чувство жжения языка, плохая переносимость голода (возникновение головных болей, слабость).

Анамнез болезни: Считает себя больной с детства. Отмечает, что всегда была отрыжка воздухом, иногда срыгивание пищей. Также с раннего школьного возраста периодически после погрешности в диете (употребления жирной пищи) возникала рвота желчью. Впервые за медицинской помощью обратилась в 2010 г., когда на 26-й неделе беременности после приема жирной пищи возникли выраженная изжога, многократная рвота желчью, повысилась температура. Экстренно была доставлена в отделение патологии беременных. На фоне инфузионного лечения и соблюдения диеты самочувствие улучшилось. В 2013 г. появились постоянная изжога, боли в эпигастрии, усиливающиеся после приема пищи, участилась отрыжка воздухом. За год похудела на три килограмма. Обратилась в поликлинику по месту жительства. При эндоскопическом исследовании выявлены рефлюкс эзофагит, поверхностный гастрит (протокол не предоставлен), назначено лечение омепразолом 20 мг в сутки в течение трех недель. В конце курса лечения отмечено купирование болевого синдрома в эпигастрии, снижение частоты и выраженности изжоги, а также отрыжки. В сентябре 2017 г. вновь появились боли в эпигастрии, постоянная изжога. Наряду с вышеперечисленными симптомами впервые стала отмечать постоянное чувство тошноты, периодически заканчивающееся рвотой, болезненность и дискомфорт в горле, охриплость голоса. При эзофагогастроскопии (ЭФГДС) выявлена очаговая гиперемия слизистой нижней трети пищевода по типу «языков пламени» и проведена прицельная биопсия для морфологической верификации структурных изменений слизистой. Результат патогистологического исследования: многослойный плоский эпителий с участками перехода в эпителий желудочного типа с умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стромы. После трехнедельного курса ингибиторами протонной помпы в стандартной дозировке отмечала улучшение самочувствия. Через год вновь стали беспокоить изжога в ночное время, постоянное чувство жжения языка. Лечилась у врача стоматолога по поводу воспаления сосочков языка и ухудшения состояния зубов. Самостоятельно принимала антациды, за специализированной медицинской помощью не обращалась. Настоящее ухудшение самочувствия связывает с антибактериальной терапией по поводу обострения пиелонефрита.

Анамнез жизни: Росла и развивалась соответственно возрасту. Вместе с тем пациентка отличалась от своих сверстниц гибкостью, высоким ростом и стройностью. Работа связана с психоэмоциональными перегрузками. Вредных привычек нет. Питание нерегулярное, несбалансированное, достаточной калорийности.

По материнской линии наследственность по нарушениям соединительной ткани, наличию ассоциированных аномалий и пороков развития, сердечно-сосудистым катастрофам и онкозаболеваниям не отягощена, по отцовской линии – неизвестна. В семье двое детей. Со слов пациентки, брат высокий, стройный, страдает сколиозом позвоночника.

Хронические заболевания: миопия OU средней степени, пролапс митрального клапана, вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, хронический пиелонефрит.

Гинекологический анамнез: Беременности – 1, роды – 1, в срок, быстрые, самопроизвольные.

Данные осмотра, исследований и их обсуждение: Общее состояние удовлетворительное. Астенический тип телосложения. Рост 170 см, масса тела 56 кг. ИМТ 19,4 кг/м². Костно-мышечная система: астеническая грудная клетка, сколиоз позвоночника, вальгусная деформация стопы. Гипермобильность межфаланговых суставов кистей. Гипотрофия, гипотония мышц. Тонкая просвечивающая кожа бледной окраски, тургор снижен. Язык влажный, с неравномерно выраженными сосочками, корень обложен белым налетом. Живот правильной формы, при поверхностной пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Симптом поколачивания слабо положительный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. По остальным органам и системам без изменений.

По лабораторным данным, умеренная гипопротеинемия (общий белок 64 г/л, при норме 66-83 г/л), показатели жирового и углеводного обменов без отклонений. В общих анализах крови СОЭ 20 мм/ч. Содержание микро- и макронутриентов, исследование предсердного натрий-уретического пептида не проведены.

В динамике через 2 года на ЭФГДС ярко выраженная гиперемия в виде «языков пламени» занимает циркулярно всю слизистую нижнего отдела пищевода с проксимальным распространением различной протяженности и морфологически подтверждена желудочная метаплазия, без дисплазии эпителия.

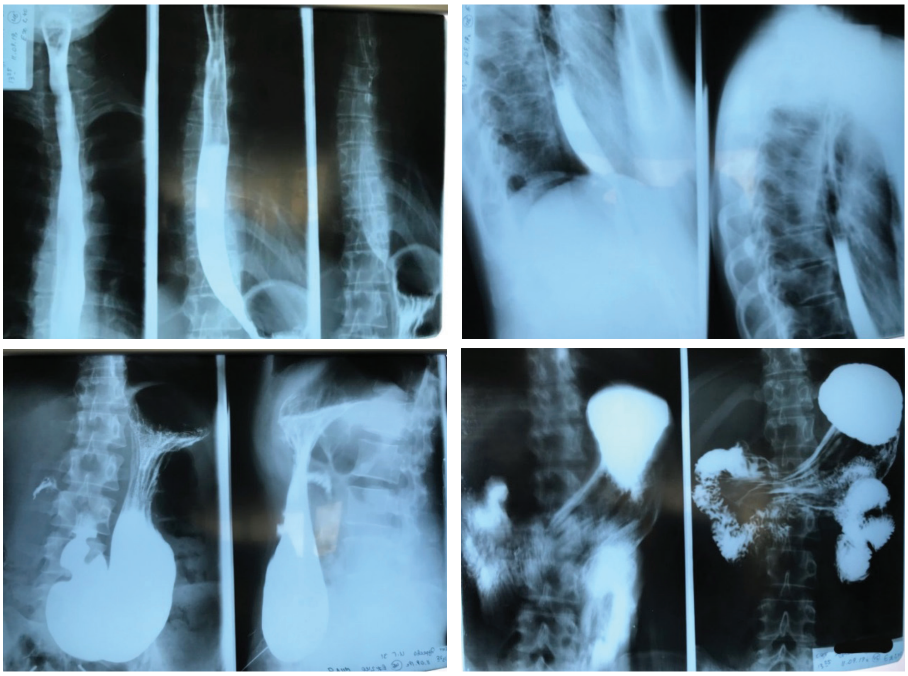
На КТ-картине брюшной полости и забрюшинного пространства болюсным контрастированием патологических изменений не выявлено.

На рентгеновском исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта с контрастированием выявлено несмыкание кардии, при пробе Тренделенбурга отмечался обратный заброс контраста из желудка в пищевод. Удлинение желудка, его нижний полюс расположен над входом в малый таз, на уровне -S1. Заключение: Рентген-признаки рефлюкс-эзофагита. Недостаточность кардии. Гастроптоз 2-й степени (рисунок).

Диагностика функционального состояния пищевода и пищеводно-желудочного перехода с помощью внутрипищеводной суточной pH-метрии, pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения не проведена в связи с отсутствием методов исследования в стационаре.

На основании жалоб, анамнеза, физикального осмотра, лабораторно-инструментальных исследований выставлен диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Степень D по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита. Пищевод Баррета. Гастроптоз 2-й ст. Фон: Недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Пациентке даны соответствующие рекомендации по питанию и образу жизни, начата консервативная комбинированная терапия с применением ингибитора протонной помпы, прокинетика и антацида, с целью эффективного лечения и сохранения стойкой ремиссии клинических симптомов. Из ингибиторов протонной помпы выбран декслансопразол с пролонгированным антисекреторным действием при однократном приеме независимо от приема пищи [9], который обеспечивал эффек-



Рентгенконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентки

тивный контроль ночных симптомов изжоги у данной пациентки. Вместе с тем нерегулярный прием препаратов, несоблюдение рекомендаций по питанию и образу жизни отразились на качестве проводимой терапии.

