

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

4(76) `2021

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

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

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

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

Компьютерная верстка
Санниковой М.И

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

*Издаётся с 2003 г.
Периодичность 4 раза в год*

*Зарегистрирован Управлением Федеральной службы
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций по Республике Саха (Якутия)
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»

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Оригинальные исследования

- Алексеева В.А., Гурьева А.Б.
Характеристика функциональных показателей юношей, занимающихся спортом, в зависимости от типа гемодинамики
Аминова И.П., Бобошко И.Е., Макарова Е.В., Макарова В.Н., Бенеславская О.А., Афанасьева Л.Н.
- Индивидуально-личностные характеристики и факторы риска злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин врачей и научных сотрудников с высокой медицинской ответственностью
Ахмадеева Г.Н., Хидиятова И.М., Насибуллин Т.Р., Гилязова И.Р., Умутбаев С.В., Таюпова Г.Н., Байтимеров А.Р., Магжанов Р.В., Хуснутдинова Э.К.
- Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы (5-HTT, HTR1B, HTR2A, HTR2C и TPH1) с болезнью Паркинсона и ее клиническими особенностями у татар
Кондрашова Е.А., Невзорова В.А., Захарчук Н.В.
- Системные и топические маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования при курении и ранних стадиях ХОБЛ и АГ
Мельникова Н.Н.
- Влияние гипотермии на реакции церебральных микрососудов крысы в условиях гемодинамической стабильности и при кровопотере
Неупокоева О.В., Воронова О.Л., Федорова Е.П., Филонова М.В., Чурин А.А., Удут В.В.
- Оценка мутагенных свойств экстракта фурукумаринов из культуры клеток *Conium maculatum* L.
Кудрина П.И., Шадрин С.С., Софронова С.И., Боголепова А.Н.
- Расстройства эмоциональной сферы у лиц пожилого и старческого возраста с хронической ишемией мозга в зависимости от этнической принадлежности

Методы диагностики и лечения

- Гасанова Б.М., Полина М.Л., Дуглас Н.И., Захарова П.Н.
Лечение хронической артериальной гипертензии при беременности: влияние сроков начала на состояние органов-мишеней
Музыкин М.И., Иорданишвили А.К., Жарова Е.Н., Гурская О.Е., Абрамов К.Б., Ушницкий И.Д.
- Особенности проявления жевательного рефлекса у пациентов после стоматологической реабилитации зубными протезами на искусственных опорах
Никифоров П.В., Гармаева Д.К., Афанасьева Л.Н., Тихонова М.И.
- Особенности формирования воротной вены и ее ветвлений у коренного и некоренного населения РС (Я) по данным мультиспиральной компьютерной томографии
Соловьев М.А., Момот Д.А., Котловская Л.Ю., Тютрин И.И., Удут В.В.
- Возможности мониторинга фармакодинамики дабигатрана этексилата
Николаев В.М., Краснова Н.М., Софронова С.И., Прокопьев Е.С., Кравченко А. Ф., Сычев Д.А.
- Определение фармакокинетических параметров изониазида с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии у пациентов с туберкулезом легких

Original research

- 5 Alekseeva V.A., Guryeva A.B.
Characteristics of functional indicators of young men engaged in sports, depending on the type of hemodynamics
- 8 Aminodova I.P., Boboshko I.E., Makarova E.V., Makarova V.N., Beneslavskaya O.A., Afanasyeva L.N.
Individual personal characteristics and risk factors for malignant neoplasms of reproductive organs in female doctors and researchers with high medical responsibility
- 14 Akhmadeeva G.N., Khidiyatova I.M., Nasibullin T.R., Gilyazova I.R., Umutbaev S.V., Tayupova G.N., Bajtimerov A.R., Magzhanov R.V., Khusnutdinova E.K.
Association analysis of serotonin system gene polymorphisms (5-HTT, HTR1B, HTR2A, HTR2C, and TPH1) with the risk of Parkinson's disease in Tatars
- 20 Kondrashova E.A., Nevzorova V.A., Zaharchuk N.V.
Vascular dysfunction factors in smokers with early stages of COPD and AH
- 23 Melnikova N.N.
Effect of hypothermia of the rat cerebral microvascular reactions under conditions of hemodynamic stability and blood loss
- 27 Neupokoeva O.V., Voronova O.L., Fedorova E.P., Filonova M.V., Churin A.A., Udut V.V.
Evaluation of the mutagenic properties of the furocoumarin extract from the cell culture of *Conium maculatum* L.
- 30 Kudrina P.I., Shadrina S.S., Sofronova S.I., Bogolepova A.N.
Disorders of the emotional sphere in elderly and senile people with chronic cerebral ischemia depending on ethnicity

Diagnostic and Treatment Methods

- 34 Gasanova B.M., Polina M.L., Douglas N.I., Zakharova P.N.
Treatment of chronic arterial hypertension during pregnancy: the influence of the start time on the state of target organs
- 38 Muzikin M.I., Iordanishvili A.K., Zharova E.N., Gurskaya O.E., Abramov K.B., Ushnitsky I.D.
Features of the manifestation of the chewing reflex in patients after dental rehabilitation with dentures on artificial supports
- 43 Nikiforov P.V., Garmaeva D.K., Afanasyeva L.N., Tikhonova M.I.
Features of the formation of the portal vein and its branches in the indigenous and non-indigenous population of the RS (Yakutia) according to multispiral computed tomography
- 47 Solovyev M.A., Momot D.A., Kotlovskaya L.Y., Tyutrin I.I., Udut V.V.
Possibilities for monitoring the pharmacodynamics of dabigatran etexilate
- 52 Nikolaev V.M., Krasnova N.M., Sofronova S.I., Prokopyev E.S., Kravchenko A. F., Sychev D.A.
Determination of the pharmacokinetic parameters of isoniazid using high performance liquid chromatography in patients with pulmonary tuberculosis



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

- Неустроева В.Н., Симонова Г.И., Татарина О.В., Кылбанова Е.С.
Изучение микронутриентного состава рационов фактического питания в популяции пожилого населения г. Якутска
- 56 Neustroeva V.N., Simonova G.I., Tatarinova O.V., Kylbanova E.S.
Study of the micronutrient composition of actual diets in the elderly population of Yakutsk
- Никанорова А.А., Барашков Н.А., Находкин С.С., Пшенникова В.Г., Готовцев Н.Н., Кузьмина С.С., Сазонов Н.Н., Федорова С.А.
Уровень тестостерона и индекс массы тела у молодых людей в Якутии
- 60 Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Nakhodkin S.S., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A.
Testosterone levels and body mass index in young people in Yakutia

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

- Дыбин А.С., Меньшикова Л.И.
Сравнительный анализ показателей популяционного здоровья военнослужащих в контрастных климатогеографических условиях
- 65 Dybin A.S., Menshikova L.I.
Comparative analysis of the indicators of military population health in contrast climatic and geographic conditions
- Сурсякова К.И., Сафьянова Т.В., Лукьяненко Н.В., Прокопьев В.В., Дронов С.В., Козлов Д. Ю.
Влияние инвазивных вмешательств на риск развития инфекций мочевыводящих путей, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов старших возрастных групп (на примере крупного многопрофильного стационара в Алтайском крае)
- 70 Sursyakova K.I., Safyanova T.V., Lukyanenko N.V., Prokopyev V.V., Dronov S.V., Kozlov D.Y.
Assessment of the impact of invasive interventions on the risk of urinary tract infections associated with the provision of medical care in patients of older age groups on the example of a large multidisciplinary hospital in the Altai Territory
- Попова Т.Е., Тихонова О.Г., Романова А.Н., Таппахов А.А., Андреев М.Е., Конникова Э.Э.
Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19: третья и четвертая волны
- 72 Popova T.E., Tikhonova O.G., Romanova A.N., Tappakhov A.A., Andreev M.E., Konnikova E.E.
Analysis of the epidemiological situation on COVID-19: third and fourth waves

Актуальная тема**Topical Issue**

- Рябов А.Б., Хижников А.В., Рыков М.Ю.
Хирургическое лечение детей с опухолями печени: сравнение результатов открытых и лапароскопических операций
- 76 Ryabov A.B., Khizhnikov A.V., Rykov M. Yu.
Surgical treatment of children with liver tumors: comparison of the results of open and laparoscopic operations
- Давыдова Т.К., Шадрина С.С., Варламова М.А., Шнайдер Н.А., Гончарова П.С.
Сравнительный анализ длительности спорадических форм болезни двигательного мотонейрона в РС (Я)
- 81 Davydova T.K., Shadrina S.S., Varlamova M.A., Schneider N.A., Goncharova P.S.
Comparative analysis of the duration of sporadic forms of motor neuron disease in the RS (Yakutia)
- Варламова М.А., Давыдова Т.К., Олесова Л.Д., Макарова В.А.
Постковидный синдром хронической усталости и нарушения эмоциональной сферы у жителей г. Якутска
- 86 Varlamova M.A., Davydova T.K., Olesova L.D., Makarova V.A.
Post-COVID 19 syndrome of chronic fatigue and emotional disorders in residents of Yakutsk
- Ефремова С.Д., Охлопкова Е.Д., Григорьева А.А., Олесова Л.Д., Романова А.Н.
Показатели антител IgM и IgG к SARS-COV-2 у жителей г. Якутска после выздоровления от COVID-19
- 90 Efremova S.D., Okhlopko E.D., Grigorieva A.A., Olesova L.D., Romanova A.N.
Indicators of antibodies IgM and IgG to SARS-COV-2 in residents of Yakutsk after recovery from COVID-19
- Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Шатова О.П., Заболотнева А.А., Апполонова С.А., Москалева Н.Е., Мешков И.О., Румянцев С.А., Шестопалов А.В.
Метаболиты триптофана в сыворотке и кале больных немелкоклеточным раком легкого
- 94 Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Shatova O.P., Zabolotneva A.A., Appolonova S.A., Moskaleva N.E., Meshkov I.O., Rumyantsev S.A., Shestopalov A.V.
Tryptophan metabolites in serum and feces of patients with non-small cell lung cancer

Арктическая медицина**Arctic Medicine**

- Ефремова А.В., Алексеев В.А., Григорьева А.А., Чинти С.
Маркеры браунинга у взрослых коренных жителей Якутии в условиях естественного холода
- 97 Efremova A.V., Alekseev V.A., Grigorieva A.A., Cinti S.
Browning markers in adult indigenous residents of Yakutia in conditions of natural cold



- Кононова И.В., Кириллина М.П., Софронова С.И., Захарова Ф.А. 103
 Kononova I.V., Kirillina M.P., Sofronova S.I., Zakharova F.A.
 Анализ заболеваемости раком шейки матки в Арктической
 зоне Российской Федерации для выявления регионов,
 остро нуждающихся в его профилактике
 Analysis of the cervical cancer incidence
 in the Arctic zone of the Russian Federation to identify regions
 in first need of its prevention

Научные обзоры и лекции**Scientific Reviews and Lectures**

- Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Мунхалов А.А. 107
 Gut microbiome and breastfeeding of children
 Яшнов А.А., Лобанов С.Л., Коновалова О.Г., Бурцева М.А., Николаев А.Н. 110
 Prediction of the risk of developing destructive forms of acute cholecystitis
 Прогнозирование риска развития деструктивных форм острого холецистита

Точка зрения**Point of View**

- Ушницкий И.Д., Алексеева Т.В., Пиксайкина-Григорьева К.Г., Пинелис И.С., Юркевич А.В. 114
 The diagnostic method for maxilla constriction biometric parameters due to the hard palate vault height in children and adolescents with various degrees of severity of connective tissue dysplasia
 Способ определения биометрических параметров сужения верхней челюсти с учетом высоты свода твердого неба у детей и подростков при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани
 Терютин Ф.М., Барашков Н.А., Лебедева Н.А. 118
 The case of Waardenburg syndrome type II caused of nonsense-variant of the *MITF* gene in the context of the epigenetic mosaicism hypothesis
 Случай синдрома Ваарденбурга II типа, обусловленного нонсенс-вариантом гена *MITF* в контексте гипотезы эпигенетического мозаицизма

Случай из практики**Clinical Case**

- Иванова О.Н., Сухомьясова А.Л., Гуринова Е.Е., Иванова Р.Н., Голикова О.А., Иванова И.С., Бурцева Т.Е., Слободчикова М.П. 119
 A clinical follow-up of a 5-year old child with SOPH-syndrome
 Клиническое наблюдение ребенка 5 лет с SOPH-синдромом
 Донская А.А., Дайбанырова Л.В., Мярина Л.М., Сивцева К.А. 121
 Primary malignant fibrous histiocytoma of the heart
 Первичная злокачественная фиброзная гистиоцитома сердца
 Сидорова О.Г., Томская Н.В., Ощепкова С.П., Прокопьева С.С., Тимофеева А.Н. 124
 Prenatal diagnosis of caudal regression syndrome at 15 weeks of gestation
 Пренатальная диагностика синдрома каудальной регрессии в 15 недель беременности
 Кылбанова Е.С., Неустроева Л.А., Васильева А.Г., Иванова Л.П. 127
 Clinical case of acute coronary syndrome with ECG-ST-lifting complicated with cardiogenic shock
 Клинический случай острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST ЭКГ, осложненного кардиогенным шоком

Память**Memory**

- Путь хирурга. Алкивиад Исидорович Иванов 131
 The way of the surgeon. Alkiviad Isidorovich Ivanov



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Алексеева, А.Б. Гурьева

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЮНОШЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СПОРТОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕМОДИНАМИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.01

УДК 612.1(571.56)

Проведено определение характеристик функциональных показателей системы кровообращения юношей, занимающихся спортом, в зависимости от типа гемодинамики. Оценка функционального состояния системы кровообращения была проведена с учетом типа гемодинамики обследованных лиц. Большинство обследованных спортсменов имели гиперкинетический и эукинетический типы гемодинамики. Габаритные показатели юношей в зависимости от типа гемодинамики не имели статистически значимых различий. По индексу Кердо у всех обследованных юношей выявлено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Юноши с гиперкинетическим типом гемодинамики характеризовались высокими значениями пульсового давления, частоты сердечных сокращений, двойного произведения и коэффициента экономичности кровообращения. Полученные результаты указывают на необходимость учитывания типа гемодинамики в тренировочном процессе спортсмена и на уровень предъявляемых физических нагрузок.

Ключевые слова: спортсмены, тип гемодинамики, артериальное давление, индексная оценка.

The purpose of the study was to determine the characteristics of the functional indicators of the circulatory system of young men engaged in sports, depending on the type of hemodynamics. The assessment of the functional state of the circulatory system was carried out taking into account the type of hemodynamics of the examined persons. The majority of the examined athletes had eukinetic and hyperkinetic types of hemodynamics. Overall indicators of young men, depending on the type of hemodynamics, had no statistically significant differences. According to the Kerdo index, the predominance of the parasympathetic department of the autonomic nervous system was revealed in all the examined young men. Young men with hyperkinetic type of hemodynamics were characterized by high values of pulse pressure, heart rate, double product and coefficient of efficiency of blood circulation. The obtained results indicate the need to take into account the type of hemodynamics in the athlete's training process and the level of physical exertion.

Keywords: athletes, type of hemodynamics, blood pressure, index score.

Введение. Занятия различными видами спорта оказывают значительные нагрузки на все системы организма человека, что приводит к стимуляции адаптационных процессов [6]. Самой реактивной является система кровообращения. Изменение ее параметров характеризует функциональные возможности организма и степень адаптации к тренировочным нагрузкам [8]. При оценке функционального состояния системы кровообращения широко используется индексная оценка параметров гемодинамики. Используя данные интегральных показателей кровообращения, можно определить типы гемодинамики – эукинетический, гипокинетический и гиперкинетический [1]. Знание гемодинамических типов открывает перспективы персонализированного подхода в тренировочном процессе для достижения более высоких спортивных результатов и снижения риска развития патологических процессов в организме. Высокий уровень функционального состояния системы кровообращения спортсменов

показывает резервные возможности организма адаптироваться к высоким физическим нагрузкам. В связи с этим оценка функционального состояния кровообращения спортсменов и его адаптивных резервов является одним из важных вопросов современной физиологии и спортивной медицины.

Цель: дать характеристику функциональных показателей системы кровообращения юношей, занимающихся спортом, в зависимости от типа гемодинамики.

Материалы и методы. Морфофункциональное обследование проведено на 42 учащихся ГБУ РС (Я) «Школа высшего спортивного мастерства», занимающихся боксом и вольной борьбой. Все обследованные были мужского пола в возрасте от 14 до 19 лет, по национальности – якуты, постоянно проживающие на территории Якутии. Соответственно возрастной классификации онтогенеза человека к подростковому возрасту (14-16 лет) относились 22, к юношескому возрасту (17-21 лет) – 20 обследованных. Исследование проведено после получения добровольного информированного согласия участников. Критериями исключения из научного исследования явились: отказ от обследования, наличие острых за-

болеваний и обострение хронических болезней.

Было проведено антропометрическое обследование с измерением габаритных размеров тела (длины и массы тела). Длина тела определена металлическим штанговым антропометром Мартина с точностью до 1 мм, масса тела измерена на медицинских весах с точностью до 100 гр. Все измерения проводились в утренние часы, полученные данные фиксировались в индивидуальной карте обследования. По результатам антропометрического обследования была рассчитана площадь поверхности тела (ППТ) по формуле Мостеллера:

$$ППТ = \sqrt{\text{Длина тела} \times \text{масса тела} \div 3600}$$

Для оценки функционального состояния системы кровообращения были рассчитаны: СИ – сердечный индекс, МОК – минутный объем крови, СОК – систолический объем крови, ИФИ – индекс функциональных изменений, среднее АД, КЭК – коэффициент экономичности кровообращения, ИА – индекс Аллговера, ДП – двойное произведение, КВ – коэффициент выносливости по формуле А. Квааса, ВИК – вегетативный индекс Кердо [2].

Артериальное давление измерено

автоматическим тонометром Omron M2 Basic с адаптером (HEM-7121-ARU) в мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) подсчитывалась на лучевой артерии в течение 1 мин. Измерение АД и подсчет пульса проводились в состоянии покоя. Пульсовое давление (ПД) определено по формуле $PД = САД - ДАД$, где САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Сердечный индекс является показателем насосной функции сердца. Расчет сердечного индекса произведен по формуле: $СИ = МОК / ППТ$. Нормой считается величина СИ в интервале от 2,2 до 2,4 л/мин/м². По величине СИ у всех обследованных определен тип гемодинамики. К гипокинетическому типу относились лица с величиной СИ менее 2,7 л/мин/м², эукинетическому типу – со значением СИ от 2,7 до 3,5 л/мин/м², гиперкинетическому типу – с СИ более 3,5 л/мин/м².

СОК рассчитан по формуле Старра: $СОК = 90,97 + (0,54 \times ПД) - (0,57 \times ДАД) - (0,61 \times В)$, где ПД – пульсовое давление (мм рт.ст); ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст); В – возраст в годах. МОК рассчитывали по формуле: $МОК = УО \times ЧСС$ мл/мин, где УО – ударный объем сердца (мл); ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту (уд/мин).

ИФИ вычислен по формуле: $ИФИ = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times САД + 0,008 \times ДАД + 0,014 \times В + 0,009 \times МТ - 0,009 \times ДТ - 0,27$, где ЧСС – частота сердечных сокращений в покое (уд/мин), САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.), В – возраст (лет), МТ – масса тела (кг), ДТ – длина тела (см). Величина ИФИ до 2,6 показывает нормальную работу системы кровообращения, ИФИ в диапазоне от 2,6 до 3,1 – напряжение функции, ИФИ от 3,1 до 3,5 – неудовлетворительную функцию, от 3,5 и выше – срыв функции системы кровообращения. КЭК определяли по формуле: $КЭК = (САД - ДАД) \times ЧСС$. КЭК характеризует энергетические затраты организма для выполнения работы системы кровообращения.

Двойное произведение рассчитано по формуле: $ДП = ЧСС \times САД / 100$, усл.ед., где ЧСС – частота сердечных сокращений за 1 мин, САД – систолическое артериальное давление. Величина ДП равная 90 и выше оценивалась как «ниже среднего», от 76 до 89 усл.ед. – «среднее», равное и меньше 75 усл.ед. – как «выше среднего». Коэф-

фициент выносливости рассчитывался по формуле: $КВ = ЧСС \times 10 / (САД - ДАД)$, усл.ед. Нормой считается величина КВ от 12 до 16 усл.ед., усиление деятельности ССС (сердечно-сосудистая система) – значение меньше 12, детренированность ССС – больше 16 усл.ед.

ВИК определен по формуле: $ВИК = (1 - ДАД / ЧСС) \times 100$, усл.ед. Значение ВИК расценивалось как «ваготония» в случае отрицательной величины индекса, как «симпатикотония» при положительном его значении. Индекс равный нулю указывал на равноценную активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Статистическая обработка проведена с использованием параметрических и непараметрических методов исследования (SPSS 17,0). Вычислены распределения признаков и оценка характеристик распределения (среднее, стандартное отклонение, минимум, максимум). Оценка межгрупповых различий проведена по U-критерию Манна-Уитни. Для оценки межгрупповых различий относительных показателей был использован критерий Пирсона χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [5].