Согласно литературным данным, при опущении желудка из-за замедления моторики, нарушения симпатикотонии могут возникнуть дуоденогастральные и гастро-эзофагеальные рефлюксы, приводящие к деструктивным изменениям слизистой гастроэзофагеальной зоны [7,8,11].

Учитывая молодой возраст, выраженный гастроптоз, неприверженность к лекарственной терапии, пациентка проконсультирована гастрохирургом и ей предложена эндоскопическая абляция патологически измененной слизистой пищевода, после проведения которой наблюдалось купирование клинических проявлений рефлюксной болезни в течение года, и с целью поддержания стойкой ремиссии назначен эзофагопротектор альфазокс в стандартной дозировке.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) и Американское общество гастроэнтерологической эндоскопии (ASGE) предлагают проводить при пищеводе Барретта радиочастотную абляцию пациентам с высоким риском развития аденокарциномы и с наследственной отягощенностью по онкологии.

Вместе с тем Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) и Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), ввиду возможных осложнений, а также высокой стоимости, не рекомендуют эндоскопическую абляцию пациентам при отсутствии дисплазии [1,3,10].

В данном клиническом случае у молодой женщины (31 год) с отсутствием вредных привычек, наследственной отягощенности и других факторов риска по рефлюксной болезни выявлена желудочная метаплазия слизистой пищевода в сочетании с анатомофизиологическими изменениями органов гастродуоденальной зоны.

Выявленные выраженные изменения со стороны костно-суставного аппарата, такие как астенический тип конституции, деформация грудной клетки, позвоночника, стопы, гипермобильность суставов, в сочетании с изменениями кожи, мышц и нарушениями со стороны внутренних органов – сердца, органов зрения и пищеварительной системы, позволяют предположить, что у данной пациентки, возможно, имеется дисплазия соединительной ткани. Манифестация симптомов, со слов пациентки, отмечалась уже в детском и, особенно, в подростковом периоде, не сильно отражаясь на качестве жизни, но после 25 лет выраженность клинических проявлений патологий органов пищеварения нарастала, подтвержденная эндоскопическими и гистологическими методами диагностики, что согласуется и с литературными данными [2,4-8,11].

Для уточнения фонового заболевания пациентке необходимо провести углубленное комплексное клиническое, генеалогическое, лабораторно-инструментальное и молекулярно - генетическое исследования с определением биохимических диагностических маркеров дисплазии соединительной ткани, в частности – гидроксипролина [2,4].

При подтверждении недифференцированной ДСТ, учитывая прогрессирующее течение болезни, отражающееся на качестве жизни пациентки, рекомендуется диспансерное наблюдение с проведением лабораторно-инструментальных методов исследования в зависимости от ведущего клинического синдрома [2,4].

Заключение. В представленном наблюдении доминируют клинико-эндоскопические и морфологические признаки, характерные для пищевода Барретта без дисплазии эпителия в сочетании с анатомофизиологическими изменениями органов гастродуоденальной зоны. Изменения костно-суставного аппарата, кожи, мышц в сочетании с нарушениями со стороны внутренних органов позволяют предположить, что у данной пациентки, возможно, имеется дисплазия соединительной ткани как основной фактор рефлюксной болезни. Проведенная эндоскопическая абляция патологически измененной слизистой пищевода купировала клинические проявления рефлюксной болезни в течение года, с целью поддержания стойкой ремиссии и профилактики дисплазии эпителия назначен эзофагопротектор альфазокс в стандартной дозировке.

Литература

1. Диагностика, врачебная тактика, скрининг и наблюдение при пищеводе Барретта / И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова // Крымский терапевтич. журнал. – 2019. – № 4. – С. 23-31.

Diagnostics, medical management, screening and monitoring of Barrett's esophagus / I.L. Klyaritskaya, YU.A. Moshko, E.V. Maksimova, E.O. SHelihova // Krymsky therapeutic journal.- 2019; 4; P. 23-31.

2. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руковод. для врачей / В.М.Яковлев, Г.И. Нечаева, А.И.Мартынов, И.А. Викторова М.: КСТ Интерфорум. – 2016. – 520 с.

Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: A guide for physicians / V.M. YAkovlev, G.I. Nechaeva, A.I. Martynov, I.A. Viktorova M.: KST Interforum. - 2016; 520 p.

3. Затевахин И.И. Абдоминальная хирургия: Национальн. руковод.: Краткое издание / под ред. И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 912 с.

Zatevahin I.I. Abdominal Surgery: National

Guidelines: A Brief Edition / pod red. I. I. Zatevahina, A.I. Kirienko, V.A. Kubyshkina – M.: GEOTAR-Media. - 2016; 912 p. ISBN 978-5-9704-3630-1.

4. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13, №1.2. – С. 137-210.

Clinical guidelines of the Russian scientific medical society of physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision) //Medical Bulletin of North Caucasus. - 2018; 1.2(13); P. 137-210. DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037

5. Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.С. Апенченко, Н.В. Басалаева, Л.В. Капустина, И.И. Иванова //Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т.19. – №3. – С. 17-19.

Clinical and biochemical signs of connective tissue dysplasia in children with gastroesophageal reflux disease / YU.S. Apenchenko, N.V. Basalaeva, L.V. Kapustina, I.I. Ivanova // Bulletin of Ivanovsky medical academy. - 2014; 3(19); P. 17-19.

6. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов, Е.В. Акатова [и др.]. – М.: Изд-во "Медицинское информ. агентство", 2017. – 400 с.

Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment/ G.I. Nechaeva, A.I. Martynov, E.V. Akatova [et al.]. – Moscow: Edition 'Medical information agency'. - 2017; 400 p. ISBN 9785894819969.

7. Мищук В.Г. Особенности проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани и показатели обмена коллагена при его сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. Г. Мищук, И. Б. Ромаш //Современная гастроэнтерология. – 2019. – № 3(107). – С. 19-25.

Mishchuk V.G. Features of manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia and indicators of collagen metabolism when combined with gastroesophageal reflux disease / V.G. Mishchuk, I. B. Romash // Modern gastroenterology.- 2019;3(107); P. 19-25. DOI 10.30978/MG-2019-3-19.

8. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко [и др.] //Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 5. – С. 50-55.

Features of manifestations of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia / I.I. Ivanova, S.F. Gnusaev, YU.S. Apenchenko [et al.] // Issues of modern pediatrics. - 2012;5(11); P. 50-55.

9. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, – № 4. – С. 70-97.

Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease / V.T. Ivashkin, I.V. Maev, A.S. Truhmanov [et al.] // Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. - 2020; 4(30); P. 70-79. DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

10. Хирургическое лечение пищевода Барретта с учетом молекулярно-генетических изменений / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, М.В. Немцова [и др.]. // Успенские чтения: мат-лы науч.-практич. конф. врачей России с международ. участием, посв. 60-летию кафедры общей хирургии Тверского гос. мед. ун-та. Под ред. Е.М. Мохова. – 2015. – 90 с.

Surgical treatment of Barrett's esophagus taking into account molecular genetic changes / A.F. CHernousov, T.V. Horobryh, M.V. Nemcova [et al.] // Uspensky's readings: materials of scientific-practical. conf. of doctors of Russia with international participation, dedicated to 60th anniversary of the Department of General Surgery of the Tver State. Med. University. Ed. by E.M. Mokhov. - 2015; 90 p.

11. Шихнабаева М.Д. Клинико-эндоскопические и иммунологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с синдромом соединительнотканной дисплазии, у лиц подросткового возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Д. Шихнабаева., Дагестан. гос. мед. ун-т. – Махачкала, 2017.

Shihnabaeva M.D. Clinical, endoscopic and immunological features of gastroesophageal reflux disease associated with connective tissue dysplasia syndrome in adolescents / Abstr. dis. ... cand. medical sciences / Dagestan. State Med. Un-y. - Mahachkala - 2017.

12. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Mo Med. 2018 May-Jun;115(3):214-218. PMID: 30228725; PMCID: PMC6140167.

Т.Г. Дмитриева, М.А. Тогулаева, А.Н. Москвин, Ж.В. Кожухова, Г.А. Кричко, Д.Ф. Федорова, Е.В. Михайлова, А.А. Мунхалов

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.28

УДК 616.9

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЯКУТИИ

ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф. Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», dtg63@mail.ru.
ГБУ «Детская инфекционная клиническая больница» РС(Я): **ТОГУЛАЕВА Матрена Афанасьевна** – зам. гл. врача, **МОСКВИН Антон Николаевич** – зам. гл. врача, **КОЖУХОВА Жанна Витальевна** – зав. отделением, **КРИЧКО Галина Александровна** – врач-ординатор, **ФЁДОРОВА Дария Федоровна** – врач-ординатор; **МИХАЙЛОВА Елена Владиславовна** – студентка МИ СВФУ; **МУНХАЛОВ Алексей Андреевич** – студент ИЗФиР СВФУ.

Представлено наблюдение за десятью пациентами в возрасте от 6 мес. до 14 лет, находившимися на лечении в Детской клинической инфекционной больнице г. Якутска в период с сентября 2020 г. по март 2021 г. с диагнозом: U07.2 - Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус не идентифицирован, M30.3 Кавасаки-подобный синдром. Среди наблюдаемых пациентов не было крайне тяжелых, нуждавшихся в реанимационной помощи, но имели место серьезные поражения сердца у некоторых детей. Все пациенты были якутской национальности. В отличие от имеющихся литературных данных мы не наблюдали существенного нарушения системы свертывания крови, у части пациентов был отмечен тромбоцитоз. У одного пациента наблюдали субарахноидальное кровоизлияние.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, дети, лихорадка.

The observation of ten patients aged from 6 months up to 14 years treated at the Children's Clinical Infectious Diseases Hospital in Yakutsk from September 2020 to March 2021 with the diagnosis U07.2 - Coronavirus infection caused by COVID-19, no virus identified, M30.3 Kawasaki -like syndrome was presented. Among the observed patients, there were no extremely severe ones requiring intensive care, but some children had severe heart damage. All patients were of Yakut nationality. In contrast to current literature data, we did not observe a significant violation of the blood coagulation system, in some patients thrombocytosis was noted. Subarachnoid hemorrhage in one patient was revealed.

Key words: multisystem inflammatory syndrome, children, fever.

Введение. Симптомы мультисистемного воспалительного синдрома (МИС) сходны с признаками болезни Кавасаки. Болезнь Кавасаки характеризуется самоограничивающимся васкулитом. Как правило, заболевание поражает только детей, а длительное повышение температуры тела является первым ее признаком [2,3]. Новый синдром называют педиатрическим воспалительным мультисистемным синдромом (МИС). В настоящее время известно, что данное состояние является отложенным последствием заболевания новой коронавирусной инфекцией. Согласно рекомендациям ВОЗ, предварительные критерии признания случая МИС требуют наличия как минимум одного из нижеследующих симптомов: сыпь; гипотония или шок; сердечная аритмия; признаки коагулопатии; острые желудочно-кишечные симптомы; повышенные маркеры воспаления без очевидных микробных причин воспаления; инфицирование коронавирусом или прямой контакт с пациентами с COVID-19 [5]. Указывают, что интервал времени от контакта с больным COVID-19 может колебаться от 6 до 51 дня, и в большинстве случаев дети с МИС имели антитела к SARS-Cov-2 [2]. Наиболее часто поражаются желудочно-кишечный тракт (92%), сердечно-сосудистая (80) и дыхательная системы (70), гематологические изменения имели 76% пациентов [2,3]. Также ряд авторов отмечает большую частоту случаев МИС среди монголоидного и афро-карибского населения, преимущественно болеют мальчики [4]. Эффективным средством лечения являются внутривенные иммуноглобулины и системные кортикостероиды [2,4]. Частота подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 у детей и подростков составила 322 на 100 000 чел. данной возрастной группы, а MIS-C – 2 на 100 000 чел. [1]. За 2020 г. в Республике Саха (Якутия) диагноз COVID-19 был установлен 6098 детям, из них 857 нуждались в стационарном лечении.

Цель данного исследования – анализ клинико-лабораторных данных мультисистемного воспалительного синдрома у детей, определение особенностей течения данного заболевания у пациентов якутской национальности.

Методы и материалы исследования. В исследовании участвовали 10 пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом. Критериями установки диагноза было: тяжелое состояние, лихорадка не менее 48 ч, поражение 2 и более систем организма, лабораторные признаки воспалительного процесса, признаки наличия новой короновирусной инфекции (определение антител к SARS-Cov-2 класса IgG методом иммуноферментного анализа, выявление вируса методом полимеразной цепной реакции), контакт с больными COVID-19.

Результаты и обсуждение. В период с 17.09.2020 г по 19.03 2021 г. мы наблюдали 10 пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, из них 9 мальчиков и 1 девочка. Возраст детей был очень разный: 6 мес., 1 год, 5 лет (2 детей), 6, 7, 8, 10, 13 и 14 лет. Все пациенты были якутской национальности (саха). При анализе эпидемиологического анамнеза было выявлено, что у 6 больных имелся семейный контакт с больными COVID-19. Сроки контакта составили: 14 дней (в 2 случаях), 1 мес. (3) и 1,5 мес. (1 случай). Все пациенты были обследованы методом ПЦР как контактные лица, во всех случаях тест был отрицательный. Следует отметить, что во всех случаях диагноз COVID-19 у членов семьи был лабораторно подтвержден. У троих детей были отмечены клинические признаки ОРВИ, причем у двоих из них также отмечалась аносмия, которая была кратковременная и купировалась в течение 2 нед. Течение ОРВИ у всех на обычной базовой терапии не имело осложнений, и выздоровление наступило на 5-й-7-й день. У троих пациентов никаких клинических признаков заболевания на момент контакта не отмечалось. Один пациент за 11 дней до настоящей госпитализации проходил стационарное лечение с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19». У троих пациентов в анамнезе не удалось выявить контакт с больными COVID-19. На момент госпитализации в детский инфекционный стационар у всех пациентов методом ИФА определялись антитела к SARS-Cov-2 класса IgG в титрах выше 20. Выделить геном вируса методом ПЦР не удалось ни у одного пациента.

Дети поступали в инфекционный стационар с направительными диагнозами ОРВИ - 7 пациентов, и ОКИ – 2. Один мальчик поступил с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован». Первоначально он был госпитализирован в ЦРБ с диагнозом «Синдром Кавасаки», при обследовании были выявлены антитела к SARS-Cov-2 класса IgG и он был переведен в ДИКБ г. Якутска. Во всех случаях начало заболевания (мультисистемного воспалительного синдрома) было острым - подъем температуры тела от 38,4 до 40,2°C, отмечались гиперемия зева, признаки интоксикации. У 3 детей был кашель, в двух случаях сухой, у одного – влажный с отхождением слизисто-гнойной мокроты. На момент госпитализации у 3 больных отмечен лимфаденит разной степени выраженности и с разной локализацией. У 7 детей были высыпания на коже различной локализации, у 2 отмечался диарейный синдром. Четверо больных были госпитализированы на 4-й день, трое на 2-е сут, по 1 пациенту поступили в стационар на 3-й, 7-й и 9-й дни болезни.

При поступлении состояние всех детей расценивалось как тяжелое. В патологический процесс были вовлечены как минимум две системы.

Лихорадка (фебрильная или гипертермическая) отмечалась у всех детей. Длительность ее колебалась от 5 до 12 дней и зависела от сроков госпитализации и назначения терапии глюкокортикостериодными препаратами. У одного пациента отмечалась вторая волна лихорадки после двух дней нормальной температуры тела.