Результаты и обсуждение. Всего было обследовано 42 юноши, занимающихся единоборствами. Распределение юношей по типу гемодинамики было следующим: 9,5% относились к гипокинетическому типу, 42,9% – эукинетическому типу и 47,6% – гиперкинетическому типу гемодинамики ($\chi^2 = 9,064$; $p = 0,011$). Полученные нами показатели аналогичны результатам других исследований. Так, по данным Н.В. Оляшева с соавторами, распределение типов гемодинамики среди юношей Архангельской области было следующим: гипокинетический тип – 15,4%, эукинетический тип – 36,8, гиперкинетический тип – 47,8% [3]. Такое распределение типов гемодинамики среди юношей северных регионов России, возможно, свидетельствует о напряженной работе системы кровообращения. Мобилизация функциональных резервов сердечно-сосудистой системы является одним из адаптационных процессов организма человека. Габаритные показатели юношей в зависимости от типа гемодинамики не имели статистически значимых различий. Длина тела юношей-гипокинетиков была равна 164,0±4,61 см, масса тела – 56,5±2,88 кг; эукинетиков – 165,0±8,80 см, 55,3±8,83 кг; гиперкинетиков – 163,6±7,71 см, 53,1±7,17 кг. Среднее значение ППТ обследован-

ных было равно 1,57±0,14 м² (минимум – 1,34 м², максимум – 1,86 м²).

Показатели артериального давления юношей гипокинетического типа гемодинамики составили: САД – 115,0±4,12 мм рт.ст., ДАД – 71,0±6,92, ПД – 44,0±6,93 мм рт.ст. Аналогичные параметры юношей-эукинетиков были равны: САД – 115,11±11,04 мм рт.ст., ДАД – 62,56±7,56, ПД – 52,56±10,90 мм рт.ст. Показатели артериального давления юношей гиперкинетиков были равны: САД – 121,40±6,24 мм рт.ст., ДАД – 64,0±8,73, ПД – 57,40±6,91 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений у лиц с гипокинетическим типом составляла 58,0±8,08 уд. в 1 мин., с эукинетическим типом – 66,22±9,37 уд. в 1 мин., с гиперкинетическим – 87,30±10,29 уд. в 1 мин. Сравнительный анализ полученных параметров артериального давления выявил статистически значимо высокие значения пульсового давления у юношей-гиперкинетиков в отличие от юношей гипокинетического типа гемодинамики ($p = 0,002$). Определено, что ЧСС юношей всех обследованных групп имела статистически значимые различия ($p < 0,001$). Наименьшее значение ЧСС зарегистрировано у лиц с гипокинетическим типом, наибольшее – у гиперкинетиков.

Изучение вегетативного индекса Кердо среди студенческой молодежи Якутии выявило неоднородность распределения типов вегетативной регуляции [4, 7]. В изученной нами группе выявлено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у всех обследованных юношей. Ваготоники характеризуются более низкими значениями ЧСС и САД, что указывает на более экономичную работу системы кровообращения.

По ИФИ и КВ у всех обследованных юношей функциональные возможности системы кровообращения хорошие (таблица). Полученные данные свидетельствуют об устойчивых механизмах адаптации обследованной группы, а также успешной компенсации неблагоприятных факторов образа жизни мобилизацией внутренних резервов организма.

Определены различия показателей функционального состояния системы кровообращения в зависимости от типа гемодинамики. Так, оценка ДП показала, что у лиц с гиперкинетическим типом среднее значение ДП составило 105,94±13,51 усл.ед. Полученные показатели ДП статистически значимо выше аналогичных параметров у лиц с гипокинетическим и эукинетическим

Параметры системы кровообращения юношей в зависимости от типа гемодинамики

Параметры	Гипокинетический тип (n=4)	Эукинетический тип (n=18)	Гиперкинетический тип (n=20)	Значимость различий
	1	2	3	
ИФИ	1,82±0,15	1,81±0,24	2,12±0,19	$p_{1-3}=0,029$; $p_{2-3}=0,001$
КВ	13,65±3,98	13,23±4,08	15,50±3,12	$p_{2-3}=0,013$
ДП	66,70±9,26	76,18±12,15	105,94±13,51	$p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
КЭК	2510,0±46,18	3437,44±609,32	4988,40±716,58	$p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
СОК	51,80±10,88	65,95±13,97	70,03±13,85	$p_{1-2}=0,04$; $p_{1-3}=0,01$
МОК	3574,53±7,71	4753,42±446,33	6508,54±889,80	$p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$

типами, что указывает на низкие аэробные возможности юношей с гиперкинетическим типом гемодинамики. ДП характеризует эффективность работы сердца в целом, уровень толерантности к физическим нагрузкам, а также адекватность и лабильность в работе ССС.

КЭК характеризует затраты организма на гемодинамику. Средние значения КЭК у юношей с эукинетическим и гиперкинетическим типами гемодинамики были статистически значимо выше нормы, что свидетельствует о несоответствии предъявляемых физических нагрузок функциональным возможностям организма данных групп юношей. Величина МОК у юношей-гиперкинетиков была равна 6508,54±889,80 мл в 1 мин., что выше нормальных показателей.

Выводы. Проведенное исследование функциональных показателей системы кровообращения 42 юношей, занимающихся единоборствами, выявило неоднородность обследованной группы по типам гемодинамики. Большинство обследованных лиц имели эукинетический и гиперкинетический типы. Длина и масса тела юношей разных типов гемодинамики статистически значимо не различались. По индексу Кердо у всех обследованных юношей выявлено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Выявлены значимые различия функциональных параметров системы кровообращения в зависимости от типа гемодинамики. Юноши с гиперкинетическим типом характеризовались высокими значениями пульсового давления, ЧСС, ДП и КЭК, что указывает на низкий уровень обеспеченности организма кислоро-

дом для адекватного удовлетворения потребностей в энергии во время физических нагрузок, а также, возможно, на несоответствие физических нагрузок и функциональных возможностей организма данной группы юношей. Таким образом, в тренировочном процессе необходимо учитывать тип гемодинамики спортсмена и уровень предъявляемых физических нагрузок на систему кровообращения.

Литература

1. Аверьянова И.В. Особенности сердечно-сосудистой системы и вариабельности кардиоритма у юношей Магаданской области с различными типами гемодинамики / И.В. Аверьянова, А.Л. Максимов // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2017. – № 40. – С.132-149.
2. Брудная Э.Н. Методы функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы / Э. Н. Брудная, И.Ф. Остапчук. – Киев: Здоров'я, 1988. – 276 с.
3. Оляшев Н.В. Дифференцированный подход в физическом воспитании студентов на основе учета индивидуально-типологических особенностей гемодинамики / Н.В. Оляшев, С.Ю. Размахова, А.Д. Мальченко // Сборник статей XXIV Всероссийского круглого стола «Совершенствование физической подготовки сотрудников правоохранительных органов». – 2016. – С.147-151.
4. Оляшев Н.В. Differentiated approach in physical education of students based on consideration of individual typological features of hemodynamics / N.V. Olyashev, S.Yu. Razmahova, A.D. Malchenko // Collection of articles of the XXIV All-Russian round ta-

ble "Improving the physical training of law enforcement officers". – 2016. – S.147-151.

4. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы и уровня тревожности студентов гуманитарного и естественно-научного профиля обучения в условиях Севера / Е.Н. Николаева, М.В. Александрова, О.Н. Колосова [и др.] // Меди-ко-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – №22 (1). – С.70-74.

Assessment of the functional state of the cardiovascular system and the level of anxiety of students of humanities and natural science education in the conditions of the North / E.N. Nikolaeva, M.V. Aleksandrova, O.N. Kolosova [i dr.] // 'Pulse' Medical and Pharmaceutical Journal – 2020. - №22 (1). P.70-74.

5. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

Petri A. Visual medical statistics. / A. Petri, K. Sebin // M: GEOTAR-Media. – 2015. – 216 p.

6. Платонов В.Н. Теории адаптации и функциональных систем в развитии системы знаний в области подготовки спортсменов / В.Н. Платонов // Наука в олимпийском спорте. – 2017. – №1. – С.29-47.

Platonov V.N. Theories of adaptation and functional systems in the development of the knowledge system in the field of athletes' training. / V.N. Platonov // Science in Olympic sports. – 2017. - №1. – P.29-47.

7. Степанова С.М. Особенности вегетативного управления сердечным ритмом у юношей-якутов / С.М. Степанова, С.М. Дмитриева, М.В. Устинова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2009. – №29 (6). – С. 61-66.

Stepanova S.M. Features of autonomic heart rate control in Yakut boys / S.M. Stepanova, S.M. Dmitrieva, M.V. Ustinova // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2009. - №29 (6). – P. 61-66.

8. Фено-генотипические особенности скрытой артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия) / Е.Н. Местникова, Ф.А. Захарова, И.А. Пинигина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 26 (2). – С. 202-210.

Pheno-genotypic features of latent arterial hypertension in athletes in the Republic of Sakha (Yakutia) / E.N. Mestnikova, F.A. Zaharova, I.A. Pinigina I.A. [et al.]. Arterial hypertension. – 2020. - № 26 (2). – P. 202-210.

И.П. Аминодова, И.Е. Бобошко, Е.В. Макарова,
В.Н. Макарова, О.А. Бенеславская, Л.Н. Афанасьева

ИНДИВИДУАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН ВРАЧЕЙ И НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ С ВЫСОКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.02

УДК 612.68

Цель работы - изучение структуры факторов риска злокачественных новообразований репродуктивной сферы в связке с индивидуальными и эмоциональными характеристиками у женщин врачей и научных сотрудников. У обратившихся на комплексное профилактическое обследование женщин выявлено значительное количество факторов риска развития злокачественных новообразований репродуктивных органов. Женщины-врачи в сравнении с женщинами-научными сотрудниками значимо лучше информированы в отношении структуры и значимости факторов риска и более ответственно относятся к своему здоровью. При этом в отношении профилактических мер с целью коррекции имеющихся факторов риска женщины-научные сотрудники проявляют большую активность, чем женщины-врачи. У всех женщин самооценка оказалась заниженной, но значимо ниже она была у врачей, более чем у половины женщин отмечается чувство психического истощения, вследствие чего снижается эффективность профессионального взаимодействия и качества жизни в целом.

Ключевые слова: онкологические заболевания, факторы риска, психологический профиль, женщины, врачи, научные сотрудники.

The aim of our work was to study the structure of risk factors for malignant neoplasms of reproductive organs in conjunction with individual personal and emotional characteristics of female doctors and researchers. A significant number of risk factors for the reproductive organs malignant neoplasms development were identified in female doctors and researchers. Female doctors, in comparison with female researchers, are significantly better informed about the structure and significance of risk factors and have more responsibility towards their health. At the same time, in relation to preventive measures and risk factors correction, female researchers are more active than female doctors. Personal profile of the female doctors: sociable, willing to co-operate, average level of intelligence, emotionally sensitive to the external environment, prefer to make decisions in cooperation, focusing on social approval. Personal profile of scientific workers: often closed, focused on personal experience but not on external circumstances, high level of intelligence, independence in judgments, tendency to dominance, they poorly control their emotions and subjected to frustration. All women had low self-esteem, but it was significantly lower among doctors, more than half of women have a feeling of mental exhaustion, as a result of which the effectiveness of professional interaction and the quality of life in general decreases.

Keywords: oncological diseases, risk factors, psychological profile, women, doctors, researchers.

Введение. Повышение уровня онкологической заболеваемости, регистрирующееся во всем мире на протяжении последних 10 лет [2], увеличение числа опухолей репродуктивных органов среди женщин молодого репродуктивного возраста, недостаточная эффективность терапии [5,13], низкие показатели выявления опухолей в ранних стадиях обуславливают

поиск новых путей решения проблемы, способных обеспечить своевременное выявление и коррекцию факторов риска (ФР) [6], диагностику опухолевого процесса на преинвазивной стадии и снижение показателей смертности [11].

К настоящему времени идентифицировано более 80 ФР онкологических заболеваний, в структуре которых выделены некорректируемые и подлежащие коррекции [1]. К некорректируемым факторам относят возраст, пол, расовую принадлежность и отягощенную генетическую наследственность [7]. Однако в последние годы отмечено, что большее значение в возникновении и прогрессии опухоли имеют корректируемые факторы, воздействие на которые лежит в основе вторичной профилактики [4].

Первоисточником многих расстройств здоровья, обусловленных помимо действия генетических, перинатальных, онтогенетических факторов, являются отрицательные эмоции, которые вносят существенный вклад в базу и стандарт адаптации индивида к

условиям биосоциальной среды [8,12].

Общим механизмом нарушений здоровья является перенапряжение функций структур лобной коры и лимбической системы, морфофункциональной основы высших управляющих систем организма. Если лобная кора, неокортекс, отвечает за сознательный анализ качества социальной и биологической адаптации индивида, то лимбическая система, археокортекс, отвечает за под- и бессознательные механизмы адаптации. Движение нерализованной энергии происходит по следующему пути: от коркового представительства в лобных долях головного мозга к височным центрам вегетативной и эмоциональной регуляции, через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс (нейро-эндокринно-иммунный шунт) к органам и тканям-мишеням (исполнительные подсистемы и механизмы) при неблагоприятном воздействии среды (стресс, болезнь), вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов (фактора компенсации стрессорного воздействия) снижается реактивность [3,10,14].

АМИНОДОВА Изабелла Петровна – к.м.н., н.с. Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва; гл. врач медицинского центра «Белая Роза», Иваново; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ФГБОУ ВО "Ивановская гос. медицин. академия", aminodovsi@mail.ru; **БОБОШКО** Ирина Евгеньевна – д.м.н., доцент, проф. Ивановской ГМА; Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко: **МАКАРОВА** Екатерина Владимировна – к.м.н., н.с., **МАКАРОВА** Вероника Игоревна – н.с., **БЕНЕСЛАВСКАЯ** Ольга Александровна – н.с.; **АФАНАСЬЕВА** Лена Николаевна – к.м.н., н.с. НИИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, гл. врач Якутского респуб. онкологич. диспансера.

Энергия, предназначенная для интеграции необходимого ей во внешней среде ресурса, остается нереализованной и компенсируется в буферных системах организма.

При хроническом эмоциональном напряжении происходит компенсация стрессорного воздействия путем гиперпродукции глюкокортикоидов, приводящая к развитию необратимых повреждений лимбической системы. Эта система головного мозга как морфо-функциональная основа определяет степень задействованности вегетативных, эндокринных и иммунных механизмов и формирует синдромологическую и нозологическую принадлежность заболевания. [9,15].

Цель исследования – изучение структуры факторов риска злокачественных новообразований репродуктивной сферы в связке с индивидуально-личностными и эмоциональными характеристиками у женщин врачей и научных сотрудников.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили женщины-врачи и научные сотрудники, обратившиеся на комплексное профилактическое обследование в медицинский центр «Белая Роза» в январе-марте 2021 г.

Всем пациенткам были проведены: 1) общеклинический опрос и сбор анамнеза с оценкой информированности о ФР онкологических заболеваний репродуктивной сферы, наличия основных ФР у пациентки, оценкой поведения, нацеленного на коррекцию имеющихся ФР; предложены к заполнению 2) многофакторный личностный опросник Р. Кэттелла для оценки индивидуально-личностных особенностей, 3) опросник выявления эмоционального выгорания MBI авторов К. Маслача и С. Джексона; проведены тесты: 4) Дембо-Рубенштейн для анализа уровня самооценки, 5) Коха и 6) Смишека для оценки характерологических черт.

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с правилами GCP.

Статистический анализ проводился с использованием программы Microsoft Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Значения были представлены как среднее значение и стандартное отклонение $M \pm m$ с нормальным распределением или как медиана и 25-й и 75-й квартили $Me [25\%; 75\%]$, если это не нормально. Для попарного сравнения показателей в независимых выборках использовался t-критерий

Стьюдента или критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения значений в зависимых выборках использовались критерий Вилкоксона или t-критерий Стьюдента. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования был применен *Многофакторный личностный опросник Р. Кэттелла*, форма С (табл. 1).

Характеристики индивидуально-личностных особенностей включенных в исследование пациенток выглядели следующим образом: подавляющее большинство женщин естественно проявляли себя в общении, демонстрируя при этом хороший уровень интеллектуального развития (высокие показатели по факторам «А» (от 7 до 7,7) и «В» (от 8,4 до 9,7)).

Женщины-врачи оказались эмоционально менее стабильны в различных

Таблица 1

Индивидуально-личностные особенности испытуемых

Показатель/фактор	Научные сотрудники (n=116)		Врачи (n=140)	
	%	балл	%	балл
Замкнутость-общительность /А	51,7	7	47,8	7,7
Интеллект /В	56,0	9,7	42,8	8,4
Эмоциональная стабильность/С	58,6	6,7	40,7	7,8
Подчиненность-доминантность /Е	77,5	5,8*	20,7	8,7
Экспрессивность-сдержанность /G	31,8	4,8*	67,1	8,2
Нормативность поведения/ F	55,2	9,2	45,0	8,4
Робость-смелость /Н	63,8	5,4*	36,0	8,2
Жесткость-чувствительность /I	31,1	5,2*	67,8	7,5
Доверчивость-подозрительность /L	50,8	6,5	49,2	5,8
Практичность- мечтательность /M	42,2	5,1	57,8	6,7
Прямолинейность- дипломатичность /N	74,1	4,5*	25,7	6,9
Спокойствие-тревожность/О	37,0	5,3	62,8	4,3
Консерватизм- радикализм /Q1	68,1	5,5*	32,1	8,2
Конформизм-нонконформизм /Q2	72,4	3,7*	27,8	7
Самоконтроль /Q3	48,2	8,9*	52,1	6,6
Расслабленность- напряженность/Q4	54,3	6,2	62,1	8,4

Примечание. В табл.1-2 достоверность различий * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 2

Распределение характерологических черт (тест Смишека)

Признак	Научные сотрудники (n=116)		Врачи (n=140)	
	%	балл	%	балл
Гипертимный	-	6,2±0,61*,**	-	17,5±1,61
Застревающий	21*	18,3±1,72*,**	-	13,3±1,05
Циклотимичный	-	3,2±0,14*,**	-	7,8±0,59
Эмотивный	-	7,6±0,62*,**	23*	9,3±0,44
Тревожный	42*	20,6±1,38*,**	38	11,2±1,02
Педантичный	25*	24,1±1,69*,**	29	4,9±0,37
Демонстративный	-	4,4±0,31*,**	6*	18,8±1,71
Возбудимый	-	6,4±0,47*,**	28*	17,3±1,58
Дистимичный	16	7,9±0,65*,**	17	13,8±1,12
Экзальтированный	-	6,6±0,55*,**	14*	22,8±2,15

жизненных обстоятельствах, а научные работники проявляли большую властность в межличностных отношениях (фактор «Е»), были более самостоятельны и независимы. По фактору «F» (нормативность поведения) более высокие показатели были свойственны врачам, что указывает на наличие высокой эмоциональности в общении. Научным работникам, напротив, были присущи эмоциональная сдержанность и рационализм в суждениях.

Высокая нормативность поведения (фактор «G» в пределах 8,7-9,2) отмечалась у пациенток обеих групп, но при этом у врачей прослеживалась, свойственная им в профессиональной деятельности, гуманистическая позиция, а у научных работников в большей степени нормы поведения определялись социальными и культурными традициями.

Вероятно, поэтому по фактору «H» научным работникам была больше свойственна социальная креативность и решительность, а врачи проявили себя как менее активные и устойчивые к эмоциональным нагрузкам.

Высокие оценки по факторам «I», «L» и «N» у врачей указывают на их чувствительность.

Результаты по исследованию фактора «M» свидетельствуют, что обе группы в своем большинстве практичны, опираются на имеющийся опыт и не склонны к прогнозированию позитивных результатов, скорее, настроены критично и пессимистично. Данные по шкале фактор «O» («спокойствие – тревожность») свидетельствуют, что врачи более впечатлительны, уязвимы, а высокие оценки по фактору «Q1», «Q2» и «Q3» характеризуют снижение интеллектуальных интересов, аналитичности мышления на фоне негативных эмоций и предпочтительность принятия решений с ориентацией на социальное одобрение. Подтверждением является и тот факт, что фактор «Q4» у врачей констатировал подверженность их фрустрации. Таким образом, личностный профиль врачей-женщин был следующим: они общительны, профессионально готовы к сотрудничеству, со средним уровнем креативности, выражено чувствительны к одобрению авторитетным окружением и пациентами, при принятии решений предпочитают групповую ответственность, ориентируясь на социальное одобрение. Личностный профиль научных работников был иным: они зачастую интровертны, черпают информацию из письменных источников, чаще ориентируются на личный

опыт, самостоятельны в суждениях, а внешние обстоятельства рассматривают с точки зрения логики, они демонстрируют высокий уровень невербального интеллекта, склонность к доминантной позиции при общей ровности в отношениях, при этом обладают недостаточным репертуаром в контроле эмоций и изменения поведения, их фрустрации связаны с экзистенциальными переживаниями.

Феномен эмоционального истощения изучался с помощью «Опросника выявления эмоционального выгорания MBI» К. Маслача и С. Джексона.