Поражение сердечно-сосудистой системы в той или иной степени было выявлено у всех пациентов по данным ЭКГ. Диагноз миокардит был поставлен 1 ребенку, коранарит – 2. У остальных пациентов при инструментальном исследовании были диагностированы нарушения проводящей системы сердца: в 3 случаях – атриовентрикулярная блокада 1-й степени, у 2 детей - неполная блокада правой ножки пучка Гисса. У 3 детей была выявлена кардиомегалия 2-й степени.

Достаточно часто (у 7 пациентов) встречалось поражение лимфатических узлов. Кроме подчелюстных лимфатических узлов поражались подмышечные, кубитальные и паховые. Лимфатические узлы были плотными, не спаянными с подлежащими тканями, болезненными при пальпации, величиной от 1 см до 2,5 см. У одного ребенка из-за болезненности лимфаузлов было проведено УЗИ шейных лимфатических узлов для исключения абсцесса. Также у 6 больных были отмечены склерит и светобоязнь.

У 4 пациентов с первых дней болезни (2-е-3-и сут) отмечались пятнисто-папулезные высыпания. Сыпь имела сливной характер, выступала над уровнем кожи. У 1 больного сыпь распространилась, практически, по всему телу и отмечались буллы с серозным содержимым. У этого пациента сыпь была, практически, единственным клиническим признаком. У одного пациента сыпь имела петехиальный характер. Длительность высыпаний составила от 2 до 6 дней и также зависела от сроков назначения глюкокортикостероидов. У 1 пациента, без синдрома экзантемы, на 12-й день болезни было отмечено шелушение на кончиках пальцев рук. У одного ребенка в острый период отмечались пастозность и болезненность кожи подошв и ладоней, шелушения впоследствии не было.

Поражение дыхательной системы было диагностировано у 6 пациентов. В 4 случаях – острый бронхит, у 2 - внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония средней степени тяжести. Дыхательной недостаточности ни у одного больного не было.

Поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось у 5 больных и было представлено болями в животе, у 4 пациентов был жидкий стул. Длительность эпизода диареи составила от 4 до 6 дней.

Таким образом, у наблюдаемых пациентов отмечалось поражение от 2 до 4 систем организма.

При лабораторном исследовании нами были выявлены значительные изменения. В общем анализе крови у всех пациентов отмечен нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы: палочкоядерные нейтрофилы занимали до 59%, сегментоядерные нейтрофилы до 79%. При этом лейкоцитоз имел место только у 4 пациентов. Характерным было повышение СОЭ до высоких значений, причем отмечалась отрицательная динамика в течение заболевания. Максимальными были значения СОЭ у 6-месячного ребенка, которому был установлен диагноз миокардит. На 2-й день болезни СОЭ составила 57 мм рт. ст., на 12-й день - 70 мм рт. ст. У 3 детей был отмечен выраженный тромбоцитоз, также нараставший в течение времени. У 1 пациента была отмечена тромбоцитопения (88×10^9).

В биохимическом исследовании крови у всех пациентов определялся цитолитический синдром: повышение уровней АЛАТ (до 7-кратного увеличения) и АСАТ (до 6-кратного увеличения). Следует отметить, что в ходе проводимой терапии во всех случаях имела место быстрая нормализация этих показателей. Показатели общего билирубина незначительно, менее чем в 1,5 раза, повышались у 2 детей.

У всех больных были повышены показатели СРБ, причем значительно: от 20-кратного до 100-кратного увеличения. На фоне проводимой терапии и клинического улучшения значение СРБ достигло нормы только у 2 больных. Также у 5 пациентов отмечалось повышение прокальцитонина: у 2 до 10 нг/мл, у 2 – 2 и 0,8 нг/мл соответственно. У всех детей имело место значительное повышение уровня Д-димера, максимальным значением было 2280 нг/мл.

Увеличение показателей креатинина отмечено у 5 пациентов, у 3 из них норма была превышена незначительно, у 2 – в 2 раза выше нормы. Показатели креатининкиназы не были изменены ни у одного больного. К сожалению, уровень ферритина был исследован только у 4 пациентов, в 2 случаях отмечено увеличение данного показателя в 1 и 1,9 раза соответственно.

Исследование свертывающей системы крови не выявило существенных изменений. У 2 пациентов было незначительно повышено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), и у 1 больного уровень фебриногена достиг 6,3 г/л. Протромбиновый индекс не был изменен ни у одного ребенка. Длительность кровотечения, по Дуке, и свертываемость, по Сухареву, оставались в норме у всех пациентов.

Все пациенты получали патогенетическую терапию: 3 детей – иммуноглобулин человека нормальный, 6 – дексометазон и 2 детей – преднизолон. Терапия начиналась в сроки от 1 до 3 сут после госпитализации и, соответственно, от 2 и до 11 сут от начала заболевания. На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечалась положительная динамика: нормализация температуры тела наступала в сроки от 2 до 4 дней, в среднем 2,9 дня. Причем длительность лихорадки до госпитализации колебалась от 1 до 11 дней. В среднем пациенты находились в инфекционном стационаре 8,4 дня (от 1 до 14 дней). 4 пациентов были переведены в отделение кардиоревматологии Педиатрического центра Национального центра медицины для дальнейшего обследования и лечения. 6 детей выписаны домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиоревматолога на амбулаторном звене.

Заключение. Таким образом, у всех наблюдаемых детей были признаки МИС. Несмотря на неполный симптомокомплекс, клинико-лабораторная картина позволила установить данный диагноз «мультивоспалительный синдром». У пациентов в РС(Я) были выявлены некоторые особенности. Все пациенты были представителями монголоидной расы, большинство составили мальчики. Наиболее часто страдали сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Не была существенно нарушена свертывающая система крови, при том что у половины пациентов был выявлен значительный тромбоцитоз. Также было выявлено динамическое нарастание изменений некоторых лабораторных показателей, даже на фоне стабилизации общего состояния пациентов, что ставит вопрос о необходимости изучения катамнеза пациентов с МИС.

Литература

1. Каледа М.И. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии / М.И. Каледа, И.П. Никишина, Е.С. Федоров, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020.- Т. 58, №5. С. 469–479.

Kaleda M.I. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons in pediatric rheumatology / M.I. Kaleda, I.P. Nikishina, E.S. Fedorov, E.L. Nasonov // Scientific and practical rheumatology. - 2020.- T. 58, No. 5; P. 469–479.

2. Кантемирова М.Г. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантемирова, Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, №3. С. 219-229.

Kantemirova M.G. Children's multisystem inflammatory syndrome associated with a novel coronavirus infection (COVID-19): current information and clinical observation / M.G. Kantemirova, Yu. Yu. Novikova, D.Yu. Ovsyannikov [et al.] // Pediatric Pharmacology. - 2020. - T. 17, No. 3. P. 219-229.

3. L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz, J.P. Collins, M.M. Newhams [et al.] Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents //The New England Journal of Medicine. 2020 July 6; DOI: 10.1056/NEJMoa2021680

4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic //Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

5. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatorysyndrome-in-childrenand-adolescents-with-covid-19

О.Н. Иванова, О.А. Голикова, Т.Е. Бурцева, И.С. Иванова, М.П. Слободчикова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕГО ДЕБЮТА СИНДРОМА ЛУИ-БАР У РЕБЕНКА

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.29

УДК 616-01/099

В статье представлен клинический пример пациента с синдромом Луи-Бар, который еще раз подтверждает, что при признаках у ребенка иммунодефицита необходима настороженность педиатров на наличие у него наследственных заболеваний. Крайне важно раннее назначение иммунологического обследования ребенку для своевременной диагностики данного первичного иммунодефицита и скорейшего назначения заместительной терапии.

Ключевые слова: иммунодефицит, иммуноглобулины, мозжечковая атаксия, телеангиоэктазии, заместительная терапия.

The article represents a clinical case of Louis-Bar syndrome, which once again confirms that pediatricians should be alert to genetic disorders when revealing signs of immunodeficiency. Immunoassay examination is of extreme importance in early diagnosis of primary immunodeficiency and prompt appointment of substitution therapy.

Keywords: immunodeficiency, immunoglobulins, cerebellar ataxia, telangiectasia, replacement therapy.

Введение. Синдром Луи-Бар (OMIM#208900) – это аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется атаксией, окулокутанной телеангиэктазией, иммунодефицитом, предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, бесплодием, преждевременным старением. Синдром Луи-Бар относится к синдромам хромосомной нестабильности, которая проявляется в виде сбалансированных хромосомных перестроек в клетках иммунной системы. Отличительной чертой данного синдрома является мозжечковая нейродегенерация, приводящая к ранней смерти больных [1,4]. В исследованиях, проведенных ранее, выявлено, что частота анеуплоидии с вовлечением различных хромосом в клетках мозжечка больных повышена в 3-5 раз, до 30-50% клеток мозжечка являются анеуплоидными [4].

Основным клиническим проявлением данного заболевания является прогрессирующая церебральная атаксия, с ранним дебютом, а также нередки случаи приступов эпилепсии. В возрасте от 3 до 6 лет устанавливаются телеангиэктазии на коньюнктиве, ушных раковинах и на щеках. У больных в 80 % случаев обнаруживается склонность к инфекциям на фоне иммунодефицита [2,3,5].

Иммунологическая аномалия проявляется селективным дефицитом Ig A. Характерны признаки нарушенного клеточного иммунитета в виде снижения циркулирующих Т-лимфоцитов [3,5].

Клиническая характеристика синдрома Луи-Бар. В статье представлена клиническая характеристика синдрома Луи-Бар у девочки 6 лет. Девочка русской национальности. Ребенок от 6-й беременности, 3-их родов. Беременность протекала с токсикозом и гестозом. Роды на 40-й неделе. Масса тела при рождении 3800 г, рост 50 см. Находилась на грудном вскармливании до 6 мес. Психомоторное развитие: с 2 мес. держит голову, переворачивается с 5 мес., ходит с 1 года 4 мес., говорит с 1 года 2 мес.

Наследственный анамнез не отягощен. У родителей хронических заболеваний не отмечено.

В 6 мес. состояние расценено как удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Кожные покровы чистые, бледные. Не температурит. Зев спокоен. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Носовое дыхание свободное, выделений нет. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах: пуэрильное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) до 35 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не прослушиваются. Частота сердечных сокращений 120 ударов/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез не нарушены. В общем анализе крови: гемоглобин (HGB) – 120 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты (RBC) - 4,4х10^{12}/л (РИ: 4,1-5,2х10^{12}/л); тромбоциты (PLT) - 250 10^9/л (РИ: 150 – 450х10^9/л); лейкоциты (WBC) - 2,2х10^9/л (РИ: 5,5 – 12,5х10^9/л); лимфоциты (LYMF) – 55% (РИ 50-65%); моноциты – 3% (РИ: 4-10%); палочкоядерные нейтрофилы - 5% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы - 35% (РИ: 20-35 %); эозинофилы - 2% (РИ: 0-5%); определение СОЭ по Панченкову -10 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). По данным общего анализа крови отмечается лейкопения.

Ребенок в течение первого года жизни переболел ОРВИ 6 раз, тонзиллитом 3 раза, данное наблюдение свидетельствует о клинических признаках иммунодефицита.

В возрасте одного года ребенок направлен в специализированное гематологическое отделение. Ребенку проведено обследование. Общий анализ крови: гемоглобин (HGB) - 122 г/л; эритроциты (RBC) - 4,35х10^{12}/л; тромбоциты (PLT) – 200х10^9/л; лейкоциты (WBC) - 3,5х10^9/л (РИ: 4,5 – 13х10^9/л); лимфоциты (LYMF) - 65% (РИ: 45-65%); моноциты –10% (РИ:4-10%); палочкоядерные нейтрофилы - 5% (РИ 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы - 15% (РИ: 20-35%); эозинофилы - 5,0% (РИ: 1-4%); определение СОЭ по Панченкову - 6,0 мм/ч. Отмечается лейкопения, нейтропения. Биохимический анализ крови в норме.

В образце костного мозга 1% клеток стромы (РИ: 0-2%). Количество бластов - 1% (РИ: 0-2%). Индекс созревания нейтрофилов - 0,7 (РИ: 0,6-0,8). Индекс созревания эритробластов - 0,8 (РИ: 0,8-0,9). Соотношение клеток белого и красного ростка 3:1 (РИ: 3-4:1). Заключение: По результатам патологии не выявлено.

ИВАНОВА Ольга Николаевна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru; **ГОЛИКОВА Оксана Афанасьевна** – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ»; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; руковод. лаб. ЯНЦ КМП; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 1 курса МИ СВФУ; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – препод. СПб ГПМУ.

В результате обследования поставлен клинический диагноз: Нейтропения неясного генеза. Рекомендовано наблюдение у педиатра по месту жительства.

В возрасте 1,5 года у ребенка появились слабость, утомляемость, отмечена шаткая походка. Состояние было расценено как средней степени тяжести. Ребенок правильного телосложения, пониженного питания. Подкожно-жировой слой выражен слабо. Кожные покровы бледные. В обеих глазах в области конъюктивы телеангиэктазии. На коже лица и ушных раковинах отмечаются пигментные пятна, веснушки на лице, сухость кожи. Видимые слизистые бледные. Лимфоузлы шейные, подъязычные мелкие, не спаянные, безболезненные. Пульс 95-100/мин. Частота дыхательных движений 30 в 1 мин. Над легкими перкуторно ясный легочный звук, дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул, диурез в норме. В неврологическом статусе: выявлены клинические признаки поражения ЦНС. В контакт вступает медленно. Сознание ясное. Когнитивные функции снижены: внимание неустойчивое, бедная мимика. Лицо симметричное, движение глазных яблок в полном объеме. Выражены умеренные проявления мозжечковой атаксии: ходит самостоятельно, походка шаткая, с широко расставленными ногами. Синдром Бабинского отрицателен с обеих сторон. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы с рук и ног снижены.

Предварительный клинический диагноз: Нейтропения неясного генеза. Мозжечковая атаксия. Гипотрофия 2-й степени. Перинатальная энцефалопатия. Атрофия мозжечка. Судорожная готовность.

Для дальнейшего обследования ребенок направлен в Российскую детскую клиническую больницу (Москва). Ребенок осмотрен аллергологом-иммунологом, врач обратил внимание на проявления лейкопении и нейтропении, частые ОРВИ в анамнезе.

Результаты иммунограммы: Ig A - 0 г/л (РИ: 0,21-2,82г/л); Ig M - 0,38 мг/мл (РИ: 0,47-2,40 мг/мл); Ig G - 23,7 мг/мл (РИ: 4,83-12,26 мг/мл); Ig E - 1 ЕД/мл (РИ: 0-60Ед/мл); CD3+ - 55,00%(РИ: 62,0-69,0 %); CD4+ - 35.00% (РИ: 28,1-65,0%); CD8+ - 25.00% (РИ: 26,0-68,0%). Заключение: отмечается отсутствие иммуноглобулина А, резкое снижение иммуноглобулина М, субпопуляции CD3+. Полученные данные свидетельствуют о первичном иммунодефиците.

Исследование альфа-фетопротеина - 90МЕ/мл (РИ 0-58МЕ/мл). Заключение: данный анализ свидетельствует о повышении уровня альфа-фетопротеина.

По данным МРТ головного мозга: признаки атрофии мозжечка, расширение IV желудочка.