Эмоциональное истощение наиболее ярко проявлялось среди врачей (77%), что проявлялось в сниженном эмоциональном тоне, утере интереса к окружающему. При этом они демонстрировали даже такие варианты поведения, как агрессивные реакции, негативное отношение к работе в целом, воспринимая ее как источник хронической эмоциональной травматизации.

Также в данной группе у каждой второй женщины регистрировалась такая фаза эмоционального выгорания, как деперсонализация (54%), что прояв-

Таблица 3

Информированность врачей и научных сотрудников о факторах риска онкозаболеваний репродуктивной сферы, %

Были информированы	Научные сотрудники n=116	Врачи n=140	P
О роли ожирения в развитии РМЖ	31,1	53,6	<0,001
О роли ВПЧ ВКР в генезе РШМ	17,2	38,6	<0,001
О роли курения в генезе РШМ	13,8	15,0	
О влиянии репродуктивного анамнеза на риск возникновения онкологических заболеваний	3,4	12,1	<0,01
О роли наследственности в генезе РМЖ	57,8	68,9	<0,01

Таблица 4

Отношение к своему здоровью, %

Параметр	Научные сотрудники, n=116	Врачи, n=140	P
Плановое обращение	44,6	78,8	<0,001
Жалобы со стороны молочных желез	17,9	10,6	
Жалобы со стороны малого таза	37,5	10,6	<0,001
Предыд. осмотр гинеколога 6-12 мес. назад	25,0	75,8	<0,001
12 мес. назад	28,6	69,7	<0,001
более 12 мес. назад	46,4	33,6	0,05
Проходили обследование регулярно	45,4	96,6	<0,001
нерегулярно	0,04	42,4	<0,001
ОЦ сдавали в течение года до обращения	68,6	100,0	<0,001
более 1 года	31,4	-	
Результаты не узнавали	68,2	31,4	<0,001
узнавали	31,8	59,3	<0,001
Норма	25,0	47,2	<0,001
Проходили ММГ регулярно	17,9	45,4	<0,01
нерегулярно	33,9	27,3	
Замена ММГ на УЗИ молочных желез	48,2	27,3	<0,01
Масса тела нормальная	75,8	55,7	<0,01
Нарушения питания (избыточный калораж)	48,2	31,4	<0,01
Нарушение режима питания	31,8	81,4	<0,001
Нарушение сна	51,7	66,4	0,05

лялось в повышенной зависимости от мнения окружающих, негативизме жизненных установок и чувств.

У научных работников развитие фаз эмоционального выгорания также встречалось в половине случаев и приводило к обезличиванию отношений с другими людьми. Таким образом, у более чем половины женщин обеих групп субъективно проявлялось чувство психического истощения, вследствие чего снижалась эффективность профессиональной реализации и качества жизни в целом.

При анализе результатов *теста Дембо-Рубенштейн* в обеих профессиональных группах выявлены особенности в области самооценки: у всех женщин самооценка оказалась заниженной, но значимо ниже она была у женщин-врачей. Женщины обеих групп имели максимальные показатели по шкале «характер», а вот минимальные показатели в группах отличались. Так, у врачей они отмечались по шкале «счастье», а у женщин-научных работников самый низкий показатель самооценки был по шкале «личная жизнь».

Такие категории, как «ум», «здоровье» и «характер», оценивались всеми испытуемыми более высоко. Также было установлено, что обе категории женщин имели высокую внутриличностную и межличностную тревожность на фоне низких значений стабильности настроения и устойчивости самооценки (табл. 2). Научные сотрудники, при меньшей значимости эмоционального притяжения и признания социальным окружением, в целом были более тревожны, что в сочетании с высоким интеллектуальным уровнем и бедностью эмоциональных реакций приводило к устойчивому снижению настроения и интропунитивным реакциям.

Врачи, имея более высокие показатели чувствительности, нестабильности настроения, обладали способностями бурно реагировать на стресс, переводили тревогу на уровень самоутверждающейся наступательности и агрессивности поведения. При анализе психологических качеств, научные работники демонстрировали высокие показатели дисциплины, за счет педантичных черт характера, и низкие значения импульсивности, страх показаться некомпетентным или недостаточно интеллектуальным лежал в основе тревожного поведения, а заурядность и чрезмерная аккуратность проявлялись в длительном переживании неудачи и устойчивом снижении настроения. Врачи, напротив, стреми-

лись к лидерству, подчеркиванию в поведении личной исключительности, были демонстративны до экзальтированности. На фоне фрустрации они снижали энергичность, дисциплинированность, допускали в поведении несдержанность и агрессивность.

Среди представительниц обеих групп был проведен распрос для *оценки* информированности о структуре и значимости ФР возникновения злокачественных новообразований репродуктивной сферы (табл. 3).

В целом можно говорить о значимо лучшей информированности врачей в сравнении с научными сотрудниками в отношении структуры и значимости ФР злокачественных новообразований

репродуктивной сферы. По четырем из пяти ФР у врачей выявлена достоверно лучшая информированность ($p < 0,01$). Наиболее известным в обеих группах оказались ФР «наследственность» и «ожирение», самая низкая осведомленность в обеих группах выявлена в отношении «влияния репродуктивного анамнеза».

На основании данных анамнеза в обеих группах была проведена оценка *отношения к своему здоровью* (табл. 4).

Результаты говорят, что женщины-врачи более ответственно относились к своему здоровью в сравнении с женщинами-научными сотрудниками. Врачи достоверно чаще обращались

Таблица 5

Наличие факторов риска онкологических заболеваний репродуктивной сферы у женщин врачей и научных сотрудников

Фактор риска	Научные сотрудники n=116	Врачи n=140	P
Раннее менархе	3,6	10,6	0,05
Нарушения менструального цикла	26,8	9,1	<0,001
Самопроизвольные аборты	17,2	1,5	<0,001
Роды первые старше 25 лет	34,5	12,1	<0,001
Нерегулярная половая жизнь	13,8	33,6	<0,001
Более 3 п/партнеров	41,4	84,9	<0,001
Воспалительные хронические заболевания	30,4	6,1	<0,001
Гиперпластические процессы в анамнезе	71,4	1,5	<0,001
Миома	66,1	16,7	<0,001
Эндометриоз	46,4	4,5	<0,001
Гиперплазия эндометрия	21,4	1,5	<0,001
Избыточная масса тела	30,4	57,6	<0,001
Ожирение	10,3	27,3	<0,001
Сахарный диабет	1,8	6,1	<0,001
Заболевания щитовидной железы	21,4	27,3	0,05
ЖКБ	1,8	15,1	<0,001
Употребление алкоголя	1,8	9,1	<0,01
Курение	6,8	24,3	<0,001
Маститы	16,1	3,0	<0,001
Контрацепция отсутствует	28,6	3,0	<0,001
Контрацепция ИППА	12,5	69,7	<0,001
Операции полостные	25,0	4,6	<0,001
Патология ш/м-эрозия	51,8	3,0	<0,001
Патология ш/м-дисплазия	8,9	0	<0,001
Операции в анамнезе	37,5	4,6	<0,001
Полостные по гинекологии	16,1	6,1	0,05
Операция на ш/м	12,5	27,3	0,05
Пролапс	30,4	18,0	0,05
Рецидивирующий вагиноз, вагинит	10,7	4,6	
ВПЧ ₊ в анамнезе	3,6	3,0	

Таблица 6

Поведение, нацеленное на коррекцию факторов риска (ФР) онкологических заболеваний репродуктивной сферы

Коррекция ФР	Научные сотрудники, n=116	Врачи, n=140	P
Применяли методики оздоровления	82,7	47,2	<0,001
Отказ от алкоголя	41,3	27,1	0,05
Отказ от курения	31,8	18,6	0,05
Коррекция рациона питания (ограничение калоража)	51,7	27,9	<0,001
Соблюдение особых принципов питания (вегетарианство, сыроедение)	17,2	11,4	
Ограничение молочных продуктов	13,8	4,3	<0,01
Физическая активность (фитнес)	72,4	55,0	<0,01
Духовное развитие (религия, духовные практики)	31,0	36,4	
Получение положительных эмоций (общение, искусство, хобби)	58,6	74,3	<0,01
Соблюдение постов	-	6,4	
Соблюдение режима сна	48,2	31,4	<0,01
Прогулки, пребывание на свежем воздухе	65,5	87,9	<0,001
Самолечение	17,2	33,6	<0,001
Профилактические медосмотры	51,7	33,6	<0,01
Нетрадиционная медицина	-	8,6	

к гинекологу профилактически, тогда как научные сотрудники приходили уже с наличием жалоб. Значимо большая доля врачей проходила осмотр гинеколога в течение ближайшего года (75,8% против 25,0%), регулярно обследовалась (96,6 против 45,4), выполняла анализ на ОЦ (100% против 68,8) и знала свои результаты (59,3 против 31,8), регулярно проходила маммографию (ММГ) (45,4% против 17,9%), $p < 0,001$. При этом у значимо большей доли научных сотрудников масса тела соответствовала нормальному ИМТ (75,8% против 55,7%), достоверно реже встречалось нарушение режима питания (31,8 против 81,4), несколько реже наблюдались нарушения сна (51,7% против 66,4%). Можно сделать вывод, что научная работа сопряжена с меньшим количеством ФР и низкой медицинской ответственностью (табл. 4).

С целью детального изучения ФР в обеих группах, на основании данных анамнеза был проведен анализ факторов риска, сопряженных с развитием злокачественных заболеваний репродуктивных органов (табл. 5).

Было выявлено, что у женщин-врачей в среднем чаще наблюдались раннее менархе и поздняя менопауза, половая жизнь была нерегулярной, подавляющее большинство имело более 3 половых партнеров и первые роды были в возрасте старше 30 лет. Значимо большая доля врачей в сравнении с научными сотрудниками имела избы-

точный вес и ожирение, СД 2-го типа, желчнокаменная болезнь. Женщины-врачи значимо чаще курили и употребляли алкоголь.

У научных сотрудников достоверно чаще наблюдались нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания малого таза, гиперпластические процессы эндометрия, миомы и эндометриоз, эрозии и дисплазии шейки матки, маститы в анамнезе, полостные операции, в том числе по гинекологии. Женщины данной группы чаще не использовали контрацепцию.

Нами было также проанализировано поведение женщин врачей и научных сотрудников в отношении коррекции имеющихся факторов риска (табл. 6).

Можно говорить, что, в среднем, в отношении профилактических мер с целью коррекции имеющихся факторов риска онкологических заболеваний репродуктивной сферы женщины-научные сотрудники проявляли большую активность, чем женщины-врачи. Они чаще применяли различные методики оздоровления, соблюдали рекомендации по коррекции питания (как минимум сокращение общей калорийности пищи), чаще занимались фитнесом, соблюдали режим сна, проходили профилактические медосмотры. При этом женщины-врачи чаще старались получать положительные эмоции в общении, занятиях хобби и искусством, больше уделяли времени прогулкам и пребыванию на свежем воздухе.

Выводы. 1) У женщин врачей и научных сотрудников выявлено значительное количество факторов риска развития злокачественных новообразований репродуктивных органов; 2) Женщины-врачи в сравнении с женщинами-научными сотрудниками значимо лучше информированы в отношении структуры и значимости факторов риска и более ответственно относятся к своему здоровью; 3) В отношении профилактических мер с целью коррекции имеющихся факторов риска женщины-научные сотрудники проявляют большую активность, чем женщины-врачи; 4) Личностный профиль врачей-женщин: общительные, готовые к сотрудничеству, со средним уровнем интеллекта, эмоционально чувствительные к внешнему окружению, предпочитают принимать решения совместно, ориентируясь на социальное одобрение; 5) Личностный профиль научных работников: часто замкнуты, чаще ориентируются не на внешние обстоятельства, а на личный опыт, им присущ высокий уровень интеллекта, самостоятельность в суждениях, склонность к доминантности, при этом плохо контролируют свои эмоции и поведение, подвержены фрустрации; 5) У всех женщин самооценка оказалась заниженной, но значимо ниже она была у врачей, более чем у половины женщин отмечается чувство психического истощения, вследствие чего снижается эффективность профессионального взаимодействия и качества жизни в целом.

Литература

- Бурчаков Д.В. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы. Эффективная фармакотерапия / Д.В. Бурчаков // Акушерство и гинекология. - 2017. - №2. - с. 22-27.
- Burchakov D.V. New and modifiable risk factors for breast disease. Effective pharmacotherapy / D.V. Burchakov // *Obstetrics and gynecology*. - 2017. - №2. - p. 22-27.
- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.М. Петрова - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. - 236 с.
- Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.M. Petrova - M.: MNI OI n.a. P.A. Gertzena, 2019. - 236 p. DOI: https://doi.org/10.35576/article_5d651dbc693279.10409311
- Коваленко И.М. Сахарный диабет как модификатор течения опухолей женской репродуктивной сферы / И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. 2014. - Т. 60, №1. - С. 25-31.
- Kovalenko I.M. Bershtein L.M. Diabetes mellitus as a modifier of the course of tumors of the female reproductive sphere / I.M. Kovalenko, L.M. Bershtein // *Problems of Oncology*. - 2014. - Т. 60, No. 1. - p. 25-31.
- Конфаундинг-факторы папиллома вирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин / Т. Е. Белокриницкая, И.И. Фролова, Д.А. Тарбаева [и др.] // Доктор.Ру. - 2015. - Т. 115, №14. - С. 7-12.
- Confounding factors of human papillomavirus infection and cervical dysplasia in young women / T.E. Belokrinitskaya, I.I. Frolova, D.A. Tarbaeva [et al.] // *Doctor.Ru*. - 2015. - T. 115, - No. 14. - S. 7-12.
- Маммология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 496 с.
- Mammology: National Guide / Ed. A.D. Kaprina, N.I. Rozhkova. - M.: GEOTAR-Media, 2016. - 496 p. (In Russ)].
- Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционных ПАП-теста к компьютерным технологиям / Г.Н. Минкина // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. - Т.11, №1. - с. 56-63.
- Minkina G.N. Cytological screening of cervical cancer: from traditional PAP test to computer technology / G. N. Minkina // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. - 2017. - Vol.11, No.1. - p.56-63 (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063>
- Молочные железы и гинекологические болезни. - 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.Е. Радзинского. - М.: Редакция журнала Status Praesens, 2017. - 352 с.
- Breast and gynecological diseases. - 2nd ed., Rev. and additional / Ed. V.E. Radzinsky. - M.: Editorial office of the journal Status Praesens, 2017. - 352 p.
- Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / О.В. Бурменская, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 2. - С. 92-98.
- Predicting the risk of development and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with human papillomavirus infection / O.V. Burmenskaya, N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya [et al.] *Obstetrics and gynecology*. - 2016. - №2. - p. 92-98. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98>
- Рак эндометрия / Под ред. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. - СПб.: Эко-Вектор, 2017 -263 с.
- Endometrial cancer / ed. Berlev I.V., Bershtein L.M., Urmancheeva A.F. - SPb.: Eco-Vector, 2017. -263 p.
- Салухов В.В. Ожирение как фактор онкологического риска: обзор литературы / В.В. Салухов, Д.В. Кадин // Медицинский совет. - 2019. - №4. - с.94-102.
- Salukhov V.V. Obesity as a factor of cancer risk. Literature review / V.V. Salukhov, D.V. Kadin // *Medical Council*. - 2019. - No. 4. - p.94-102. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>
- Французова И.С. Анализ факторов риска развития рака молочной железы / И.С. Французова // *Международ. науч.-исслед. ж-л*. - 2019. - № 3 (81). - С. 68—74.
- Frantsuzova IS Analysis of risk factors for the development of breast cancer / IS Frantsuzova // *International research journal*. - 2019. - No. 3 (81). - S. 68-74. doi: 10.23670/IRJ.2019.81.3. URL: <https://research-journal.org/medical/analiz-faktorov-riska-razvitiya-raka-molochnoj-zhelezy>.
- Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике/ Г.Р. Байрамова, Л.З. Файзуллин, А.И. Королькова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2016. - №7. - С. 17-21
- Screening for cervical cancer: what's new in world practice / G.R. Bayramova, L.Z. Faizullin, A.I. Korolkova [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. 2016. - No. 7. - S. 17-21. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.17-21>
- Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.М. Мерабишвили, В.В. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. - 2017. - Т.63, №3. - С. 375-384.
- Epidemiology and screening of breast cancer / V.F. Semiglazov, V.M. Merabishvili, V.V. Semiglazov [et al.] // *Problems of Oncology*. 2017. - v. 63, - No. 3. -p. 375-384.
- Onstad M.A. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment/M.A. Onstad, R.E. Schmandt, K.H. Lu// *J Clin Oncol*. - 2016. - vol. 34, №35. - p. 4225-4230
- Sternfeld B. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study/ B. Sternfeld, E. Weltzien, C.P. Quesenberry// *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. - 2009. - Vol. 18, №1. - P. 87-95.

Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, Т.Р. Насибуллин,
И.Р. Гилязова, С.В. Умутбаев, Г.Н. Таюпова,
А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ (5-НТТ, HTR1B, HTR2A, HTR2C И TPH1) С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ЕЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ У ТАТАР

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.03

УДК 616.858-008.6

Нарушение метаболизма серотонина может играть определенную роль в патогенезе развития болезни Паркинсона (БП). Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы: локусов *Stin2* и *5-HTTLPR* гена *5-HTT* (транспортера серотонина), *rs6296* гена *HTR1B*, *rs6311* гена *HTR2A*, *rs6318* гена *HTR2C* (рецепторов серотонина) и *rs1800532* гена *TPH1* (триптофангидроксилазы) с БП и ее клиническими формами у пациентов татарской этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. В результате исследования с развитием БП в целом и с ее акинетико-ригидной формой установлены ассоциации аллеля *rs1800532*G* и генотипа *rs1800532*G/G* гена *TPH1*. С болезнью Паркинсона и с ее смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формой обнаружена ассоциация аллеля *STin2*12* гена *5-HTT*. В результате анализа влияния исследуемых полиморфных вариантов генов на возраст манифестации БП обнаружены ассоциации аллеля *STin2*12* гена *5-HTT* с более поздним возрастом развития болезни (после 60 лет), аллеля *rs1800532*G* гена *TPH1* и у мужчин - аллеля *rs6318*C* гена *HTR2C* - с дебютом заболевания от 45 до 60 лет.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, серотонин, полиморфные варианты генов, триптофангидроксилаза, транспортер серотонина, рецепторы серотонина.

Disruption of serotonin metabolism may play a role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). An analysis of the association of polymorphic variants of the genes of the serotonergic system was carried out: *Stin2* and *5-HTTLPR* loci of the *5-HTT* gene (serotonin transporter), *rs6296* of the *HTR1B* gene, *rs6311* of the *HTR2A* gene, *rs6318* of the *HTR2C* gene (serotonin receptors) and *rs1800532* *TPH1* gene (tryptophan hydroxylase) with PD and its clinical forms in patients of Tatar ethnicity living in the Republic of Bashkortostan. The study included 257 patients with sporadic PD and 368 healthy individuals. As a result of the study with the development of PD in general and with its akinetic-rigid subtype, associations of the *rs1800532*G* allele and the *rs1800532*G/G* genotype of the *TPH1* gene were established. Associations of the *rs6296*G/C* genotypes of the *HTR1B* gene and *rs6318*C/C* of the *HTR2C* gene were also revealed with the akinetic-rigid subtype of PD. The association of the *STin2*12* allele of the *5-HTT* gene was found with PD and the akinetic-rigid subtype with tremor (mixed subtype). An analysis of the influence of the studied polymorphic variants of genes on the age of PD manifestation revealed an association of the *STin2*12* allele of the *5-HTT* gene with a later age of disease development (after 60 years), and an association of the *rs6318*C* allele of the *HTR2C* gene (in men) and the *rs1800532*G* allele of the *TPH1* gene with the onset of the disease from 45 to 60 years old.

Keywords: Parkinson's disease, serotonin, polymorphic variants of the gene, tryptophan, serotonin transporter, serotonin receptors.

АХМАДЕЕВА Гульнара Наилевна – к.м.н., невролог, Международ. медицин. центр им. В.С. Бузаева, г. Уфа; Башкирский ГМУ, Институт биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, nevrolog.ufa@gmail.com, ORCID 0000-0001-5516-0587; Институт биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН; **ХИДИЯТОВА Ирина Михайловна** – д.б.н., проф., Башкирский ГУ, ORCID 0000-0002-9600-5468, **НАСИБУЛЛИН Тимур Русланович** – к.б.н., ORCID 0000-0001-8823-8678, **Гилязова Ирина Ришатовна** – к.б.н., ORCID 0000-0001-9499-5632; **УМУТБАЕВ Салават Вилсамович** – невролог ГБУЗ Республиканская клинич. б-ца им. Г.Г. Куватова, г. Уфа; **ТАЮПОВА Гульназ Наилевна** – к.м.н., невролог, РКБ им. Г.Г. Куватова, Клинический институт неврологии и реабилитации «Медстандарт», г. Уфа; **БАЙТИМЕРОВ Азамат Рамзович** – к.м.н., директор Клинического ин-та неврологии и реабилитации «Медстандарт»; **МАГЖАНОВ Рим Валеевич** – д.м.н., проф. Башкирского ГМУ, ORCID 0000-0003-1246-4833, **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камиловна** – д.б.н., проф., директор Института биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, ORCID 0000-0003-2987-3334.