По данным ЭЭГ: заостренные колебания θ и δ-диапазонов и эпилептические комплексы пик-волна, пики; гипсаритмия.

Ребенок осмотрен генетиком: Описание фенотипа - диспластичное телосложение, осанка сутулая. Гиперсаливация. Пальпация позвоночника безболезненная. Линия позвоночника не искривлена. Длина нижних конечностей D=S. Движения в суставах в полном объеме, безболезненны. Походка неустойчивая. Кожа бледной окраски, белые пятна «кофе с молоком». Живот мягкий, доступен к пальпации. Печень, селезенка в пределах нормы. НПО по женскому типу. Стул и диурез в норме.

Данные генетического анализа: ATM (c.5932G>T, c.450453delTTCT, c.15641565delGA, c.5170G>T (p.Glu-1724Ter) + c.748C>T (p.Arg250Ter), g.108115650G>A (p.Trp266 *), p.Ala1945_Phe1952delV, p.Glu376fs, p.Ile2629fs/.

Клинический диагноз: Первичный иммунодефицит. Синдром Луи-Бар (подтвержденный молекулярно-генетическим анализом).

Рекомендовано: диспансерное наблюдение участкового педиатра, аллерголога-иммунолога. Контроль иммунограммы. Пожизненное назначение иммуноглобулина человеческого (габриглобин, Гамунекс-С, И.Г.Вена)

В течение последних четырех лет пациентка наблюдается в Педиатрическом центре РБ№1- НЦМ. Получает заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов (И.Г.Вена) и проходит обследование 2 раза в год. В данное время состояние ребенка расценивается как стабильное. У ребенка сохраняется мозжечковая атаксия, респираторно-вирусные инфекции 4-5 раз в год. Ребенку оформлена ивалидность, находится на домашнем обучении.

Заключение. Данный клинический пример еще раз подтверждает, что при признаках иммунодефицита необходима настороjённость педиатров на наличие у ребенка наследственных заболеваний. Крайне важно раннее назначение иммунологического обследования ребенку для своевременной диагностики данного первичного иммунодефицита. Заместительная терапия может компенсировать развитие характерных затяжных вялотекущих и хронических инфекционных расстройств [5].

Литература

1. Кириченко Е.Н. Синдром Луи-Бар: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Lui_Bar. (1)

Kirichenko E. N. Sindrom Lui-Bar: [Electronic resource] // GENOKARTA Genetic encyclopedia. 2019. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Lui_Bar. (1)

2. Клинический случай синдрома Луи-Бар в сочетании с эпилепсией у подростка/ С.И. Ильченко, Е.С. Коренюк, И.Г. Самойленко [и др.]//Здоровье ребенка.- 2015.- № 1 (60).- С. 168-172.

Clinical case of Louis-Bar syndrome in combination with epilepsy in adolescents / S.I. Ilchenko, E.S. Korenyuk, I.G. Samoylenko [et al.] // Health of the child.- 2015.- № 1 (60).- P. 168-172.

3. Клинический случай синдрома Луи-Бар/ Г.Б. Кадржанова, А.Р. Смагулова, Г.А. Мухамбетова [и др.] //Вестник Казахского национальн. медицин. ун-та.- 2015.- № 3.- С. 79-82.

Clinical case of Louis-Bar syndrome / G.B. Kardanova, A.R. Smagulova, G.A. Mukhambetova [et al.] //Bulletin of the Kazakh National Medical University.- 2015. - No. 3. - P. 79-82.

4. Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга при атаксии-телеангиэктазии (синдроме Луи-Бар)/ И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, А.Д. Колотий [и др.]//Медицинская генетика.- 2008.- Т. 7, № 7 (73).- С. 22-26.

Mosaic aneuploidy in brain cells in ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome)/I. Yu.Yu., S.G. Vorsanova, A.D. Kolotiy [et al.] // Medical Genetics.- 2008. - Vol. 7, № 7 (73).- P. 22-26.

5. Случай ранней диагностики синдрома Луи-Бар/ Н.В. Минаева, А.А. Фалина, Л.И. Черемных [и др.] //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2017.- Т. 96, № 5.- С. 195-197.

The case of early diagnosis of the Louis-Bar syndrome / N.V. Minaeva, A.A. Falina, L.I. Cheremnykh [et al.] // Pediatrics. The journal named after G. N. Speransky.- 2017. - Vol. 96. - No. 5. - P. 195-197.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.30

УДК 616-008.9-056.7-053.2:616.8

Г.О. Момот, А.А. Шалыгина, Е.В. Крукович, И.С. Зеленкова

БОЛЕЗНЬ МЕНКЕСА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕДИ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *ATP7A*

В статье представлены особенности диагностики и динамического наблюдения за пациентом с болезнью Менкеса, редкого нарушения обмена меди, обусловленного мутацией в гене *ATP7A*. Проанализированы данные научной литературы на тему эпидемиологии, этиологии, патогенеза данного заболевания, а также рассмотрены основные принципы терапии и исходы болезни.

Ключевые слова: медь, церулоплазмин, гипсаритмия, болезнь Менкеса.

The article presents the features of diagnostics and dynamic monitoring of a patient with Menkes disease, a rare disorder of copper metabolism caused by a mutation in the *ATP7A* gene. The data of scientific literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis of this disease are analyzed, and the basic principles of therapy and the outcomes of the disease are considered.

Keywords: Copper, ceruloplasmin, hypsarrhythmia, Menkes disease.

Введение. Большинство наследственных нарушений обмена веществ встречаются крайне редко, однако в совокупности они представляют довольно распространенную группу заболеваний. Как правило, они являются неизлечимыми и часто приводят к ранней инвалидизации и смерти, но для многих наследственных заболеваний разработана патогенетическая терапия и при своевременной постановке диагноза и раннем старте лечения возможно добиться благоприятного прогноза для жизни. К одним из таких относятся наследственные нарушения обмена меди.

Наиболее известное нейродегенеративное заболевание, связанное с нарушением обмена меди, – это болезнь Вильсона-Коновалова, вызываемая мутацией гена *ATP7B*, ответственного за синтез медьтранспортирующей АТФ-азы, и характеризующаяся накоплением меди в различных органах и тканях, с преимущественным поражением печени и ЦНС [2, 5, 13]. Однако помимо болезни Вильсона-Коновалова существует гораздо менее известное наследственное нарушение обмена меди, при котором наблюдается неравномерный дефицит меди в различных органах. Данное заболевание называется болезнью Менкеса или болезнью курчавых волос и является Х-сцепленным рецессивным нейродегенеративным заболеванием, вызванным мутациями в гене *ATP7A*, расположенном на хромосоме Xq21.1 [1, 13]. Клинические проявления возможны только у лиц мужского пола, у женщин-носителей мутаций *ATP7A*, за исключением редких случаев с анеуплоидией половых хромосом или транслокаций Х-аутосомы, заболевание протекает бессимптомно. Тем не менее у некоторых носительниц мутантного гена отмечаются незначительные аномалии волос и кожи [6, 8, 14].

Болезнь Менкеса встречается у 1:250000-1:350000 новорожденных мальчиков. Манифестирует, как правило, в неонатальном периоде. К ранним симптомам относятся: гипотермия, гипербилирубинемия, задержка физического развития, а также множественные стигмы дизэмбриогенеза. Волосы в неонатальном периоде, как правило, выглядят нормально [3, 11, 13].

По завершению первых 2-3 мес. относительно нормального развития происходит регресс ранее приобретённых навыков с последующей грубой задержкой психомоторного развития. Для таких детей характерно появление различных типов эпилептических приступов (фокальные, генерализованные, миоклонические) [11], общая слабость с дальнейшим формированием спастического тетрапареза [8]. С течением времени становится очевидной яркая отличительная особенность этих детей – трихоплидистрофия, их волосы становятся спутанными, жесткими, седыми или цвета слоновой кости [12]. Характерной отличительной чертой течения заболевания являются множественные дивертикулы мочевого тракта, часто приводящие к разрывам и вторичному инфицированию. Из прочих признаков важно отметить генерализованный остеопороз с частыми переломами ребер [3, 4].