Введение. Несмотря на длительную историю изучения взаимодействия дофамина и серотонина между собой, до сих пор нет точного определения роли серотонинергической передачи в модуляции активности дофаминергических нейронов [18]. Показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) наблюдаются уменьшение общего количества серотонинергических нейронов и телец Леви в них [12,19], снижение уровня серотонина и экспрессии транспортера серотонина [15]. В то же время, отмечено повышение уровня экспрессии рецепторов 5-HT_{2C} [7]. Важным моментом стало наблюдение отсутствия корреляции потери транспортера с длительностью заболевания и инвалидностью [21]. Ранее нами были представлены

результаты большого ассоциативного клинико-генетического исследования влияния генов дофаминергической системы на развитие БП в одной из наиболее многочисленных этнических групп населения Республики Башкортостан (РБ) - у этнических татар [2].

Цель работы: исследовать возможное влияние шести полиморфных вариантов генов серотонинергической системы: транспортера серотонина (*5-HTT*), его рецепторов (*HTR1B*, *HTR2A* и *HTR2C*) и фермента триптофангидроксилазы (*TPH1*) на развитие БП и особенности клинического течения заболевания, а также определить генетические маркеры риска развития БП у татар.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов генов серотонинергической системы у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

1	2			3					4
5-HTT (STin2)	Частота аллелей, n (p, %)			Частота генотипов, N (p, %)					N
Выборка	*9	*10	*12	*9/10	*9/12	*10/10	*10/12	*12/12	
Контроль	21 (3,33)	240 (38,9)	369 (58,57)	11 (3,5)	9 (2,86)	57 (18,1)	116 (36,83)	122 (38,73)	315
Пациенты с БП	8 (1,59)	166 (33,07)	328 (65,34)	3 (1,2)	5 (1,99)	33 (13,15)	97 (38,65)	113 (45,02)	251
РД форма	5 (2,72)	74 (40,22)	105 (57,06)	2 (2,17)	3 (3,26)	18 (19,57)	36 (39,13)	33 (35,87)	92
АР форма	0	19 (29,69)	45 (70,31)	0	0	3 (9,38)	13 (40,62)	16 (50,0)	32
Смешанная форма	2 (1,64)	27 (22,13)	93 (76,23)	1 (1,64)	1 (1,64)	5 (8,2)	16 (26,23)	38 (62,3)	61
Маниф. до 45 лет	3 (7,5)	15 (37,5)	26 (65,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	3 (15,0)	8 (40,0)	8 (40,0)	20
Маниф. 45-60 лет	3 (2,06)	47 (32,19)	96 (65,75)	0	3 (4,11)	8 (10,96)	31 (42,47)	31 (42,47)	73
Маниф. после 60 лет	3 (1,36)	66 (30,0)	151 (68,64)	2 (1,82)	1 (0,91)	14 (12,73)	36 (32,73)	57 (51,82)	110
5-HTTLPR	Частота аллелей, n (p, %)			Частота генотипов, n (p, %)					N
Выборка	*S	*L		*S/S	*S/L	*L/L			
Контроль	294 (54,04)	250 (45,96)		76 (27,94)	142 (52,21)	54 (19,85)			272
Пациенты с БП	162 (51,27)	154 (48,73)		38 (24,05)	86 (54,43)	34 (21,52)			158
РД форма	49 (53,26)	43 (46,74)		13 (28,26)	23 (50,0)	10 (21,74)			46
АР форма	25 (56,82)	19 (43,18)		9 (40,91)	7 (21,21)	6 (27,27)			22
Смешанная форма	46 (50,00)	46 (50,00)		8 (17,39)	30 (65,22)	8 (17,39)			46
Маниф. до 45 лет	10 (41,67)	14 (58,33)		3 (25,00)	4 (33,33)	5 (41,67)			12
Маниф. 45-60 лет	31 (51,67)	29 (48,33)		7 (23,33)	17 (56,67)	6 (20,0)			30
Маниф. после 60 лет	53 (55,21)	43 (44,79)		16 (33,33)	21 (43,75)	11 (22,92)			48
HTR1B (rs6296)	*C	*G		*C/C	*G/C	*G/G			N
Контроль	171 (35,33)	313 (64,67)		32 (13,22)	107 (44,22)	103 (42,56)			242
Пациенты с БП	158 (33,62)	312 (66,38)		31 (13,19)	96 (40,85)	108 (45,96)			235
РД форма	51 (32,28)	107 (67,72)		11 (13,92)	29 (36,71)	39 (49,37)			79
АР форма	17 (29,31)	41 (70,69)		5 (17,24)	7 (24,14)	17 (58,62)			29
Смешанная форма	40 (33,33)	80 (66,67)		4 (6,67)	32 (53,33)	24 (40,0)			60
Маниф. до 45 лет	6 (21,43)	22 (78,57)		1 (7,14)	4 (28,57)	9 (64,29)			14
Маниф. 45-60 лет	25 (27,17)	67 (72,83)		5 (10,84)	15 (32,61)	26 (56,52)			46
Маниф. после 60 лет	51 (38,64)	81 (61,36)		12 (18,18)	27 (40,91)	27 (40,91)			66
HTR2A (rs6311)	*A	*G		*A/A	*A/G	*G/G			N
Контроль	247 (33,56)	489 (66,44)		49 (13,32)	149 (40,48)	170 (46,2)			368
Пациенты с БП	189 (36,77)	325 (63,23)		39 (15,18)	111 (43,19)	107 (41,63)			257
РД форма	60 (34,48)	114 (65,52)		14 (16,09)	32 (36,78)	41 (47,13)			87
АР форма	24 (36,36)	42 (63,64)		7 (21,21)	10 (30,30)	16 (48,49)			33
Смешанная форма	49 (39,52)	75 (60,48)		7 (11,29)	35 (56,45)	20 (32,26)			62
Маниф. до 45 лет	10 (31,25)	22 (68,75)		1 (6,25)	8 (50,0)	7 (43,75)			16
Маниф. 45-60 лет	35 (35,0)	65 (65,0)		11 (22,0)	13 (26,0)	26 (52,0)			50
Маниф. после 60 лет	65 (40,63)	95 (59,37)		17 (21,25)	31 (38,75)	32 (40,0)			80
HTR2C (rs6318)	*C	*G		*C/C	*G/C	*G/G			N
Мужчины контроль	28 (11,57)	214 (88,43)		14 (11,57)	0	107 (88,43)			121
Женщины контроль	60 (13,42)	387 (86,58)		3 (1,43)	27 (12,86)	180 (85,71)			210
Мужчины с БП	28 (15,56)	152 (84,44)		14 (15,56)	0	76 (84,44)			90
Женщины с БП	18 (8,82)	186 (91,18)		3 (2,94)	12 (11,76)	87 (85,29)			102
РД форма (муж)	12 (16,67)	60 (83,33)		6 (16,67)	0	30 (83,33)			36
АР форма (муж)	4 (22,22)	14 (77,78)		2 (22,22)	0	7 (77,78)			9
Смешанная форма (муж)	4 (11,76)	30 (88,24)		2 (11,76)	0	15 (88,24)			17
РД форма (жен)	4 (5,00)	76 (95,00)		0	4 (10,0)	36 (90,0)			40
АР форма (жен)	7 (26,92)	19 (73,08)		1 (7,69)	5 (38,46)*	7 (53,85)			13
Смешанная форма (жен)	1 (1,92)	51 (98,08)		0	1 (3,85)	25 (96,15)			26
Маниф. до 45 лет (муж)	0	12 (100,0)		0	0	6 (100,0)			6
Маниф. 45-60 лет (муж)	8 (40,0)	12 (60,0)		4 (40,0)	0	6 (60,0)			10
Маниф. после 60 лет (муж)	8 (12,12)	58 (87,88)		4 (12,12)	0	29 (87,88)			33
Маниф. до 45 лет (жен)	0	16 (100,0)		0	0	8 (100,0)			8
Маниф. 45-60 лет (жен)	8 (9,76)	74 (90,24)		1 (2,44)	6 (14,63)	34 (82,93)			41
Маниф. после 60 лет (жен)	5 (6,76)	69 (93,24)		0	5 (13,51)	32 (86,49)			37

Окончание табл. 1

1	2		3			4
<i>TPH1 (rs1800532)</i>	*G	*T	*G/G	*G/T	*T/T	N
Контроль	381 (51,77)	355 (48,23)	93 (25,27)	195 (52,99)	80 (21,74)	368
Пациенты с БП	288 (59,26)	198 (40,74)	87 (35,8)	114 (46,92)	42 (17,28)	243
РД форма	108 (60)	72 (40,00)	34 (37,78)	40 (44,44)	16 (17,78)	90
АР форма	32 (61,54)	20 (38,46)	14 (45,16)	14 (45,16)	3 (9,68)	31
Смешанная форма	58 (50,88)	56 (49,12)	13 (22,18)	32 (56,14)	12 (21,05)	57
Маниф. до 45 лет	16 (50,00)	16 (50,00)	6 (37,50)	4 (25,0)	6 (37,5)	16
Маниф. 45-60 лет	90 (62,5)	54 (37,50)	28 (38,89)	34 (47,22)	10 (13,89)	72
Маниф. после 60 лет	124 (56,36)	96 (43,64)	33 (30,00)	58 (52,73)	19 (17,27)	110

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; РД – ригидно-дрожательная форма; АР – акинетико-ригидная форма.

послужили образцы ДНК 257 пациентов с болезнью Паркинсона и 368 здоровых индивидов контрольной выборки, соответствующей выборке пациентов по полу и среднему возрасту. От пациентов и лиц контрольной группы получено добровольное информированное согласие на проведение исследования. Данное исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (Уфа). Включенные в исследование лица проживают на территории РБ и принадлежат татарской этнической группе. Диагноз «болезнь Паркинсона» установлен согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании [4]. Оценка степени тяжести БП определена по шкале Хен-Яра [11]; также учитывались клиническая форма и возраст манифестации заболевания (у ряда пациентов эти признаки остались неопределенными, поэтому в расчеты вошло разное количество образцов ДНК). Генотипирование по VNTR-локусам гена 5-HTT проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и последующего электрофореза в полиакриламидном геле, по полиморфным локусам rs6311 и rs6318 – методом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ), по локусам rs6296 и rs1800532 – методом амплификации и флуоресцентной детекции с помощью амплификатора «CFX» (Bio-Rad, США). Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК». При статистической обработке результатов применялся двусторонний вариант критерия Фишера. Все статистические тесты проводили для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 2

Ассоциации исследованных полиморфных локусов генов серотонинергической системы с болезнью Паркинсона

1	2	3	4	5
Генотип, аллель	Сравниваемые группы	P	OR	95% CI
5-HTT (STin2)				
*9/10	БП / контроль	0,104	0,33	0,09-1,2
*9/12		0,594	0,69	0,23-2,09
*10/10		0,132	0,69	0,43-1,1
*10/12		0,663	1,08	0,77-1,52
*12/12		0,145	1,3	0,93-1,82
*9		0,122	0,49	0,21-1,12
*10	АР форма / контроль	0,081	0,8	0,63-1,02
*12		0,023	1,33	1,04-1,7
*10/10		0,325	0,47	0,14-1,6
*10/12		0,703	1,17	0,56-2,46
*12/12		0,256	1,58	0,76-3,28
*12		0,082	1,68	0,96-2,94
*10	АРД форма / контроль	0,223	0,69	0,39-1,21
*9/10		0,699	0,46	0,06-3,63
*9/12		1,000	0,57	0,07-4,58
*10/10		0,060	0,4	0,15-1,04
*10/12		0,142	0,61	0,33-1,13
*12/12		0,001	2,61	1,48-4,59
*10	дебют > 60 лет / контроль	6x10 ⁻⁴	0,46	0,29-0,73
*12		2x10 ⁻⁴	2,27	1,45-3,55
*9/10		0,529	0,51	0,11-2,34
*9/12		0,465	0,31	0,04-2,48
*10/10		0,235	0,66	0,35-1,24
*10/12		0,489	0,83	0,52-1,31
*12/12	0,019	1,7	1,1-2,63	
*10	0,034	0,69	0,5-0,96	
*12	0,01	1,55	1,12-2,15	
HTR1B (rs6296)				
*G/G	БП / контроль	0,462	1,15	0,8-1,65
*G/C		0,461	0,87	0,6-1,25
*C/C		1,000	1	0,59-1,7
*G	АР форма / контроль	0,586	1,08	0,83-1,41
*G/G		0,115	1,91	0,87-4,17
G/C		0,046	0,4	0,16-0,97
*C/C		0,567	1,37	0,49-3,85
*G		0,386	1,32	0,73-2,39

Продолжение табл.2

1	2	3	4	5
*G/G	дебют до 45 лет / контроль	0,165	2,43	0,79-7,47
*G/C		0,283	0,5	0,15-1,64
*C/C		1,000	0,5	0,06-3,95
*G		0,156	2	0,8-5,03
*G/G	дебют 45-60 лет / контроль	0,105	1,75	0,93-3,31
*G/C		0,192	0,61	0,31-1,19
*C/C		0,812	0,8	0,29-2,18
*G		0,150	1,46	0,89-2,4
HTR2A (rs6311)				
*A/A	БП / контроль	0,559	1,16	0,74-1,83
*A/G		0,510	1,12	0,81-1,55
*G/G		0,288	0,83	0,6 - 1,15
*A *G	АР форма / контроль	0,252	1,15	0,91 - 1,46
*A/A		0,198	1,75	0,72 - 4,25
*A/G		0,272	0,64	0,3 - 1,38
*G/G		0,856	1,1	0,54 - 2,24
*A *G	АРД форма / контроль	0,684	1,13	0,67 - 1,91
*A/A		0,839	0,81	0,35 - 1,88
*A/G		0,028	1,84	1,07 - 3,15
*G/G		0,074	0,58	0,33 - 1,02
*A	дебют 45-60 лет / контроль	0,220	1,29	0,87 - 1,91
*A/A		0,129	1,84	0,88 - 3,83
*A/G		0,063	0,52	0,27 - 1,01
*G/G		0,454	1,26	0,7 - 2,28
*A		0,822	1,07	0,69 - 1,66
HTR2C (rs6318)				
*C	мужчины БП / контроль	0,418	1,41	0,64 - 3,13
*G		0,418	0,71	0,32 - 1,58
*C	мужчины АР / контроль	0,306	2,18	0,41 - 11,55
*G		0,306	0,46	0,09 - 2,44
*C	мужчины дебют до 45 лет / контроль	1	0,57	0,03-10,66
*G		1	1,75	0,09-32,78
*C	мужчины дебют 45-60 лет / контроль	0,031	5,1	1,28 - 20,32
*G		0,031	0,2	0,05 - 0,8
*C/C	женщины БП / контроль	0,397	2,09	0,41 - 10,54
*G/C		0,857	0,9	0,44 - 1,86
*G/G		1,000	0,97	0,5 - 1,9
*G		0,354	1,35	0,72 - 2,52
*C/C	женщины АР форма / контроль	0,215	5,75	0,56 - 59,5
*G/C		0,025	4,24	1,29 - 13,91
*G/G		0,009	0,19	0,06 - 0,6
*C		0,354	1,35	0,72 - 2,52
*C/C	женщины АРД / контроль	1	1,12	0,12 - 10,39
*G/C		0,330	0,27	0,04 - 2,07
*G/G		0,216	4,17	0,54 - 31,94
*C		0,038	0,15	0,02 - 1,13
*G		0,038	6,67	0,89 - 50,18
TPH1 (rs1800532)				
*G/G	пациенты с БП / контроль	0,006	1,65	1,16 - 2,35
*G/T		0,160	0,78	0,56 - 1,08
*T/T		0,215	0,75	0,5 - 1,14
*G		0,012	1,36	1,08 - 1,71
*T	РД форма / контроль	0,012	0,74	0,59 - 0,93
*G/G		0,025	1,8	1,11 - 2,93
*G/T		0,159	0,71	0,45 - 1,13
*T/T		0,471	0,78	0,43 - 1,41
*G		0,055	1,4	1,01 - 1,95
*T		0,055	0,72	0,52 - 1

Результаты и обсуждение. Распределение частоты генотипов и аллелей исследованных локусов показано в табл. 1, а сравнительный анализ по полученным данным – в табл. 2. Во всех исследованных группах распределение частоты генотипов исследованных полиморфных вариантов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Транспортер серотонина (5-HTT) осуществляет серотонинергическую передачу импульса и регулирует скорость обратного захвата серотонина в нейронах. Ген транспортера серотонина (5-HTT или SLC6A4) находится на хромосоме 17 (q11.1-q12) и состоит из 15 экзонов. Полиморфный VNTR-локус 2 интрона гена 5-HTT (STin2) состоит из некоторого количества повторяющихся копий элемента из 17 пн; известно о трех аллелях, содержащих 9 (STin2*9), 10 (STin2*10) и 12 (STin2*12) копий повтора [16]. Было показано влияние локуса на уровень генной экспрессии: STin2*9 связан с увеличенным уровнем экспрессии 5-HTT [6]. В нашем исследовании аллель *12 встречается чаще у пациентов с БП ($p=0,023$), особенно у пациентов со смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формой БП ($p=0,0002$), и с дебютом заболевания после 60 лет ($p=0,01$), по сравнению с контрольной группой (табл. 2; в ней же опущены данные о генотипе *9/*9 ввиду малочисленности группы). Анализ литературных данных показал, что целенаправленных исследований роли локуса Stin2 гена 5-HTT в развитии БП ранее не проводилось.

Аллельные варианты другого полиморфного варианта гена 5-HTT (5-HTTLPR) содержат повторы либо 16 (длинный аллель *L), либо 14 (короткий аллель *S), с делецией в 43 п.о. [5]. Присутствие длинного аллеля *L обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина, по сравнению с коротким аллелем *S [13]. Проведенный нами анализ не обнаружил статистически значимых ассоциаций между аллельными вариантами данного локуса и развитием БП. Тем не менее, по литературным данным, генотип 5-HTTLPR*S/S увеличивает риск развития БП у итальянцев [26] и у китайцев [22], но не у жителей Норвегии [10]. Проведенный Gao L. и Gao H. мета-анализ не выявил наличие статистически значимой связи локуса 5-HTTLPR с развитием БП [25]. Таким образом, противоречивые в совокупности результаты по исследован-

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
*G/G	АР форма / контроль	0,021	2,44	1,16 - 5,14
*G/T		0,456	0,73	0,35 - 1,52
*T/T		0,164	0,39	0,12 - 1,32
*G		0,197	1,49	0,84 - 2,65
*T		0,197	0,67	0,38 - 1,19
*G/G	дебют до 45 лет / контроль	0,259	1,77	0,63 - 5
*G/T		0,039	0,3	0,09 - 0,95
*T/T		0,215	2,16	0,76 - 6,12
*T		0,859	1,07	0,53 - 2,17
*G/G	дебют 45-60 лет / контроль	0,021	1,88	1,11 - 3,19
*G/T		0,439	0,79	0,48 - 1,31
*T/T		0,152	0,58	0,28 - 1,18
*G		0,022	1,55	1,07 - 2,24
*T		0,022	0,64	0,44 - 0,92
*G/G	дебют > 60 лет / контроль	0,326	1,27	0,79 - 2,03
*G/T		1,000	0,99	0,65 - 1,52
*T/T		0,350	0,75	0,43 - 1,3
*G		0,249	1,2	0,89 - 1,62
5-HTTLPR				
*S/S	пациенты с БП / контроль	0,428	0,82	0,52 - 1,29
*S/L		0,689	1,09	0,74 - 1,62
*L/L		0,711	1,11	0,69 - 1,8
*S		0,437	0,89	0,67 - 1,17
*L		0,437	1,12	0,85 - 1,48
*S/S	АРД форма / контроль	1,000	1,02	0,51 - 2,04
*S/L		0,874	0,92	0,49 - 1,72
*L/L		0,842	1,12	0,52 - 2,4
*S		0,910	0,97	0,62 - 1,51
*L		0,910	1,03	0,66 - 1,6
*S/S	АР форма / контроль	0,223	1,79	0,73 - 4,36
*S/L		0,078	0,43	0,17 - 1,09
*L/L		0,413	1,51	0,56 - 4,04
*S		0,910	0,97	0,62 - 1,51
*L		0,910	1,03	0,66 - 1,6
*S/S	дебют до 45 лет / контроль	1,000	0,86	0,23 - 3,26
*S/L		0,245	0,46	0,14 - 1,56
*L/L		0,136	2,88	0,88 - 9,43
*S		0,296	0,61	0,27 - 1,4
*L		0,296	1,65	0,72 - 3,78
*S/S	дебют 45-60 лет / контроль	0,672	0,78	0,32 - 1,89
*S/L		0,703	1,2	0,56 - 2,57
*L/L		1,000	1,01	0,39 - 2,59
*S		0,785	0,91	0,53 - 1,55
*L		0,785	1,1	0,65 - 1,88
*S/S	дебют > 60 лет / контроль	0,490	1,29	0,67 - 2,49
*S/L		0,348	0,71	0,38 - 1,32
*L/L		0,697	1,2	0,57 - 2,51
*S		0,912	1,05	0,68 - 1,62
*L		0,912	0,95	0,61 - 1,47

Примечание. P – значение точного двухстороннего теста Фишера; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал; * значения $p < 0,05$,

ным полиморфным вариантам гена транспортера серотонина 5-HTT, тем не менее, позволяют думать о возможном модифицирующем влиянии более низкого уровня экспрессии этого гена на развитие БП.

Рецепторы серотонина также участвуют в механизмах серотонинергической передачи. Полиморфный вариант rs6296 гена HTR1B представляет собой нуклеотидную замену с.861G>C; при этом аллель rs6296*С связан со снижением среднего числа серотониновых рецепторов 1В на 20% [23]. Проведенный нами анализ не выявил статистически значимых связей как с БП в целом, так и с её клиническими особенностями. Ранее в двух отечественных работах также было показано отсутствие связи данного полиморфного локуса с развитием заболевания [1, 3].

Полиморфный вариант rs6311 гена HTR2A представляет собой нуклеотидную замену --1438G>A в промоторной области гена. Предполагается, что этот вариант модулирует промоторную активность 5-HTR2A, которая играет роль в развитии нейропсихиатрических расстройств [24]. Проведенный нами анализ показал наличие ассоциации генотипа rs6311*A/G со смешанной формой БП ($p=0,028$). Также выявлено, что частота генотипа *A/A и аллеля *A несколько выше в группах пациентов по сравнению с контрольной группой, но эти различия не достигают уровня статистической значимости. По опубликованным данным, носительство аллеля HTR2A*A увеличивает риск развития БП у русских [1,3]. В выборках пациентов из Италии и США ассоциации данного локуса с развитием БП не найдено [8, 9, 27].

Полиморфный вариант rs6318 (нуклеотидная замена с.68G>C) гена HTR2C влияет на экспрессию гена: аллель rs6318*С связан с образованием субстрата, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину [14]. Результаты данного исследования показали, что у женщин с акинетико-ригидной формой БП генотипа *G/G встречается статистически значимо реже ($p=0,009$), а генотип *G/C – статистически значимо чаще ($p=0,025$), по сравнению с контролем (табл. 2). У мужчин с возрастом манифестации заболевания от 45 до 60 лет обнаружена статистически значимая более высокая частота аллеля *С ($p=0,03$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). В литературе показано, что существует взаимосвязь аллеля HTR2C*С с лекарственным паркинсонизмом у муж-

чин [20]. Триптофангидроксилаза (ТФН) является скоростью-лимитирующим ферментом в процессе биосинтеза серотонина, катализируя превращение триптофана в 5-гидрокситриптофан (5-HT). Полиморфный вариант *rs1800532* гена *TPH2* представляет собой хорошо изученную нуклеотидную замену с.218A>C [17]. Результаты нашего исследования обнаружили у пациентов с БП статистически значимую более высокую частоту аллеля *G и генотипа *G/G: ($p=0,012$ и $p=0,006$, соответственно), по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Также у пациентов с акинетико-ригидной формой выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа *G/G ($p = 0,021$) по сравнению с контролем (табл. 2). Также генотип *G/G и аллель *G ассоциируются с манифестацией заболевания в возрасте от 45 до 60 лет. Исследования, посвященные поиску ассоциаций полиморфного локуса *rs1800532* гена *TPH1* с развитием БП, нами в литературе не найдено.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии некоторого модифицирующего влияния полиморфных локусов генов серотонинергической системы на основные клинические характеристики болезни Паркинсона (клиническая форма и возраст манифестации), внося вклад в генетическую предрасположенность к заболеванию. В частности, в этнической группе татар обнаружена ассоциация аллеля *STin2*12* гена *5-HTT* с развитием БП (более сильная связь выявлена с развитием её акинетико-ригидно-дрожательной формой). Также с развитием БП в целом и с развитием ее акинетико-ригидной формой установлены ассоциации аллеля *rs1800532*G* и генотипа *rs1800532*G/G* гена триптофангидроксилазы *TPH1*. С акинетико-ригидной формой БП выявлены и ассоциации полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов *HTR1B* и *HTR2C*. В результате анализа влияния исследуемых полиморфных локусов генов на возраст манифестации БП обнаружена ассоциация аллеля *STin2*12* гена *5-HTT* с более поздним возрастом дебюта болезни (после 60 лет), аллеля *rs1800532*G* гена *TPH1* и у мужчин - аллеля *rs6318*C* гена *HTR2C* - с возрастом манифестации заболевания от 45 до 60 лет. Анализ литературных данных выявил непоследовательные результаты исследований ассоциации представленных генетических вариантов с болезнью Паркинсона в различных регионах, что может быть связано,

в том числе, с популяционными различиями в распределении частоты аллелей и генотипов исследованных генов. Поэтому, учитывая популяционную генетическую неоднородность, важным моментом является выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием болезней, в отдельных этнических группах. Такие генетические варианты могут считаться маркерами риска или анти-риска развития многофакторных заболеваний и использоваться в исследуемых этнических группах для определения предрасположенности к их развитию.

Исследование поддержано грантом РФФИ р_а №19-015-00331; образцы ДНК для исследования взяты из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Литература

1. Багыева Г.Х. Клинико-генетический и биохимический анализ болезни Паркинсона: механизмы предрасположенности, экспериментальные модели, подходы к терапии / Г.Х. Багыева. – М., 2009.
2. Багыева Г.Х. Clinical-genetic and biochemical analysis of Parkinson's disease: mechanisms of predisposition, experimental models, approaches to therapy / G.H. Bagyeva. – М., 2009.
3. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT и MAO-B) с идиопатической болезнью Паркинсона / Г. Н. Ахмадеева, И. М. Хидиятова, Т. Р. Насибуллин [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 3(59). – С. 5-9.
4. Study of the association of polymorphic variants of dopaminergic genes (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT and MAO-B) with idiopathic Parkinson's disease / G.N. Akhmadeeva, I.M. Khidiyatova, T.R. Nasibullin [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2017. - № 3(59). – P. 5-9.
5. Технология ДНК - биочипов в анализе генетических маркеров болезни Паркинсона / М.И. Шадрина, Е.В. Филатова, Т. Никопенсус, И.А.И. Смоленская // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. – М., 2011. – С. 14–19.
6. DNA technology - biochips in the analysis of genetic markers of Parkinson's disease / M.I. Shadrina, E.V. Filatova, T. Nikopensus, I.A.I. Smolenskaya // Parkinson's disease and movement disorders. – М., 2011. – P. 14–19.
7. A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease / A.J. Hughes, A.J. Lees, S.E. Daniel, S. Blankson // Arch. Neurol. – 1993. – Vol. 50, N 2. – P. doi.org/10.1001/archneur.1993.00540020018011
8. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression / A. Heils, A. Teufel, S. Petri [et al.] // J. Neurochem. – 1996. – Vol. 66, N 6. – P. 2621–2624. doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
9. Combinatorial interaction between two human serotonin transporter gene variable number tandem repeats and their regulation by CTCF / F.R. Ali, S.A. Vasilou, K. Haddley [et al.] // J. Neurochem. – 2010. – Vol. 112, N 1. – P. 296–306.

doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06453.x

7. Fox S.H. 5-HT(2C) receptor binding is increased in the substantia nigra pars reticulata in Parkinson's disease / S.H. Fox, J.M. Brotchie // Mov. Dis. – 2000. – Vol. 15, N 6. doi.org/10.1002/1531-8257(200011)15:6<1064::AID-MDS1002>3.0.CO;2-C

8. Genome-wide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease / N. Pankratz, J.B. Wilk, J.C. Latourelle [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 124, N 6. – P. 593–605. doi.org/10.1007/s00439-008-0582-9

9. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease / J. Simón-Sánchez, C. Schulte, J.M. Bras [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, N 12. –P. 1308–1312. doi.org/10.1038/ng.487

10. Guzey C. Radioligand Binding to Brain Dopamine and Serotonin Receptors and Transporters in Parkinson's Disease: Relation to Gene Polymorphisms / C. Guzey, P. Allard, Th. Brannstrom // Int. J. Neurosci. – 2012. – N 1. – P. 124–132. doi.org/10.3109/00207454.2011.631716

11. Hoehn M.M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality / M.M. Hoehn, M.D. Yahr // Neurology. – 1967. – Vol. 17, N 5. – P. 427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.

12. Huot P. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease / P. Huot, S.H. Fox // Exp. Brain Res. – 2013. – Vol. 230. – P. 463–476. doi.org/10.1007/s00221-013-3621-2

13. Lesch K.P. Antidepressants and gene expression profiling: How to SNARE novel drug targets / K.P. Lesch, A. Schmitt // Pharmacogenom. J. – 2002. – Vol. 2, N 6. – P. 346–348. doi.org/10.1038/sj.tpj.6500150

14. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations / J. Lappalainen, J.C. Long, M. Eggert [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1998. – Vol. 55, N 11. – P. 989–994. doi.org/10.1001/archpsyc.55.11.989

15. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia / D. Rylander, M. Parent, S.S. O'Sullivan [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68, N 5. doi.org/10.1002/ana.22097

16. National Center for Biotechnology Information (2021b). STIN2-VNTR serotonin transporter intronic VNTR enhancer [*Homo sapiens* (human)]. Updated 2020 Nov 24

17. No association between the tryptophan hydroxylase gene polymorphism and major depressive disorders and antidepressant response in a Korean population / B.J. Ham, M.S. Lee, H.J. Lee [et al.] // Psychiatr. Genet. – 2005. – Vol. 15, N 4. – P. 299–301. doi.org/10.1097/00041444-200512000-00014

18. Ogawa S.K. Organization of dopamine and serotonin system: Anatomical and functional mapping of monosynaptic inputs using rabies virus / S.K. Ogawa, M. Watabe-Uchida // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2018. – Vol. 174. – P. 9–22. doi.org/10.1016/j.pbb.2017.05.001

19. Paulus W. Correspondance anatomique _groupe rigide et gr tremblement / W. Paulus, K. Jellinger // Neuropathol. Exp. Neurol. – 1991. - Vol. 50, Issue 6. – P. 743–755.

20. Pharmacogenetics of Parkinsonism, Rigidity, Rest Tremor, and Bradykinesia in African-Caribbean Inpatients: Differences in Association With Dopamine and Serotonin Receptors / A.F. Al Hadithy, B. Wilffert, R.E. Stewart [et al.] // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. – 2008. – Vol. 147, B6. – P. 890-7. doi: 10.1002/ajmg.b.30746.

21. Politis M. Serotonergic Dysfunction in Parkinson's Disease and Its Relevance to Disability /

M. Politis, C. Loane // *Sci. World J.* – 2011. – N 11. – P. 1726–1734. doi.org/10.1100/2011/172893

22. Serotonin transporter polymorphic region 5-HTTLPR modulates risk for Parkinson's disease / X. Zhang, X. Cheng, Y.B. Hu [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 1957.e9-1957.e14. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.002

23. Substance Abuse Disorder and Major Depression are Associated with the Human 5-HT 1B Receptor Gene (HTR1B) G861C Polymorphism / Y.-Y. Huang, M.A. Oquendo, J.M. Harkavy Friedman [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* –

2003. – Vol. 28. – P. 163–169. doi.org/10.1038/sj.npp.1300000

24. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity / M.J. Parsons, U.M. D'Souza, M.J. Arranz [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, N 6. – P. 406–410. doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.020

25. The association of serotonin transporter gene polymorphism and geriatric depression: A meta-analysis / Z. Gao, H. Yuan, M. Sun [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2014. – Vol. 578. – P. 148–152. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.046

26. Visual Hallucinations as Incidental Negative Effects of Virtual Reality on Parkinson's Disease Patients: A Link with Neurodegeneration? / G. Albani, E. Pedroli, P. Cipresso [et al.] // *Parkinsons Dis.* – 2015. – P. 194629. doi: 10.1155/2015/194629.

27. Visual hallucinations in Parkinson's disease are not influenced by polymorphisms of serotonin 5-HT_{2A} receptor and transporter genes / L. Kiferle, R. Ceravolo, L. Petrozzi [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2007. – Vol. 422, N 3. – P. 228–231. doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.028

Е.А. Кондрашова, В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук СИСТЕМНЫЕ И ТОПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ КУРЕНИИ И РАННИХ СТАДИЯХ ХОБЛ И АГ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.04

УДК 619:616

Определены системные и топические маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования у лиц с анамнезом курения, ранними стадиями артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с помощью оценки содержания в сыворотке крови факторов роста (TGF- β , VEGF, белка ST-2) и эндотелина, а также дуплексного сканирования сонных артерий и стрейн-эхокардиографии. Из изученных системных маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования при ранних стадиях ХОБЛ и АГ у активно курящих лиц наиболее значимыми детерминантами являются VEGF и ЭТ-1. Несмотря на отсутствие различий в показателях липидного обмена между обследованными группами, именно у курящих лиц с ХОБЛ и АГ присутствуют более выраженные признаки атеросклероза в сонных артериях. Также при ранних стадиях ХОБЛ и АГ наблюдаются нарушения локальной сократимости миокарда. Топические изменения сосудов эластического типа и миокарда у курящих лиц с ХОБЛ и АГ имеют взаимосвязь у курильщиков всех групп с содержанием ST₂, у пациентов с ХОБЛ и АГ – с уровнем VEGF.

Ключевые слова: табакокурение, артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелин-1, трансформирующий фактор роста TGF β -2, васкуло-эндотелиальный фактор роста-VEGF, белок ST₂, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Systemic and topical markers of cardiovascular remodeling were determined in individuals with a history of smoking and early stages of arterial hypertension (AH) and COPD by assessing serum levels of growth factors (TGF- β , VEGF, ST-2 protein) and endothelin, as well as duplex scanning of the carotid arteries and strain echocardiography. Of the studied systemic markers of cardiovascular remodeling in the early stages of COPD and hypertension in active smokers VEGF and ET-1 are the most significant determinants. Despite the absence of differences in lipid metabolism between the examined groups, it is smokers with COPD and hypertension who have more pronounced signs of atherosclerosis in carotid arteries. Also, in the early stages of COPD and AH, disorders of local myocardial contractility are observed. Topical changes in vessels of the elastic type and myocardium in smokers with COPD and AH have a relationship in smokers of all groups with ST₂ content, in patients with COPD and AH with VEGF levels.

Keywords: smoking, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelin-1, transforming growth factor TGF β -2, vasculo-endothelial growth factor-VEGF, ST₂ protein, cardiovascular remodeling.

Стремительное изменение демографической структуры современного общества с прогнозируемым к 2050 г.

КОНДРАШОВА Елена Анатольевна – ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Владивосток), врач ультразвуковой диагностики КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», eak912@list.ru; Институт терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ: **НЕВЗОРОВА Вера Афанасьевна** – д.м.н., проф., директор, nevorova@inbox.ru, **ЗАХАРЧУК Наталья Владимировна** – д.м.н., доцент, zaharchuknat@mail.ru.

удвоением в популяции доли лиц старше 60 лет [14] нацеливает на поиск механизмов, усиливающих восприятие организма к развитию заболеваний, ассоциированных с различными механизмами старения [9, 13]. Согласно данным реальной клинической практики, более 25% пациентов старшей возрастной группы имеют коморбидную патологию, значимый вклад в наличие которой вносит сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ [3]. Одной из гипотез развития кардиопульмонального континуума, связанного со старением организма, является теория воспаления низкой градации с накоплением в крови циркулирующих провоспалительных цитокинов, факторов сосудистого роста и вазоконстрик-

ции [4,5]. Воспаление сосудистой стенки способствует ее ремоделированию, повреждению, увеличению жесткости, развитию атеросклероза [1]. Согласно доминирующей концепции превентивной медицины, наибольший интерес представляет изучение маркеров ремоделирования органов-мишеней у лиц, подверженных воздействию факторов риска и/или с ранними стадиями хронических неинфекционных заболеваний.

Материалы и методы. В исследование включено 114 лиц в возрасте 48,8 \pm 0,68 года (мужчин 55%), являющихся активными курильщиками табака с индексом пачка/лет 10 и более (ИКЧ=17 \pm 2 пачка/лет). Группа контроля - некурящие лица (14 чел.) сопоста-

Таблица 1

Содержание VEGF, TGF- β 2, белка ST2 и ЭТ-1 в обследованных группах

Показатель	Группа				
	1-я (n=14)	2-я (n=37)	3-я (n=28)	4-я (n=18)	5-я (n=17)
VEGF, пг/мл	63,10 (0-111,11)	71,8 (40,01-96,05)	107,27 (75,81-164,47)	150,09 (112,62-198,94)* (p=0,043)	210,31 (121,99-243,77)* *(p=0,002) '(p=0,001)
Эндотелин-1, пг/мл	36,46 (30,31-43,51)	49,61 (35,39-67,98)	60,18 (37,37-82,84)* (p=0,044)	59,78 (47,81-84,94)	78,19 (72,16-85,58)* (p=0,02)

Различия статистически значимы по отношению: * – к группе здоровых (1-я группа), ' – к группе курильщиков без АГ (2-я группа).

вимые по возрасту с основной группой (48,0 \pm 0,66). Исследование было одобрено независимым Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Пациенты были включены в исследование после подписания информированного согласия. Критериями исключения из исследования были любые документированные хронические неинфекционные заболевания, ожирение. Пациенты были разделены на пять групп: 1-я – здоровые (контроль), некурящие лица (n=14), 2-я – условно здоровые курильщики без АГ и ХОБЛ (n=37), 3-я – лица с АГ (n=28), 4-я – пациенты с ХОБЛ без АГ (n=18), 5-я – пациенты с сочетанием ХОБЛ и АГ (n=17).

Пациентами были заполнены опросники – mMRC и САТ, данные анамнеза обострений. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании данных спирометрии, выполненной на аппарате Spirolab III до и после пробы с бронхолитиками (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% и прирост ОФВ₁ < 12% от исходных значений). Измерение АД проводили согласно ГОСТ 52623.1-2008. Для оценки липидного профиля использовали значения ОХ, ТГ, ЛПВП и ЛПНП. Воспалительный потенциал плазмы крови оценивали с помощью TGF- β 2 нг/мл, VEGF пг/мл, ST2 (1:10 нг/мл, 1:50 нг/мл). Для оценки вазоконстрикторного потенциала плазмы крови определяли содержание ЭТ-1 (пг/мл). Всем пациентам были выполнены дуплексное сканирование БЦА и трансторакальная стрейн-ЭХОКГ на приборе «Vivid E9» GE (США). Расчет степени стеноза сонных артерий выполнялся согласно методике ECST по диаметру. Тяжесть атеросклеротического поражения БЦА оценивалась по количеству атеросклеротических бляшек (АСБ) и сумме стенозов в процентах. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) определена при оценке трансмитрального потока, экскурсии МЖП, объема левого предсердия и трику-

спидальной регургитации. С целью оценки деформации миокарда левого желудочка проводили анализ параметров средних значений деформации в базальных (СБ), медиальных (СМ) и апикальных сегментах (СА). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение. По данным спирометрии, у 35 (35%) обследованных впервые была выявлена ХОБЛ (ОФВ₁ 86,4 \pm 3,3% долж) 1-й степени. Согласно данным опросников mMRC, САТ и частоты обострений все пациенты с ХОБЛ были отнесены к группе с малым количеством симптомов и низким риском обострений (группа А). АГ была выявлена у 45 (45%) обследованных. Систолическое АД при АГ составило 145,23 \pm 1,1 мм рт.ст., диастолическое АД – 80,88 \pm 0,63 мм рт.ст. (p<0,05 по отношению к лицам без АГ), т.е. АГ 1-й степени. У 17 пациентов с ХОБЛ установлена АГ, т.е. половина пациентов с ХОБЛ имели коморбидность по АГ. По результатам лабораторных исследований отсутствуют различия в содержании TGF- β 2 и ST2 (1:10 нг/мл, 1:50 и нг/мл) между всеми 5-ю группами (p=0,3). В то же время содержание VEGF было значимо выше в группах пациентов с ХОБЛ независимо от наличия АГ по отношению к 1-й группе (p=0,043, p=0,002) и в 5-й группе пациентов по отношению к группе курильщиков без АГ (p=0,001). Уровень ЭТ-1, являющегося одним из наиболее мощ-

ных эндогенных вазоконстрикторов, оказался выше у курящих лиц с АГ и в 5-й группе относительно 1-й группы (соответственно p=0,044 и p=0,02). Иными словами, маркеры «стареющего» клеточного фенотипа – TGF- β 2 и белок ST2, связанный с активацией провоспалительного ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF- κ B) [8, 10], оказались незначимыми для лиц с ранними стадиями ХОБЛ и АГ. Вместе с тем, для ХОБЛ наибольшее значение показало повышение содержания VEGF, а для пациентов с АГ – ЭТ-1 (табл. 1). По данным ЭХОКГ, ни у одного обследованного не были выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатация камер сердца, снижение систолической функции желудочков. Соответственно, у лиц с АГ, включенных в исследование, была I стадия заболевания. ДДЛЖ I типа наблюдалась во всех группах курильщиков с различной частотой и значимо чаще в 5-й группе пациентов ($\chi^2=11,5$; p=0,009), в 1-й группе диастолическая функция ЛЖ была нормальной. Таким образом, можно предположить, что у курильщиков с наличием ХОБЛ и АГ на начальных стадиях происходит нарушение эластических свойств миокарда. Глобальная продольная деформация ЛЖ была в пределах нормативных значений у пациентов всех групп. Методом стрейн-ЭХОКГ было установлено снижение локальной продольной деформации ЛЖ в базальных и медиальных сегментах, статистиче-

Таблица 2

Средние значения локальной продольной деформации по отделам ЛЖ

Уровень миокарда ЛЖ	Группа				
	1-я (n=14)	2-я (n=37)	3-я (n=28)	4-я (n=18)	5-я (n=17)
СБ стрейн	-18,83	-17,83	-16,41	-17,83	-15,33 (p=0,017)*
СМ стрейн	-22,50	-20,50	-19,66	-19,50	-19,25 (p=0,038)*

*Различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой (p<0,05).