При проведении МРТ-исследования обнаруживают прогрессирующую атрофию коры головного мозга. На ангиограммах сосуды выглядят витыми, удлинёнными, со множественными стенозами, дилатациями и аневризмами, что в дальнейшем приводит к сосудистым осложнениям – субдуральным кровоизлияниям, разрывам артерий и тромбозам, которые, как правило, становятся причиной смерти [3, 7, 13].

Продолжительность жизни как правило не превышает 3 лет.

Патогенетическое лечение включает применение гистидината меди 0,2-0,45 мг/день внутривенно, который способен восстановить нормальный уровень меди в плазме, ликворе и печени, однако для лечения неврологической симптоматики препарат неэффективен [1, 4, 9, 13].

Для нашего исследования проведены: анализ литературных источников, взятых в базах MEDLINE, Embase, US National Library of Medicine's PubMed database, ISI Web of Knowledge, Google Scholar, uMEDp и e-library и др.; а также анализ истории болезни нарушения обмена меди, обусловленного мутацией в гене *ATP7A*.

От законных представителей (родителей) получено подписанное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Клинический случай. Пациент М., 2 года, поступил в паллиативное отделение краевой клинической детской больницы №2 г. Владивостока 17.03.20

МОМОТ Герман Олегович – врач невролог ГБУЗ "КДКБ №2", г. Владивосток, аспирант Института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанского ГМУ МЗ России, Garimg12@gmail.com; **ШАЛЫГИНА Алина Алексеевна** – зав. паллиативным отделением ГБУЗ "КДКБ №2"; **КРУКОВИЧ Елена Валентиновна** – д.м.н., проф. ИП Тихоокеанского ГМУ; **ЗЕЛЕНКОВА Инна Сергеевна** – гл. врач ГБУЗ "КДКБ №2", гл. внештат. спец. по паллиативной помощи в ПК.

с диагнозом синдром Веста, с целью коррекции противосудорожной терапии. Госпитализирован сразу после перенесенной острой внебольничной пневмонии, во время которой был переведен на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). При поступлении отмечались следующие жалобы: частые, до нескольких десятков за день, полиморфные судорожные приступы (адверсивные, миоклонические), грубая задержка психомоторного развития, отсутствие самостоятельного мочеиспускания, угнетение глотания с возможностью кормления только через назогастральный зонд, а также дыхательная недостаточность 2-й-3-й степени.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей физиологично. Роды первые, в срок тридцать восемь недель путем экстренного кесарева сечения. В родах диагностирована выраженная внутриутробная гипоксия плода, оценка по шкале Апгар 1/3 балла, проводились реанимационные мероприятия. Масса тела при рождении 2500 г, рост 48 см. На грудном вскармливании до 2,5 мес., затем переведен на адаптированную смесь. С рождения рос и развивался с задержкой нервнопсихического развития. Наблюдался неврологом с диагнозом перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) тяжелой степени, получал симптоматическое лечение.

В возрасте 3 мес. впервые проявился судорожный синдром, бригадой скорой медицинской помощи ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение краевой клинической больницы №1 г. Владивостока. При первичном обследовании на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) от 22.10.2018 обнаружены комплексы "острая – медленная волна" в левых лобных областях, на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга от 23.10.2018 – признаки линейных перивентрикулярных зон глиоза в области семиовальных центров, очаги глиоза в хвостатых ядрах, признаки заместительной гидроцефалии, асимметрия боковых желудочков. Была проведена консультация нейрохирурга, заключение: ППЦНС, эписиндром, задержка психомоторного развития. Применялась следующая тактика лечения: дексаметазон внутривенно из расчета 2мг на кг массы тела в сутки, с постепенным снижением дозировки, общим курсом 2 мес. и раствор вальпроевой кислоты (депакин) в дозировке 30 мг на кг массы тела на длительный период. При выписке рекомендовано амбулаторное наблюдение невролога, эпилептолога и непрерывный прием вальпроевой кислоты.

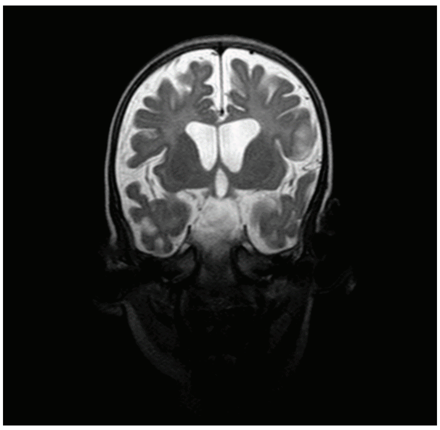
На фоне проводимого лечения состояние в дальнейшем без положительной динамики. Результаты динамического наблюдения и дополнительных методов исследования:

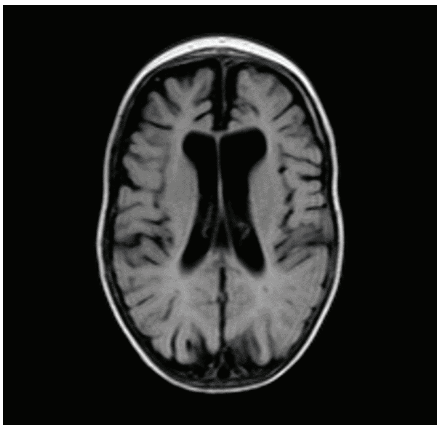
- 6 мес. (14.01.19), компьютерная ЭЭГ – выявлена специфическая эпилептиформная активность в виде биллатеральной синхронной высоковолновой активности с фокусом в лобно-височных отведениях до 200мкВ, «зубы акулы».
- в возрасте 9 мес. была проведена коррекция противосудорожной терапии – пролонгированная форма вальпроевой кислоты (депакин хроносфера) из расчета 40мг/кг в сутки, таблетки топирамат из расчета 2мг/кг в сутки на 2 приема и таблетки фенобарбитала из расчета 8мг/кг в сутки на 2 приема.
- 11 месяцев, ЭЭГ (28.05.2019) – выраженные изменения корковой ритмики по типу гипсаритмии. Диагноз был пересмотрен на синдром Веста. Дополнительно к лечению добавлен раствор леветирацетама (кеппра) из расчета 30мг/кг в сутки.
- 1 год 2 месяца, ЭЭГ (21.08.19) – выраженное замедление корковой ритмики, регистрация эпилептиформной активности в виде диффузных разрядов деформированных уширенных комплексов «острая-медленная волна» с преимущественной локализацией в центральных отделах.
- 1 год 6 месяцев, ЭЭГ (16.01.2020) - нарастание индекса пароксизмальной активности, деформированные, уширенные комплексы «острая – медленная волна» различной локализации, формирующих паттерн по типу гипсаритмии. МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника – картина диффузной церебральной атрофии с образованием ликворных кист височных долей (рисунок).

17.01.2020 г. экстренно госпитализирован в урологическое отделение краевой клинической больницы №1 г. Владивостока с направительным диагнозом: острое нарушение мочеиспускания. При нахождении в отделении урологии ребенку выставлен диагноз – врожденный порок мочеполовой системы (ВПР МПС): девиртикулез мочевого пузыря, вторичный пиелонефрит, активная стадия, двусторонний крипторхизм.

В возрасте 1 год 8 мес. (21.02.2020) госпитализирован с диагнозом: внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония, острое течение, ДН III степени. При поступлении состояние крайне тяжелое, проведена трахеостомия и перевод на ИВЛ. 17.03.2020 г. по результатам врачебного консилиума ребёнку был выставлен статус паллиативного пациента и осуществлен перевод в паллиативное отделение краевой клинической больницы №2, г. Владивостока.