ски значимо чаще встречающееся у пациентов с ХОБЛ и АГ по отношению к 1-й группе ($p=0,017$ и $p=0,038$), а также нарушение процессов релаксации ЛЖ в группе курильщиков без ХОБЛ и АГ ($p<0,05$), что свидетельствует о снижении контрактильной способности миокардиальных волокон у курильщиков с ХОБЛ и АГ, прежде всего, в базальных и медиальных сегментах (табл. 2). Возможно, ранние признаки деформации миокарда связаны с установленной в нашем исследовании активацией синтеза ЭТ-1 и VEGF, участвующих в процессах деградаци эластина, изменении процессов микроокружения кардиомиоцитов с накоплением профиброгенного потенциала [10,7]. В группе пациентов с ХОБЛ и АГ была выявлена значимая зависимость показателей VEGF с данными средней продольной деформации ЛЖ в базальных сегментах и БАП ($r_{xy}/r=0,44$ и $0,45$ соответственно) и ЭТ-1 с БАП ($r_{xy}/r=0,466$). Курение относится к значимым факторам развития дислипидемии и атеросклероза [1]. В нашем исследовании не получено значимых различий в показателях липидного обмена во всех группах обследованных. Однако АСБ отсутствовали в 1-й группе. В то время как у курильщиков всех групп АСБ имелись и составляли менее 50% перекрытия просвета сосуда. При оценке суммарной степени стеноза и распространенности атеросклероза по количеству АСБ показатели оказались статистически значимо выше в 5-й группе по отношению к группе условно здоровых курильщиков ($z=2,51$; $p=0,01$; $z=2,53$; $p=0,01$). Очевидно, курение обладает самостоятельным проатерогенным эффектом в силу активации оксидативного стресса, снижения активности NF- κ B и ростом провоспалительного потенциала плазмы крови [6]. Действительно, согласно полученным нами данным во всех группах курильщиков была выявлена значимая зависимость распространенности атеросклероза от показателей ST2, без значимых межгрупповых различий (r_{xy}/r в 2-й- 5-й группах соответственно: 0,621, 0,492, 0,866, 0,457).

Коморбидность ХОБЛ и АГ способствует более выраженным эндотелиальным повреждениям, однако, несмотря на сходные патологические изменения у пациентов со схожим ИК, отмечается различная их степень выраженности (наличие АСБ, ДДЛЖ, на-

рушения релаксации ЛЖ), что может быть связано как с метаболической и/или клеточной дисфункцией, так и с генетическими факторами, требующими дальнейшего изучения.

Заключение. Курение является одним из ведущих факторов развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), вносящих наиболее весомый вклад в заболеваемость и смертность населения. К ранним заболеваниям, входящим в когорту ХНИЗ, относятся ХОБЛ и АГ, почти в 50% случаев формирующие легочно-сердечную коморбидность [12]. Среди ранних маркеров кардиопульмонального континуума важное значение для ХОБЛ имеет повышение уровня VEGF, для АГ – ЭТ-1 и, соответственно, их сочетание. У пациентов с ранними стадиями ХОБЛ и АГ наблюдаются признаки повреждения миокарда в виде снижения средних значений локальной продольной деформации ЛЖ в базальных и медиальных сегментах, напрямую зависящие от содержания ЭТ-1 и уровня VEGF. В развитии атеросклероза при курении вносит вклад вялотекущее воспаление, о чем свидетельствует прямая связь его распространенности с содержанием белка-ST2. Очевидно, понимание сигнальных и клеточных механизмов развития цепи событий на ранних этапах кардиопульмонального континуума позволит подойти к поиску новых терапевтических мишеней воздействия для прерывания его прогрессирования.

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

Литература

1. Богданов Д.Ю. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Д.Ю. Богданов, Е.А. Кондрашова, Н.В. Кулакова // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;(4):45-50.
2. Bogdanov DJu, Kondrashova EA, Kulakova NV. Risk factors' characteristics of cardiovascular disease in the population of Primorsk Region residents depending on the status of smoking and

age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF). Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017;(4):45-50.

2. Ротарь О.П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова // Артериальная гипертензия. 2020;26(2):133-145.

3. Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. Arterial Hypertension. 2020;26(2):133-145. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145

3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012; 380: 37–43

4. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013; 16: 14–20; Ichimaru Y, Krimmer DI, Burgess JK, et al. TGF- β enhances deposition of perlecan from COPD airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 302: L325–L333

5. Ichimaru Y, Krimmer DI, Burgess JK, et al. TGF- β enhances deposition of perlecan from COPD airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 302: L325–L333;

6. Mercado N, Thimmulappa R, Thomas CM, et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun 2011; 406: 292–298

7. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging. (EVA). Aging Dis 2014; 5: 109–113

8. Ogger PP, Silva JD, Aghapour M, et al. Early Career Members at the ERS Lung Science Conference 2020: metabolic alterations in lung aging and disease. Breathe 2020; 16: 200063.

9. Peter J. Barnes European Respiratory Journal 2015 45: 790-806; DOI: 10.1183/09031936.00229714

10. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of the elastin-laminin receptor. Atherosclerosis 1996; Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging. Am J Geriatr Cardiol 2003; 12: 9–13 123: 169–179. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging. (EVA). Aging Dis 2014; 5: 109–113

11. Shelton DN, Chang E, Whittier PS, et al. Microarray analysis of replicative senescence. Curr Biol 1999; 9: 939–945. Peter J. Barnes Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. European Respiratory Journal 2015 45: 790-806

12. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 728–735

13. William MacNee, Roberto A. Rabinovich and Gourab Choudhury. Ageing and the border between health and disease. Eur Respir J 2014; 44: 1332–1352. Peter J. Barnes Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. European Respiratory Journal 2015 45: 790-806; DOI: 10.1183/09031936.00229714

14. World Health Organization. Ageing and Life Course. Care and independence in older age. www.who.int/ageing/en Date of last access: July 2021

Н.Н. Мельникова

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕРМИИ НА РЕАКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДОВ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ И ПРИ КРОВОПОТЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.05

УДК 612.062+612.133

Изучены реакции микрососудистого русла коры головного мозга крыс при гемодинамической стабильности и подвергшихся кровопотере при непрерывном понижении температуры тела вплоть до гипотермической остановки дыхания животного. Получены результаты, что в группе животных без кровопотери охлаждение приводило к первоначальной кратковременной вазодилатации и последующей вазоконстрикции на 10-20% от нормы. В группе животных с предварительно вызванной геморрагией сужение сосудов усилилось во время погружения животного в воду. Тем не менее, функциональное состояние животного при кровопотере и последующем охлаждении значительно отличалось от нормоволемического состояния организма при гипотермическом воздействии.

Ключевые слова: гипотермия, кровопотеря, церебральные микрососуды, видеомикроскопия, крысы.

This research studies the reaction of microcirculation of the cerebral cortex of rats with hemodynamic stability and the blood loss, with continuous exposure to decreasing body temperature till to the hypothermal arrest of the animal's breathing. The results were obtained that in the group of animals without hemorrhage, the cooling led to an initial short-term vasodilation and subsequent vasoconstriction up to 10-20% of the norm. In the group of animals with a pre-caused by hemorrhage, the narrowing of the vessels was 20% at the normothermia and intensified during the animal immersion in water on 35% of the initial state of the vessels. However, the functional state of the animal during blood loss and the subsequent cooling slightly differed from the normovolemic state of the body under hypothermic influence.

Keywords: hypothermia; blood loss; cerebral microarterioles; video microscopy; rats.

Введение. Всестороннее изучение механизмов гипотермических состояний - одна из актуальных проблем современной медицины. Обсуждаются преимущества и осложнения после использования гипотермии при различного рода хирургических вмешательствах (индуцированная гипотермия) и воздействие низкой температуры окружающей среды на организм (акцидентальная гипотермия). Индуцированное гипотермическое воздействие на организм активно используется в клинической практике при операциях на сердце, для лечения пациентов с гипоксическими, ишемическими повреждениями после черепно-мозговых травм, инсультов, при неонатальной энцефалопатии и повреждениях спинного мозга [6, 12, 14]. Изучение реакций организма на непреднамеренное холодное воздействие и способов вывода его из этого состояния актуально не только в условиях Крайнего Севера и Сибири [3, 5, 17].

Акцидентальная, случайная или непреднамеренная гипотермия у гомотермного организма классифицируется на следующие степени: легкая или мягкая mild (32-35°C), умеренная moderate (28-32°C), тяжелая severe (28-20°C) и глубокая deep or

profound (<20°C) [1, 5, 12, 17, 19]. Симптоматика и клинические проявления при разных степенях гипотермии отражены в табл. 1.

Случайная гипотермия является распространенным спутником травмы, которая часто сопровождается

кровотечением. Центральная гиповолемия приводит к гипоперфузии тканей и гипоксии, в том числе и мозга. Острые компенсаторные механизмы, задействованные для поддержания перфузионного давления и кровотока к жизненно важным органам, обуслав-

Таблица 1

Симптомы и клинические проявления при разных степенях гипотермического воздействия

Симптомы	Гипотермия		
	легкая 32-35 °C	умеренная 28-32 °C	тяжелая/глубокая <28 °C
Нервно-мышечные	Атаксия Дрожь	Скованность мышц и суставов Исчезновение дрожи	Сокращение мышц Потеря рефлексов и способности к произвольным движениям
Неврологические	Спутанность сознания Апатия	Ограниченное сознание	Исчезновение роговичного рефлекса Кома
Сердечно-сосудистые	Тахикардия Увеличение сердечного выброса Гипертензия Периферическая вазоконстрикция	Брадикардия Снижение сердечного выброса На ЭКГ: - расширение комплекса QRS - инверсия зубца Т - удлинение сегмента QT - волна J (Осборна) Мерцательная аритмия	Снижение системного давления Прогрессирующая брадикардия Асистолия Фибрилляция желудочков
Респираторные	Тахипноэ Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево	Замедление дыхания Сужение бронхов	Лактоацидоз Остановка дыхания

МЕЛЬНИКОВА Надежда Николаевна – к.б.н., с.н.с. ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, MelnikovaNN@infran.ru.

ливают увеличение частоты сердечных сокращений и системную вазоконстрикцию [9]. Низкие температуры окружающей среды могут повлиять на способность сердечно-сосудистой системы организма адекватно реагировать на гиповолемию, т.е. толерантность к геморрагии может быть усилена или ослаблена. В некоторых клинических исследованиях [7, 20] было выявлено, что снижение температуры тела ниже 35°C является фактором, предрасполагающим к более тяжелым осложнениям и повышенной смертности. Сообщается [15], что до 66% пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи по поводу серьезной травмы, страдают от случайного переохлаждения.

Большинство клинических работ по исследованию гипотермии и нарушению кровообращения [8, 22] посвящены положительному использованию снижения температуры тела или отдельных органов при хирургических вмешательствах, т.е. использовании индуцированной гипотермии и различных подходах к восстановлению организма после нее. В некоторых экспериментальных моделях геморрагического шока умеренная гипотермия повышает выживаемость животных [11, 14, 18] за счет снижения потребности организма в кислороде и рассматривается в качестве возможной терапии при травматическом кровотечении. Отметим, что число экспериментальных работ по изучению влияния пониженной температуры на гемодинамику в условиях гиповолемии невелико. Например, было показано [21], что локальная гипотермия не оказывает вредного воздействия на собак во время геморрагии (20% объема крови) и улучшает перфузию микрососудов желудка и полости рта и их оксигенацию. Другое исследование выявило [10] микрососудистые изменения в сублингвальной области, ворсинках кишечника и коре почек при геморрагическом шоке у овец на фоне гипотермии 34°C.

Тем не менее, влияние системной гипотермии при тяжелом геморрагическом шоке на церебральную гемодинамику не изучалось. Поскольку результаты проработанной литературы довольно противоречивы и отсутствуют данные, посвященные влиянию гипотермии на разных этапах ее развития во время геморрагического шока, была проведена экспериментальная работа, цель которой заключалась в изучении микрососудистого русла коры головного мозга крыс, подверг-

шихся геморрагическому шоку, при непрерывном понижении температуры тела вплоть до гипотермической остановки дыхания животного.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на наркотизированных (уретан, в/б, 1000 мг/кг) крысах-самцах линии Wistar массой 300-320 г. Исследования проводили на животных из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

Животные подвергались следующим операционным процедурам: для исследования пиальных микрососудов мозга делали трепанационное отверстие в теменных костях размером 7x5 мм, в его пределах удаляли твердую мозговую оболочку. В левую бедренную артерию вставляли катетер для прямого измерения артериального давления, а в правую бедренную артерию – для отбора крови. Во время операций у крыс поддерживалась ректальная температура 37-38°C с помощью грелки. Затем животных случайным образом распределяли на 2 группы: 1-я (n=6) – контрольная, в которой животные охлаждались без кровопотери, и 2-я (n=11) – с предварительным забором крови (особенности изложены ниже).

Крысы обеих групп подвергались постепенно развивающейся иммерсионной гипотермии в воде с температурой 12-13°C до гипотермической остановки дыхания. Во время охлаждения животных фиксировали в специальном станке (зубные, ушные держатели, мягкая фиксация конечностей) в неглубокой ванне так, чтобы туловище было погружено в воду, а голова находилась над водой. У животных 2-й группы производили отбор артериальной крови из расчета 2,1 мл на 100 г веса животного или 35% от объема циркулирующей крови, т.е. у крысы с весом 300 г общий забор крови составлял 6,3 мл. Время забора крови составляло -20 мин, средняя скорость забора 0,3 мл/мин, при этом до начала охлаждения поддерживали артериальное давление на уровне 40 мм рт.ст.

Визуализацию и мониторинг микрососудистого русла пиальной оболочки коры головного мозга осуществляли с помощью установки витальной микроскопии, в состав которой входили микроскоп ЛЮМАМ-1 с контактным темнопольным объективом и цветная

видеокамера ACUMEN AiP-B84A. Полученное изображение обрабатывалось на компьютере пакетом программ Pinnacle Studio. Калибровку измерений производили при помощи стандартного объект-микрометра ОШ-1 (цена деления 10 мкм).

В ходе эксперимента изучали реакции пиальных артерий с исходным диаметром от 10 до 50 мкм на прогрессивно нарастающую гипотермию. Диаметр микрососудов был измерен на 50 различных участках артерий в контрольной группе и на 100 участках во 2-й группе на двенадцати этапах эксперимента: до начала воздействия, при ректальной температуре 36,35, 32,30, 28,26, 24,22, 20,18°C и при остановке дыхания животного. Непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений по ЭКГ, среднее артериальное давление (прямое измерение через катетер от бедренной артерии) и частоту дыхания (угольный датчик). С помощью АЦП E-154 (L-Card, Россия) аналоговые сигналы оцифровывались и записывались в память персонального компьютера.

При статистической обработке данных использовался пакет программ STATISTICA 6.0, статистическая значимость различий внутри каждой группы оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, для выявления различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, уровень значимости различий $p < 0,05$. Все экспериментальные данные представлены как средняя \pm ошибка средней ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. Использование иммерсионной гипотермии в данных экспериментах позволило наблюдать изменения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время охлаждения организма в довольно короткие сроки вплоть до гипотермической остановки дыхания.

После операционного вмешательства до начала охлаждения ректальная температура (T_r) у крыс обеих групп статистически не отличалась и составляла в группе контроля $36,7 \pm 0,11^\circ\text{C}$, во 2-й группе до забора крови $37,14 \pm 0,15^\circ\text{C}$, после забора – $36,7 \pm 0,17^\circ\text{C}$. Таким образом, охлаждение животных начиналось практически с одинаковых величин T_r . Погружение животных в воду приводило к снижению температуры тела и, в конечном итоге, к гипотермической остановке дыхания. Температурный порог прекращения дыхания у крыс – величина довольно стабильная. Остановка дыхания у половозрелых крыс наступает

Таблица 2

Физиологические параметры крыс в различных сериях эксперимента при нормотермии и после гипотермической остановки дыхания

Параметры	До начала воздействия		После забора крови	После остановки дыхания	
	контроль	2-я группа	2-я группа	контроль	2-я группа
Ректальная температура, °C	36,7±0,11	37,14±0,15	36,7±0,17	13,1±0,33	15,12±0,8*
Артериальное давление, мм рт.ст.	99,7±2,49	95,5±5,57	38,7±1,65 †††	28,3±1,8	18,2±1,43***
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	432±5,8	442,3±8,99	393,8±9,67 ††	36,7±1,8	36,6±7,56
Частота дыхательных движений, мин ⁻¹	104±11,7	104,4±7,99	89,7±6,86 †	0	0

Примечание: * p<0,05, *** p<0,001 между параметрами группы контроля и второй группы после остановки дыхания. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001 между параметрами 2-й группы до начала воздействия и после забора крови.

при Tr в диапазоне 12-19°C [16], а самопроизвольное восстановление дыхания в условиях глубокой гипотермии возможно лишь в случае извлечения животного из воды и его разогрева. Прекращение дыхательных движений в группе контроля регистрировалось при Tr 13,1±0,33°C, во 2-й группе - при 15,12±0,8°C (p<0,05). Время охлаждения в 1-й группе составило 183±2 мин, во 2-й - 160±22 мин (p>0,05). Средняя скорость иммерсионного охлаждения животных в разных группах статистически значимо не отличалась: в контроле - 0,128±0,01°C/мин, в группе с предварительным забором крови - 0,158±0,017°C/мин.

В табл. 2 приведены основные физиологические параметры животных обеих групп до начала охлаждения и после гипотермической остановки дыхания. Необходимо отметить, что физиологические параметры перед охлаждением крыс 2-й группы после забора 35% от объема циркулирующей крови статистически значимо отличались от параметров нормы.

На рис.1 представлены изменения физиологических показателей во время охлаждения животных. Охлаждение животных сопровождалось развитием ответной реакции со стороны всех органов и систем. В начале воздействия гипотермии у крыс контрольной группы при нормоволемии наблюдалось небольшое повышение артериального давления (АД), вероятно [1, 2], за счет повышения уровня метаболизма и норадреналин-опосредованной периферической вазоконстрикции. В данном исследовании было показано, что при снижении Tr ниже 34°C АД оставалось довольно высоким (на уровне нор-

мы) и снижалось лишь после 20°C. Частота дыхания (ЧД) также возрастала (p<0,001) в начале охлаждения. Это типичная реакция функции внешнего дыхания, которая характеризуется увеличением легочной вентиляции, частоты и глубины дыхания [2]. Затем по достижении степени умеренной гипотермии наблюдалось последовательное угнетение функционального состояния организма и ЧД постепенно снижалась вплоть до остановки дыхания. Сообщалось [4], что при охлаждении крыс до ректальной температуры 31°C ЧСС снижается незначительно, но повышаются значения стандартного отклонения и коэффициента вариации. В нашей работе зафиксировано значительное понижение ЧСС уже при температуре 32°C (на 25%). При температурах в диапазоне 32-20°C ЧСС уменьшилась в 3 раза, а в момент остановки дыхания составляла 36,7±1,8 уд./мин. Показано [18], что охлаждение сопровождается снижением ударного

объема, наряду с этим уменьшается и потребление кислорода.

Кровопотеря у крыс в эксперименте приводила к снижению АД до уровня 40 мм рт.ст., который поддерживался до начала иммерсии. После начала охлаждения АД существенно увеличилось (до 55-63 мм рт.ст.) и находилось на таком плато, снижаясь лишь при состоянии глубокой гипотермии. В связи с этим необходимо учитывать, что при гипотермии показатель АД может не соответствовать реальному объему циркулирующей крови и быть значительно выше. ЧСС во 2-й группе снижалась на протяжении всего охлаждения и статистически не отличалась по сравнению с группой контроля, а ЧД снизилась сразу после начала охлаждения, и после достижения Tr 28°C дальнейшее уменьшение ЧД было

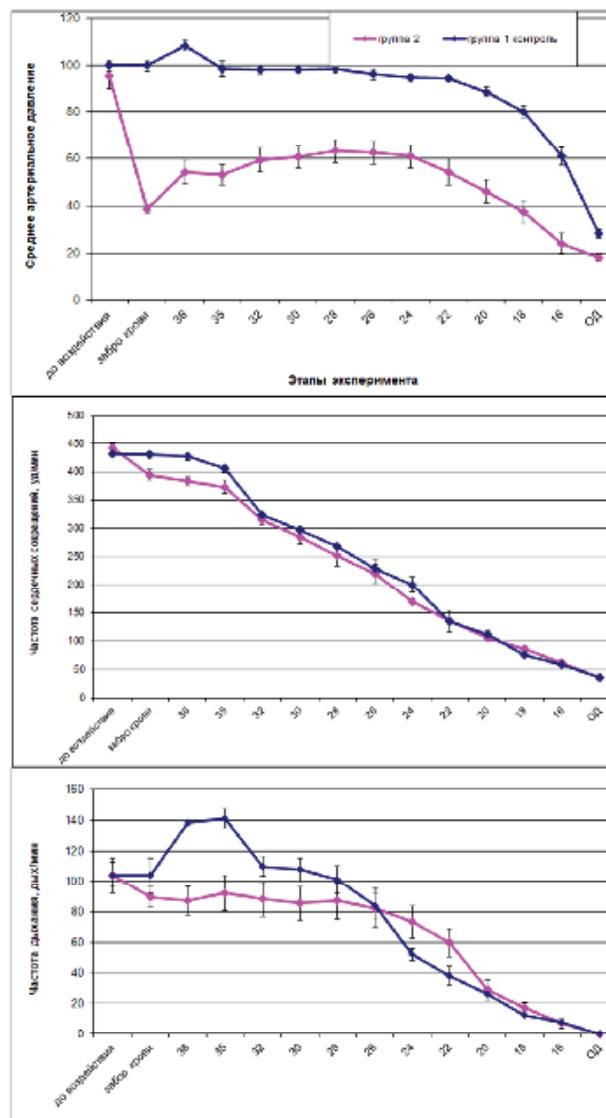


Рис. 1. Артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений у крыс во время охлаждения в воде при температуре 12°C

сопоставимо с показателями в контроле. По данным [18], гипотермия также подавляла ЧСС и увеличивала АД при геморрагическом шоке. Делается предположение, что более низкая ЧСС при гипотермии снижает потребность миокарда в кислороде, а более высокое АД может улучшать перфузию тканей, что приводит к уменьшению метаболического ацидоза. Исследование [13] показало, что легкая гипотермия (33°C) после экспериментальной остановки сердца улучшает церебральное микроциркуляторное кровоснабжение и снижает повышенный коэффициент экстракции кислорода головным мозгом. Возможно, это обеспечивает дополнительный механизм защиты мозга при гипотермии.

Политравма характеризуется звеньями патогенеза, получившими название «триада смерти»: переохладение, ацидоз и коагулопатия, и представляет собой сложный порочный круг, который наблюдается у пациентов с тяжелой травмой и геморрагическим шоком [6, 18].

Важность коррекции температуры тела и поддержания нормотермии подчеркивается в современном протоколе лечения пациентов с политравмой. Однако большинство экспериментальных исследований [8, 18, 23] показали пользу терапевтической гипотермии при геморрагическом шоке. Доказано, что умеренная гипотермия при температуре 33°C ухудшает коагуляцию, но, тем не менее, продлевает выживаемость крыс после геморрагического шока и реанимации. Гипотермия снижает последствия вторичного повреждения головного мозга за счет нескольких механизмов, включая снижение эксайтотоксичности, окислительного стресса, апоптоза, аутофагии и воспаления [11, 20]. Показано [23], что после охлаждения до T_{re} 34°C в течение 2 ч после геморрагического шока (забор крови 3 мл/100г животного и последующее поддержание АД 40 мм рт.ст.) улучшается выживаемость крыс по сравнению с таким же охлаждением животных в течение 12 ч.

На рис. 2 показано изменение диаметра пиальных артерий на различных этапах эксперимента. За 100% (норму) мы принимали диаметр церебральных сосудов до начала воздействий (в 1-й группе – до начала иммерсионного охлаждения, во 2-й – до забора крови и иммерсии). В обеих сериях эксперимента от начала погружения животного в воду до достижения T_{re} отметки в 36°C проходило порядка 4-5 мин. За это время диаметр сосудов в кон-

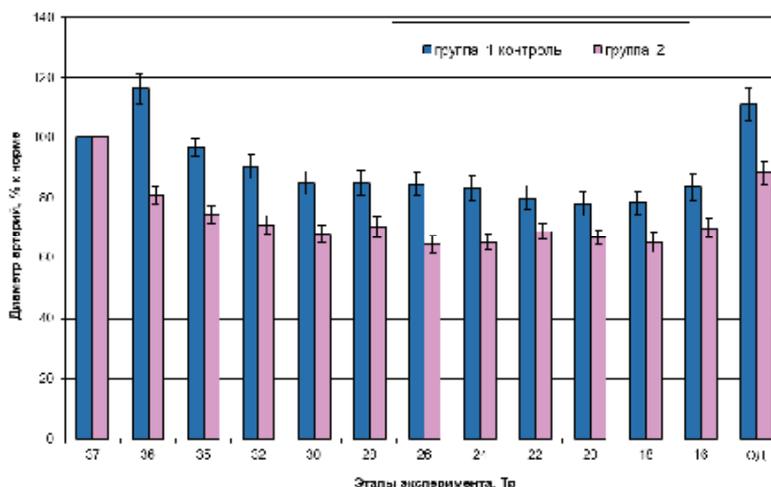


Рис. 2. Изменение диаметра пиальных артерий крыс при развивающейся гипотермии

троле существенно увеличивался (на $16,5 \pm 4,8\%$), тогда как во 2-й группе после забора крови наблюдалась вазоконстрикция. Диаметр артерий во 2-й группе после забора крови составил $86,9 \pm 3,1\%$ от нормы, а после начала охлаждения – $81,0 \pm 2,8\%$. На протяжении всего эксперимента наблюдались существенные статистически значимые различия в диаметре артерий у крыс между группами.

Было обнаружено, что в контрольной группе после первоначальной вазодилатации при ректальной температуре 36°C наблюдалась последующая вазоконстрикция уже при температуре 35°C. На участке снижения температуры от 30 до 20°C диаметр сосудов статистически значимо не изменялся и составлял от 80 до 85% от нормы. В том же интервале температур в группе с предварительной кровопотерей диаметр артериол составлял от 71 до 65% от нормы. Остановка дыхания характеризуется расширением сосудов, практически сопоставимым с состоянием сосудов в начале охлаждения как для 1-й, так и для 2-й группы.

Заключение. Проведенное исследование показало изменения жизненно важных показателей организма, таких как ЧСС, АД и ЧД, во время охлаждения в воде при температуре 12-13°C вплоть до полной гипотермической остановки дыхания. Предварительно вызванная геморрагия у крыс (до 35% ОЦК) до некоторой степени ухудшала эти физиологические показатели, приводя к увеличению температурного порога остановки дыхания. Нарушения церебрального кровотока при гипотермическом воздействии оценивали по изменению диаметра пиальных сосудов коры головного мозга крысы. При гипотермии после первоначальной

вазодилатации на 16% в начале охлаждения следовала вазоконстрикция на 10-20%. При моделировании геморрагического шока вазоконстрикция при нормотермии составила 20% и усилилась во время погружения животного в воду до 35% от первоначального состояния сосудов. Тем не менее, функциональное состояние животного при кровопотере и последующем охлаждении незначительно отличалось от нормоволемического состояния организма при гипотермическом воздействии.

Таким образом, проведенная экспериментальная работа показала, что дополнительная гипотермия организма не ухудшает состояние церебральной микроциркуляции при сильной кровопотере у крыс. Геморрагия при последующем сильном охлаждении не приводит к значимо большим нарушениям церебрального кровотока, чем в условиях только гипотермии.

Можно допустить, что в экстремальных условиях для оказания неотложной помощи при геморрагическом шоке нет необходимости сосредотачиваться на согревании организма, поскольку все показатели функционируют на достаточном уровне даже в условиях глубокой гипотермии.

Литература

1. Алябьев Ф.В. Функционально-морфологические изменения сердца при гипотермии / Ф.В. Алябьев, А.М. Парфирьева, Н.П. Чесалов // Сибирский мед. журнал. – 2008. – Вып. 1, №1. – С.68-71.

Alyabyev F, Parfiryeva A, Chesalov N. Functional-morphologic changes of the heart in hypothermia. The Siberian Med. J. 2008. 1(1):68-71.

2. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодных воздействиях. Сообщение 1 / М.И. Бочаров // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. – 2015. – №1. – С.5-15.

Bocharov M.I. Thermoregulation in cold environments. Report I. Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. 2015; 1:5-15.

3. Крупин А.В. Обоснование применения малообъемной инфузионной терапии для оказания неотложной помощи в условиях Арктики / А.В. Крупин, И.А. Шперлинг, И.В. Парамонов // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2017. – № 3. – С. 87-92.

Krupin A., Shperling I., Paramonov I. Substantiation of small-volume infusions for emergency care in the Arctic. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2017; 3:87-92. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-3-87-92

4. Луценко Д.Г. Микрогемодинамика головного мозга крыс после гипотермического воздействия / Д.Г. Луценко // Проблемы криобиологии. – 2008. – Т.18, №1. – С.81-84.

Lutsenko D.G. Rat's brain microhemodynamics after hypothermic effect. Problems of Cryobiology. 2008; 18(1):81-84.

5. Мишук Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия) / Н.Е. Мишук // Медицина неотложных состояний. – 2006. – Т. 4, №5. – С.42-47.

Mischuk N.E. Cold disease (hypothermia). Emergency Medicine. 2006; 4(5):42-47.

6. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор) / О.А. Шевелев, М.В. Петрова, Ш.Х. Саидов [и др.] // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 94-114.

Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh. et al. Neuroprotection mechanisms in cerebral Hypothermia (review). General Reanimatology. 2019. V. 15. № 6. P. 94–114. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.

7. Царев А.В. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой / А.В. Царев // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Вып. 4. – Т. 3 (141). – С. 239-242.

Tsarev A.V. Intraoperative hypothermia and volume of blood loss of patients with politrauma.

Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2017; 141(4Pt3):239-242. DOI: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242

8. Burggraf M, Lendemans S, Waack I, Teloh J, Effenberger-Neidnicht K, Jäger M, Rohrig R. Slow as compared to rapid rewarming after mild hypothermia improves survival in experimental shock. J Surg. Res. 2019; 236:300-310. DOI: 10.1016/j.jss.2018.11.057

9. Crandall C, Rickards C, Johnson B. Impact of environmental stressors on tolerance to hemorrhage in humans. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2019; 316:R88-R100. DOI: 10.1152/ajpregu.00235.2018

10. Eguillor J, Ferrara G, Edul V. et al. Effect of systemic hypothermia on microcirculation in conditions of hemodynamic stability and in hemorrhagic shock. Shock. 2021; 55(5):686-692. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001616.

11. George M, Mulier K, Beilman G. Hypothermia is associated with improved outcomes in a porcine model of hemorrhagic shock. J. Trauma. 2010; 68(3):662-668. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d3cbbc.

12. Gogol R, Hudziak D, Bis J. The role of deep hypothermia in cardiac. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18:7061-7075. DOI: 10.3390/ijerph18137061

13. Gong P, Zhao Sh, Wang J. Mild hypothermia preserves cerebral cortex microcirculation after resuscitation in a rat model of cardiac arrest. Resuscitation. 2015; 97:109-114. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.10.003

14. Jiang S, Zhao Y, Zhao X. Potential role of therapeutic hypothermia in the salvage of traumatic hemorrhagic shock. Critical Care. 2013; 17:318. URL: <http://ccforum.com/content/17/3/318>. DOI: 10.1186/cc12559

15. Kheirbek T, Kochanek A, Alam H. Hypothermia in bleeding trauma: a friend or a foe? Scandinavian J. Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2009; 17:65. URL: <http://www.sjtem.com/content/17/1/65>. DOI: 10.1186/1757-7241-17-65

16. Melnikova N. Cerebral microcirculation during respiratory arrest in deep experimental rat hypothermia. J. Stress Physiol. Biochemistry. 2020. 16(3): 126-131.

17. Murakami T, Yoshida T, Kurokuchi A., et al. Accidental hypothermia treated by hemodialysis in the acute phase: three case reports and a review of the literature. Intern. Med. 2019; 58(18):2743-2748. DOI: 10.2169/internalmedicine.1945-18

18. Nishi K., Takasu A., Shinozaki H., Yamamoto K., Sakamoto T. Hypothermia does not hasten death during uncontrolled hemorrhagic shock presenting as the "triad of death" in rats. Acute Med Surg. 2015; 2(1): 29–34. DOI: 10.1002/ams2.60

19. Romanovsky A. The thermoregulation system and how it works. Handb. Clin. Neurol. 2018; 156:3-43. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00001-1

20. Rosli D, Schnuriger B, Cadinias D, Haltmeier T. The impact of accidental hypothermia on mortality in trauma patients overall and patients with traumatic brain injury specifically: a systematic review and meta-analysis. World J. Surg. 2020; 44(12):4106-4117. DOI: 10.1007/s00268-020-05750-5

21. Truse R, Smyk M, Schulz J, Heringhaus A, Weber APM, Mettler-Altman T, et al. Regional hypothermia improves gastric microcirculatory oxygenation during hemorrhage in dogs. PLoS ONE. 2019; 14(12):e0226146. DOI: 10.1371/journal.pone.0226146

22. Vaagenes P, Gundersen Y, Opstad P. Rapid rewarming after mild hypothermia accentuates the inflammatory response after acute volume controlled haemorrhage in spontaneously breathing rats. Resuscitation. 2003; 58(1):103-12.

23. Wu X, Stezoski J, Safar P, Nozari A, Tisherman S. After spontaneous hypothermia during hemorrhagic shock, continuing mild hypothermia (34 degrees C) improves early but not late survival in rats. 2003; 55(2):308-316. DOI: 10.1097/01.TA.0000079366.23533.1E.

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.06

УДК 575:599.9

О.В. Неупокоева, О.Л. Воронова, Е.П. Федорова,
М.В. Филонова, А.А. Чурин, В.В. Удут

ОЦЕНКА МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ФУРОКУМАРИНОВ ИЗ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК *SONIUM MACULATUM L.*

Изучена генотоксичность стандартизированного по количеству и соотношению фурукумаринов экстракта из клеточной культуры болиголова пятнистого *in vivo* в метафазных пластинках костного мозга мышей линии СВА и соматических клетках *D. melanogaster*. Определено, что применение экстракта клеточной культуры болиголова пятнистого не индуцирует генетических повреждений у мышей линии СВА и *D. melanogaster*, что является одним из объективных критериев безопасности его применения. Полученные результаты определяют возможные перспективы продолжения исследований в плане разработки нового лекарственного препарата растительного происхождения.

Ключевые слова: абберации хромосом, генотоксичность, дрозофилы, рекомбинация, болигомы пятнистый, фурукумарин.

The genotoxicity of an extract from the cell culture of hemlock spotted *in vivo* in metaphase bone marrow plates of CBA mice and somatic cells of *D. melanogaster*, standardized by the amount and ratio of furocoumarins was studied. It was determined that using of the hemlock spotted cell culture extract does not induce genetic damage in CBA and *D. melanogaster* mice, which is one of the objective criteria for its safety. The results obtained determine possible prospects for continuing research in terms of developing a new herbal medicinal product.

Keywords: chromosome aberrations, genotoxicity, Drosophila, recombination, spotted hemlock, furocoumarins.

НЕУПОКОЕВА Оксана Владимировна – к.б.н., м.н.с. НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, <http://orcid.org/0000-0002-5732-0705>, repaov@mail.ru; **ВОРОНОВА Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с. НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ; **ФЕДОРОВА Елена Павловна** – к.м.н., н.с. НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ; <http://orcid.org/0000-0001-6788-964X>; **ФИЛОНОВА Мария Васильевна** – лаборант-исследователь НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, ст. преподаватель НИТГУ, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>, Maria-Caurus7@yandex.ru; **ЧУРИН Алексей Александрович** – д.м.н., зав. отделом НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, проф. НИТГУ, <http://orcid.org/0000-0002-6088-7286>; **УДУТ Владимир Васильевич** – д.м.н., проф., членкор. РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. лаб. НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, проф. НИТГУ, <https://orcid.org/0000-0002-3829-7132>.

Широкий спектр фармакологических эффектов чистых фурукумаринов (ФК) и их комбинаций (антиоксидантный, противовоспалительный, антипролиферативный, гонадотропный и желчегонный эффекты, способность модуляции различных биохимических путей, применение в дерматологии т.д.) привлекает внимание к последним как к потенциально возможным препаратам растительного происхождения [7, 11-14]. При этом их химическое разнообразие, а известно более 50 природных ФК и значительное число их комбинаций, при получении из растительного сырья усложняет поиск целевой эффективности веществ [8, 10]. В этом плане перспективным видится получение стандартизированных по количеству и соотношению фурукумаринов из клеточных культур болиголова пятнистого. Именно по экстракту из клеточных культур болиголова, содержащего фурукумарины (изопимпинеллин – 42,97%, бергаптен – 35,18 и кансатоксин – 15,41%), получены данные о выраженных противотромботических, миело- и гепатопротективных эффектах, что определяет перспективы его использования в условиях химиотерапевтической агрессии [5]. Вместе с тем известно, что в зависимости от химической структуры молекулы ФК, от числа и характера замещающих радикалов в составе соединения, от расположения циклических систем (угловые или линейные – связь фуранового кольца с кумариновым), а также от комбинаций и концентраций ряд ФК обладает генотоксическими эффектами [1, 6, 10, 15]. Однако информация о генотоксичности не носит системного характера, так как результаты исследований, проводимых *in vivo* или *in vitro*, варьируют в зависимости от использованных тест-систем, доз и длительности применения [7, 15]. Изучение генотоксичности соединений, в том числе растительного происхождения, является важнейшим профилактическим мероприятием по выявлению веществ, потенциально опасных для человека и его наследственности [1].

Исходя из этого, целью исследования явилось изучение генотоксичности экстракта из клеток культуры *Conium maculatum* L. *in vivo* в метафазных пластинках костного мозга мышей линии СВА и соматических клетках *D. melanogaster*.

Материал и методы. В исследование включено 40 мышей линии СВА, одного возраста и массы. Животные были разделены на группы: 1-я – самцы (n=5), контроль для однократного

введения; 2-я – самцы (n=5), исследование воздействия максимальной дозы экстракта ФК 150 мг/кг при однократном введении; 3-я – самцы (n=5), исследование терапевтической дозы ФК 30 мг/кг при однократном введении; 4-я и 5-я – самцы и самки (n=5), получавшие экстракт ФК 30 мг/кг курсом 5 дней; 6-я и 7-я – самцы и самки (n=5), контроль для 4-й и 5-й групп; 8-я – позитивный контроль, однократное введение циклофосфана (ЦФ) в дозе 20 мг/кг. ЦФ является классическим мутагеном и применяется в лабораторных исследованиях [3]. На основании данных литературы и предварительно проведенных исследований была подобрана доза для исследования генотоксических свойств экстракта [5]. Контрольным животным в тех же условиях и объеме вводили крахмальную 1%-ную взвесь. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга. Эвтаназию животных производили методом цервикальной дислокации.

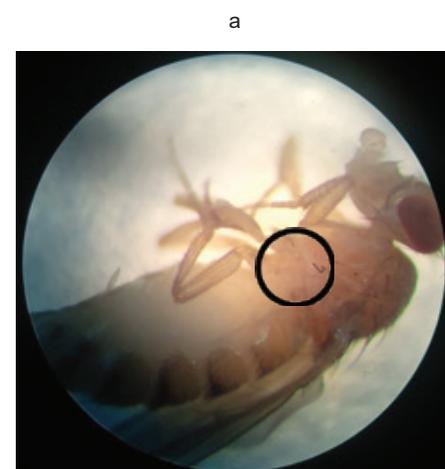
Экстракт получен методом, изложенным в патенте РФ № 2713118 [2]. Качественный и количественный состав содержащихся в экстракте ФК соответствует используемому ранее [5].

Анализ хромосомных aberrаций в метафазах *in vivo* является высокоинформативным и точным [3]. Препараты хромосом костного мозга (КМ) готовили по модифицированному методу Форда, окрашивали азур II-эозином в течение 40 мин. Забор биологического материала осуществляли через 24 ч после последнего введения экстракта. Оценку цитогенетических показателей проводили с помощью микроскопа Микмед 5 и окуляра кратностью 100x. Анализу подвергались по 100 метафазных пластинок КМ от одного животного (на группу 500). Статистический анализ полученных данных проводили программой StatPlus Pro [Build 6.7.1.0]. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (X), ошибку среднего арифметического (m). Уровень значимости критериев задавали равным 1 и 5%. Использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Общепринятым и бюджетным методом тестирования на мутагенность является метод соматической рекомбинации (мозаицизма) у самок дрозофил (SMART-тест) [3]. При этом маркерные рецессивные мутации родителей находятся в гомозиготном состоянии, родители имеют соответствующий фенотип – желтые самки и кудрявые самцы. При скрещивании таких особей

появляется потомство, фенотипически не имеющее признаков рецессивных мутантных генов, так как гены переходят в трансположении usn^+/y^+sn . Самки этого потомства имеют серое тело и крылья, покрытые нормальными волосками и щетинкам. Под влиянием различных веществ, способных нарушать целостность структуры хромосом, гены могут попадать обратно в гомозиготное состояние, что обуславливает фенотипическое изменение формы и цвета щетинок. В зависимости от места, где на хромосоме произошла перестановка, у самок образуются пятна различных типов. Разрыв между геном *sn* и центромерой приводит к возникновению двойного пятна *yellow-singed*. Разрыв между генами *sn* и *y*, а также двойной кроссинговер индуцируют появление одиночных пятен (*y*) и (*sn*) (рисунков, а) [9].

Согласно методике, через 48 ч в питательную среду добавляли исследуемый экстракт ФК в дозе 150 мг/кг. На 10-12 сут просматривали вылупившихся



Фенотипическое проявление мутации «singed» опаленная щетинка - а; нормальные щетинки у *D. Melanogaster*, дикий тип – б

ся самок в стереоскопический микроскоп.

Выбор доз для *D. melanogaster* отличается от выбора доз на млекопитающих. Обоснованием используемой дозы является проведение исследования выживаемости самок первого поколения P₁ (дикий тип) (рисунок, б). Максимальная из использованных доз не должна снижать количество выходящих особей меньше 50 %. [3]. Использовали дозы ФК 50, 100 и 150 мг/кг. В пробирках с дозой 150 мг/кг выживаемость самок составила более 50% по сравнению с контролем, что свидетельствует о возможности тестирования ее в данном эксперименте.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йейтса, которая применяется только для таблиц 2×2. Для 5% уровня значимости критическое значение χ^2 составляет 3,84 [4].

Результаты и обсуждение. У животных 2-й группы, при экспозиции 24 ч, выявлено 1,80±0,73% абберрантных метафаз. Все структурные изменения хромосом составляли одиночные фрагменты и пробелы (гепы). Количество абберраций не менялось по сравнению с аналогичным показателем в контроле (1-я группа). В 3-й группе выявлено 1,00±0,32% клеток с абберрациями хромосом. Структурные нарушения представлены единичными одиночными фрагментами и гепами, что соответствует значениям контроля. В 8-й группе – позитивном контроле – в КМ индуцируется появление метафазных пластинок с абберрантными хромосомами, а доля поврежденных метафаз в 13,4 раза превышает таковую 2-й группы и в 24 раза – 3-й группы. Доля поврежденных метафаз в 8-й группе значимо больше таковой 1-й группы. Количество хромосом с абберрациями в 8-й группе достигло 45,80±3,76%. Генетические нарушения в этой группе состояли из одиночных и парных фрагментов, обменных нарушений хромосом, гепов, содержание которых значительно превышало таковые 1-й, 2-й и 3-й групп.

После курсового введения ФК в КМ самцов (4-й группа) выявлено 2,75±0,63% абберрантных метафаз, у самок (5-я группа) аналогичный показатель составил 2,20±0,37%. Абберрации хромосом были представлены одиночными фрагментами и пробелами, количество которых соответствовало уровню контрольных значений.

Таким образом, однократное и курсовое внутрижелудочное введение экстракта, содержащего фурукума-

рины *Conium maculatum L.* дозах 150 и 30 мг/кг, мышам линии СВА не индуцирует повреждения метафазных пластинок костного мозга, не увеличивает количество абберрантных хромосом и пробелов в них по сравнению с негативным контролем, т.е. не обладает кластогенным действием на хромосомы.

В рамках исследования мутагенных свойств ФК *in vivo* проведено тестирование SMART-тест на *D. melanogaster*. Результат просмотра имаго показал, что экстракт болиголова пятнистого не индуцирует у них появления мутантных пятен, по сравнению с таковыми в контроле. На 1000 просмотренных самок было выявлено 5 особей с опаленной щетинкой «sn» (рисунок), значение χ^2 при этом составило 0,51 (<3,84), что не является статистически значимым изменением. Самок, несущих одиночные пятна «у» и двойные пятна «у sn», не выявлено. Таким образом, ФК в дозе 150 мг/кг не является генотоксичным в данном тесте, не увеличивает количество рекомбинационных и мутационных событий в соматических клетках личинок дрозофилы после воздействия.

В данном исследовании использовали экстракт из смеси фурукумаринов, большая часть из которых представлена изопимпинеллином – 42,97%. Наличие у него в молекуле двух метоксигрупп приводит к утрате фотосенсибилизирующей активности [6]. В литературе связывают повреждение ДНК фурукумаринами с фотосенсибилизирующим действием, так как под действием света образуются ковалентные связи с ДНК, межмолекулярные комплексы и изменяется пространственная структура нуклеиновых кислот, происходит фотоинактивация ферментов, за счет окисления аминокислотных остатков [6, 16]. Преобладание в исследуемом экстракте изопимпинеллина, не обладающего фотосенсибилизирующей активностью, и минимальное содержание двух других соединений, вероятно, привело к отсутствию генотоксического действия. Генотоксические свойства растительных соединений, несомненно, могут зависеть от способа получения растительных веществ, экстракции их компонентов [1]. Исследуемый экстракт получен по оригинальной методике, состав его стандартизирован, что может обеспечить содержание указанных веществ в соответствующем количестве, а значит, и стабильные эффекты от его применения [2].

Заключение. На основании полученных результатов исследования можно сделать вывод о том, что однократное внутрижелудочное введение экстракта, содержащего сумму ФК в дозах 30 и 150 мг/кг, а также курсовое введение ФК самцам и самкам мышей линии СВА в течение 5 дней (30 мг/кг) не влияет на уровень цитогенетических нарушений в метафазных пластинках костного мозга. В тест-системе соматической рекомбинации (мозаицизма) при добавлении в питательную среду ФК в дозе 150 мг/кг не выявлено изменения частоты появления особей, несущих мутантные признаки на теле и голове (щетинки «sn» и пятна «у»). Следовательно, экстракт ФК, полученный из клеточной культуры *Conium maculatum L.*, не вызывает генетических изменений, что является одним из объективных критериев безопасного применения.

Литература

1. Дурнев А.Д. Генотоксикология соединенных растительного происхождения / А.Д. Дурнев, А.С. Лапицкая // Экологическая генетика. 2012; 10(3): 41-52.
2. Патент РФ № 2713118. Способ выделения суммы фурукумаринов из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum L.*) / М.В. Филонова, Ю.С. Федорова, Г.В. Береговых, А.А. Чурин. Изобретения. Полезные модели. 2020; 4: 1-6 с.
3. Filonova M.V., Fedorova Y.U.S., Beregovykh G.V., Churin A.A. RF patent № 2713118. Method for extracting the sum of furcoumarins from cell culture of hemlock patchy (*Conium maculatum L.*). Inventions. Utility models. 2020; 4: 1-6 p.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под общей редакцией А.Н. Миронова. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
5. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one / Under the general editorship of A.N. Mironov; M.: Grif and K, 2012; - 944 p.
6. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica: книга для студентов, аспирантов и преподавателей медицинских колледжей и вузов / Н.В. Трухачева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 379 с.
7. Truhacheva, N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package: a book for students, graduate students and teachers of medical colleges and universities / N.V. Truhacheva, M.: GEOTAR-Media, 2012. - 379.
8. Фармакологическая коррекция нарушений системы гемостаза, вызванных применением цисплатина / Филонова М.В., Федорова Е.П., Чурин А.А. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020; 170 (11): 580-584.
9. Filonova MV, Fedorova EP, Churin AA, Kotlovskaya LY, Solov'ev MA, Udut VV. Pharmacological Correction of Cisplatin-Induced Hemostatic Disorders. Bull Exp Biol Med. 2021;170(5):623-626.[doi:10.1007/s10517-021-05119-1

6. Хаджай Я.И., Кузнецова В. Ф. // Фармацевтический журнал (Украина). 1965. - № 3. С. 66–69.

Khadzhai Ya.I., Kuznetsova VF // Pharmaceutical journal (Ukraine). 1965; 3[^] 66–69.

7. Черняк Д.М. Биологическая активность борщевиков / Д.М. Черняк // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013;(2):70-72.

Chernyak D.M. BIOLOGICAL ACTIVITY OF COW PARSNIP. Pacific Medical Journal. 2013;(2):70-72.

8. Bruni R., Barreca D., Protti M., et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. *Molecules* 2019; 24(11):2163. doi:10.3390/molecules24112163

9. Golic, K.G. Site-specific recombination be-

tween homologous chromosomes in *Drosophila*. *Science*. 1991; 252: 958–961.

10. Hotti H, Rischer H. The killer of Socrates: Coniine and Related Alkaloids in the Plant Kingdom. *Molecules*. 2017; 22(11):1962. doi:10.3390/molecules22111962

11. Kim SM, Lee JH, Sethi G, et al. Bergamottin, a natural furanocoumarin obtained from grapefruit juice induces chemosensitization and apoptosis through the inhibition of STAT3 signaling pathway in tumor cells. *Cancer Lett*. 2014; 354(1):153-163. doi:10.1016/j.canlet.2014.08.002

12. Klenkar J, Molnar M. Natural and synthetic coumarins as potential anticancer agents. *J. Chem. Pharm. Res*. 2015; 7: 1223–1238.

13. Kubrak T, Czop M, Kolodziej P, et al. The Effect of Furanocoumarin Derivatives on Induction

of Apoptosis and Multidrug Resistance in Human Leukemic Cells. *Molecules*. 2019;24(9):1824. Published 2019 May 12. doi:10.3390/molecules24091824

14. Pharmaceutical Substances. Syntheses, Patents, Applications (4th edition), Vol. 1, Thieme, Stuttgart — New York (2001), pp. 280, 346, 530, 1035.

15. Raquet N, Schrenk D. Application of the equivalency factor concept to the phototoxicity and -genotoxicity of furocoumarin mixtures. *Food Chem Toxicol*. 2014; 68:257-266. doi:10.1016/j.fct.2014.03.014

16. Xiao JJ, Zhao WJ, Zhang XT, et al. Bergapten promotes bone marrow stromal cell differentiation into osteoblasts in vitro and in vivo. *Mol Cell Biochem*. 2015;409(1-2):113-122. doi:10.1007/s11010-015-2517-9.

П.И. Кудрина, С.С. Шадрина, С.И. Софронова,
А.Н. Боголепова

РАССТРОЙСТВА ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.07

УДК 616.8-009

Изучены этнические и возрастные особенности расстройств эмоциональной сферы у лиц, страдающих хронической ишемией головного мозга (ХИМ), при этом у многих пациентов имелось сочетание как тревожной, так и депрессивной симптоматики. При утяжелении стадии ХИМ отмечались более выраженные симптомы тревожных расстройств. Эмоциональные расстройства преобладали у представительниц русской национальности пожилого и старческого возраста, менее выражены у эвенов пожилого возраста. Гендерных различий среди них не выявлено.

Ключевые слова: этнос, пожилой и старческий возраст, хроническая ишемия мозга, эмоциональные расстройства.

Ethnic and age-related characteristics of emotional disorders in persons with chronic cerebral ischemia (CCI) were studied. Many patients had a combination of both anxiety and depressive symptoms. With the aggravation of the CCI stage, more pronounced symptoms of anxiety disorders were noted. Emotional disorders prevailed in elderly and senile Russians, less pronounced in elderly Evens. There were no gender differences among them.

Keywords: ethnos, elderly and senile age, chronic cerebral ischemia, emotional disorders.

Введение. В настоящее время депрессии являются одним из наиболее часто регистрируемых психических расстройств. Распространенность депрессий среди людей пожилого и старческого возраста достигает, по различным источникам, от 10 до 30%,

высока частота их развития по сравнению с молодым населением [7-11]. По данным ВОЗ, около 15 % населения в возрасте старше 60 лет страдают психическими или неврологическими расстройствами, депрессией - около 7 % пожилого населения планеты [14]. Особенностью депрессии в позднем возрасте, по некоторым источникам, является рост числа атипичных картин депрессивных состояний [2, 3]. Тревожные расстройства являются одними из самых распространенных психических нарушений, отмечается их возрастание в позднем возрасте [6]. Это связано с прогрессирующим снижением адаптационных возможностей стареющего организма при взаимодействии с физическими и социальными факторами [3, 4]. Изучение этнических особенностей эмоциональных

проявлений в позднем возрасте имеет важное значение в связи с широкой распространенностью цереброваскулярных заболеваний среди них для определения когнитивных возможностей.

Целью исследования явилось изучение этнических и возрастных особенностей расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого и старческого возраста Якутии, страдающих хронической ишемией мозга.

Материалы и методы. Обследовано 522 пациента в возрасте от 60 до 89 лет, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении Гериатрического центра Республиканской больницы №3 г. Якутска при участии врачей неврологов и терапевтов. Согласие на проводимое исследование получено пациентами

КУДРИНА Полина Ивановна – к.м.н., врач-невролог Республиканской больницы №2-ЦЭМП, с.н.с. ЯНЦ КМП, rkudrina@bk.ru; **ШАДРИНА Светлана Семеновна** – к.м.н., с.н.с. НИЛ Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, svetlana.maksimo@mail.ru, ORCID 0000-0003-3099-431X; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, sara2208@mail.ru, ORCID 0000-0003-0010-9850; **БОГОЛЕПОВА Анна Николаевна** – д.м.н., проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ORCID 0000-0002-6327-3546.

или их близкими родственниками согласно протоколу этического комитета Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Средний возраст больных составил $72,7 \pm 7,2$ года, у мужчин – $72,9 \pm 7,2$, у женщин – $72,6 \pm 7,2$ года. Для более детального исследования все пациенты были разделены на 2 возрастные группы: лица пожилого возраста (60-74 лет) и старческого возраста (75-89 лет).

Диагноз хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) соответствовал классификации сосудистых поражений мозга Института неврологии РАМН (1985). Критерием диагностики служило подтвержденное инструментальное поражение сосудов головного мозга с соответствующей клинической картиной стадий ХИМ по классификации Е.В. Шмидта – ХИМ I и ХИМ II.

Критериями исключения явились следующие заболевания:

- злокачественные новообразования или операции по поводу их в анамнезе;
- заболевания кровеносной системы;
- стенокардия IV функционального класса, острый инфаркт миокарда, наличие застойной сердечной недостаточности III и IV функционального класса;
- болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция;
- хроническая почечная недостаточность III стадии и более по М.А. Ратнеру;
- острое воспаление суставного аппарата;
- хронические обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью II-III стадий и хронической легочно-сердечной недостаточностью;
- облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей III-IV стадий.

Такие строгие критерии исключения обоснованы тем, что проявления вышеперечисленных заболеваний изменяют клинику и течение хронической ишемии мозга.

Кроме того, все больные были подразделены на три этнические группы, различающиеся по образу и складу жизни, особенностям питания, характеру основных занятий:

1-ю группу наблюдений составили 174 пациента эвенской национальности (представителей коренных малочисленных народностей Севера), проживающих в арктических районах РС (Я) (в подгруппе ХИМ I – 87, ХИМ II – 87 чел.);

2-я группа – 177 пациентов якутской национальности, проживающих одинаково часто в городской и сельской местности (ХИМ I – 90, ХИМ II – 87);

3-я группа – 171 пациент русской национальности, в основном проживающие в городской среде (ХИМ I – 86, ХИМ II – 85).

Анализ соотношения исследуемых лиц по гендерному признаку представлен в табл. 1. Отмечается преобладание больных женского пола во всех группах, кроме группы якутской принадлежности с ХИМ II, что в какой-то мере может быть объяснено большей средней продолжительностью жизни женщин. По данным Государственного комитета статистики Республики Саха (Якутия), средняя продолжительность жизни у мужчин равна 60,6 года, у женщин – 72,2, разница составляет 11,6 года.

стройств использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), которая состоит из 14 утверждений и содержит 2 подшкалы: I – оценка уровня тревоги, II – оценка уровня депрессии. При интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой шкале: 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 22.0. Для анализа количественных данных вычисляли среднее значение со стандартным отклонением, медиану и межквартильный размах. Качественные признаки представлены в виде частот, содержащих абсолютные значения и относительную долю признака.

Таблица 1

Распределение больных хронической ишемией мозга по гендерной и этнической принадлежности

ХИМ I	Эвены		Якуты		Русские	
	n	%	n	%	n	%
Мужчины	27	31,1	28	31,1	25	29,1
Женщины	60	68,9	62	68,9	61	70,9
	$\chi^2=25,04; p<0,001$		$\chi^2=25,69; p<0,001$		$\chi^2=30,14; p<0,001$	
ХИМ II						
Мужчины	37	42,5	47	54,1	23	27,1
Женщины	50	57,5	40	45,9	62	72,9
	$\chi^2=3,89; p=0,049$		$\chi^2=1,3; p=0,29$		$\chi^2=35,79; p<0,001$	

Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют, что в подгруппе с ХИМ I якутской и русской национальности статистически значимо чаще встречались пожилые лица (60-74 лет), в отличие от эвенов, у которых значимых различий по возрасту не отмечалось. ХИМ II значимо чаще регистрировалась в возрасте 60-74 лет у представителей якутской национальности.

Для оценки эмоциональных рас-

Для анализа сопряженности данных был рассчитан классический критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения средних значений изученных показателей применяли парный тест Манна-Уитни. За яхуровень значимости определяли $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Для анализа выраженности и тяжести эмоциональных расстройств эмоциональной сферы проводилась оценка тре-

Таблица 2

Распределение больных хронической ишемией мозга по возрасту

ХИМ I	Эвены		Якуты		Русские	
	n	%	n	%	n	%
Возраст, лет						
60-74	42	48,3	61	67,8	54	62,8
75-89	45	51,7	29	32,2	32	37,2
	$\chi^2=0,21; p=0,65$		$\chi^2=22,76; p<0,001$		$\chi^2=11,26; p<0,001$	
ХИМ II						
60-74	46	52,9	58	66,7	40	47,1
75-89	41	47,1	29	33,3	45	52,9
	$\chi^2=0,58; p=0,45$		$\chi^2=19,33; p<0,001$		$\chi^2=0,59; p=0,44$	

возможных и депрессивных проявлений. Исследование проводилось согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии отдельно для пожилых и лиц старческого возраста. Анализ расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста представлен в табл. 3. В подгруппе ХИМ I показано, что в пожилом возрасте уровень тревоги по этносу особо не различался, а уровень депрессии у русских был статистически

нальных расстройств в этой подгруппе также был выше у русских ($p=0,005$).

В подгруппе ХИМ II среди лиц старческого возраста уровни депрессии и тревоги также были выше у русских по сравнению с другими этносами ($p=0,002$ и $p=0,004$) и, соответственно, общий балл эмоциональных расстройств значимо был выше у представителей русской национальности ($p=0,007$).

Таблица 3

Эмоциональные расстройства у лиц пожилого возраста

Шкалы	Me (Q ₁ -Q ₃)			
	эвены	якуты	русские	p
ХИМ I				
Депрессия (баллы)	4,0 (3,0-6,0)	4,0 (2,0-5,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,001
Тревога (баллы)	4,0 (2,0-6,0)	3,0 (1,0-5,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,065
Общий балл	8 (8,0-10,0)	7,0 (4,0-9,0)	9,0 (7,75-9,0)	0,009
ХИМ II				
Депрессия (баллы)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,-6,0)	0,001
Тревога (баллы)	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	5,0 (4,0-5,0)	0,028
Общий балл	8 (5,0-10,0)	8,0 (7,0-10,0)	10,0 (8,0-10,5)	0,046

значимо выше, чем у эвенов и якутов ($p=0,001$). Общий балл эмоциональных расстройств был значимо выше у русских по сравнению с другими этносами ($p=0,009$).

У больных с ХИМ II среди лиц в возрасте 60-74 лет уровень депрессии у русских был статистически значимо выше, чем у эвенов и якутов ($p=0,001$) и уровень тревоги – также у русских ($p=0,028$). Таким образом, общий балл эмоциональных расстройств у пожилых был выше у лиц русской национальности ($p=0,046$).

Среди лиц старческого возраста (табл. 4) в подгруппе ХИМ I уровень депрессии был выше у эвенов и русских по сравнению с якутами ($p=0,004$), уровень тревоги был значимо выше у русских по сравнению с эвенами и якутами ($p=0,005$). Общий балл эмоцио-

Сравнивая расстройства эмоциональной сферы в зависимости от гендерной принадлежности, значимых различий между лицами пожилого и старческого возраста нами не получено. Расстройства, сопровождающиеся тревогой, тоской, диссомнией, ипохондрической симптоматикой с появлением тревожной мнительности, фиксацией на преувеличении степени ухудшения самочувствия, не зависели от гендерного признака ($p>0,05$). Хотя, по другим литературным источникам, тревога и депрессия встречались наиболее часто у пожилых женщин по сравнению с мужчинами того же возраста [1,12,13].

Согласно нашим наблюдениям, распространенность тревожно-депрессивных расстройств по-разному зависит от стадии ХИМ. Так, уровень тре-

воги нарастает с утяжелением стадии ХИМ ($\chi^2=21,428$, $p=0,044$), тогда как на частоту депрессии стадия ХИМ не влияет ($\chi^2=8,019$, $p=0,888$).

При неврологическом осмотре в подгруппе ХИМ I были выявлены общие