При поступлении в паллиативное отделение состояние стабильно тяжелое. При осмотре контакту не доступен, сознание не определятся, реакция на осмотр отрицательная. Дыхание через аппарат ИВЛ. Объем движений значительно снижен, осуществляемые движения хаотичны, некоординированы. Периодические миоклонические судороги. При оценке нервно психического развития – грубая задержка по всем линиям, не способен держать голову и переворачиваться. Кожные покровы бледные, выраженный акроцианоз. Волосы светлые, тонкие жесткие, на ощупь имеют склонность к «слеживанию». Выраженное снижение подкожно-жирового слоя, до уровня белково-





Пациент М. МРТ головного мозга с диффузной церебральной атрофией, образованием ликворных кист височных долей энергетической недостаточности II-III степени. Мышечный тонус диффузно снижен. Тетрапарез центрального генеза. Движения в суставах ограничены спастичностью, контрактур суставов нет. Исследование черепно-мозговых нервов: зрительное сосредоточение не определяется, зрачки круглые. Реакция зрачков на свет прямая содружественная живая. Признаки орального автоматизма, псевдобульбарный синдром. При аускультации легких множество влажных хрипов. Мочевой пузырь при пальпации увеличен в объеме, напряжен. Мочеиспускание возможно только через уретральный катетер.

Тяжесть состояния и прогрессирование неврологической симптоматики в совокупности с подробным анализом течения заболевания, а также наличием характерных фенотипических признаков (особенности волос) позволили заподозрить наличие у ребенка наследственного метаболического заболевания с поражением головного мозга. Предположительным диагнозом стало нарушение обмена меди, вызванное мутацией в гене *ATP7A* - Болезнь Менкеса.

24.03. 2020 г. осуществлен забор крови для исследования уровней церулоплазмина и меди: в анализах ребенка церулоплазмин снижен до 65.65 (при норме 200-600мг/л), медь сыворотки снижена до 4,3 mkM/l (при норме 13-24 mkM/l). В марте 2021 г. в Центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико» на аппарате Illumina NovaSeq 6000 проведено полное экзомное секвенирование. Выявлена мутация rs797045338 G>C в интроне 7 (из 22) гена *ATP7A* в гемизиготном состоянии, что позволило подтвердить предполагаемый диагноз – болезнь Менкеса.

К двум годам паллиативной службой была достигнута поэтапная отмена искусственной вентиляции легких и в настоящее время ребенок дышит самостоятельно через трахеостомическую трубку. Кормление осуществляется через назагастральный зонд (протертая пища, лечебное питание «Нутридринк»). Удовлетворительного противосудорожного эффекта удалось достичь при помощи монотерапии фенобарбиталом из расчета 10мг/кг в сут. Периодически проводятся курсовые приемы левокарнитина, витаминов группы Б, а также повторные курсы массажа и физиотерапии. Патогенетической терапии, способной продлить жизнь, ребенок не получает, так как препарат для внутривенного пожизненного введения гистидинат меди в Российской Федерации не зарегистрирован.

На текущий момент (23.05.2021) возраст ребенка три года, состояние без отчетливой динамики. Неврологическая симптоматика относительно стабильная, отмечаются редкие миоклонические приступы до 5-7 в день, продолжительностью не более 1 мин. Переносимость фенобарбитала удовлетворительная, из нежелательных эффектов – гиперсаливация и необходимость частой санации дыхательных путей. Прогноз для жизни неблагоприятный.

Заключение. Описываемый пациент поступил на лечение с диагнозом: последствия тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы с типичной для данной группы заболеваний клинической картиной: спастический тетрапрез, псевдобульбарный синдром, структурная фокальная эпилепсия. Однако в процессе наблюдения были отмечены нехарактерные симптомы: короткие светлые жесткие волосы, дивертикулез мочевого пузыря и прогрессирующая атрофия коры головного мозга в динамике по МРТ. В ходе диагностического поиска были двукратно проведены анализы на концентрацию меди и уровень церулоплазмина в сыворотке крови, указавшие на болезнь Менкеса, а также выполнено полное секвенирование экзома, подтвердившее наличие точечной мутации в гене *ATP7A*.

Ключевой особенностью данного клинического случая выступает сложность дифференциальной диагностики перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга с наследственными нейродегенеративными заболеваниями. Своевременно выставленный диагноз поможет родителям осознанно планировать рождение здоровых детей под контролем врача генетика. Описание клинического случая болезни Менкеса, а также особенности диагностики и опыт ведения ребенка с этим заболеванием могут оказаться полезными для специалистов, в том числе паллиативного профиля

Литература

1. Всероссийское общество орфанных заболеваний – редкие болезни – болезнь Менкеса. / http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/ encyclopedia diseases/123-2010-07-03-18-28-23.

All-Russian Society of Orphan Diseases - Rare Diseases - Menkes disease. / http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/ encyclopedia diseases/123-2010-07-03-18-28-23.

2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / Asanov A.Yu., Sokolov A.A., Volgina S.Ya. [et al.] // VII съезд Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.)

Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson-Konovalov disease (hepatolenticular degeneration)/ Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я. [и др.] // VII Congress of the Russian Society of Medical Geneticists in St. Petersburg (May 19-23, 2015).

3. Asok K Datta, Menkes kinky hair disease: A case report // Asok K Datta, Tarak-nath Ghosh, Kaustav Nayak & Mrinalkanti Ghosh // Published: 18 September 2008; Cases Jour-nal 2008, 1:158 doi:10.1186/1757-1626-1-158

4. Borm B, Moller LB, Hausser I, Emeis M, Baerlocher K, Horn N, Rossi R. Variable clinical expression of an identical mutation in the ATP7A gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family. J Pediatr. 2004; 145:119–21. [PubMed]

5. Culotta VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 ed. Vol 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3105-26.

6. Desai V, Donsante A, Swoboda KJ, Martensen M, Thompson J, Kaler SG. Favor-ably skewed X-inactivation accounts for neurological sparing in female carriers of Menkes dis-ease. Clin Genet. 2011;79:176–82. [PMC free article] [PubMed]

7. Donsante A, Tang JR, Godwin SC, Holmes CS, Goldstein DS, Bassuk A, Kaler SG. Differences in ATP7A gene expression underlie intra-familial variability in Menkes dis-ease/occipital horn syndrome. J Med Genet. 2007; 44:492–7. [PMC free article] [PubMed]

8. Donsante A, Yi L, Zerfas P, Brinster L, Sullivan P, Goldstein DS, Prohaska J, Centeno JA, Kaler SG. ATP7A gene addition to the choroid plexus results in long-term rescue of the lethal copper transport defect in a Menkes disease mouse model. Mol Ther. 2011;19:2114–23. [PMC free article] [PubMed]

9. Kaler SG, Buist NR, Holmes CS, Goldstein DS, Miller RC, Gahl WA. Early cop-per therapy in classic Menkes disease patients with a novel splicing mutation. Ann Neurol. 1995; 38:921–8. [PubMed]

10. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang JR, Godwin SC, Donsante A, Liew CJ, Sato S, Patronas N. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. N Engl J Med. 2008; 358:605–14. [PMC free article] [PubMed]

11. Kaler SG, Liew CJ, Donsante A, Hicks JD, Sato S, Greenfield JC. Molecular cor-relates of epilepsy in early diagnosed and treated Menkes disease. J Inher Metab Dis. 2010;33:583–9. [PMC free article] [PubMed]

12. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. Clin Genet. 1985; 28:532–40. [PubMed]

13. Stephen G., ATP7A-Related Copper Transport Disorders / Stephen G Kaler, MD, MPH. // the GeneReview 2016.

14. Tümer Z, Birk Møller L, Horn N. Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in ATP7A. Hum Mutat. 2003; 22:457–64. [PubMed]

Выход в свет 30.09.2021 г. Формат 60х84 1/8. Физ.л. 15. Тираж 200 экз. Заказ №

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии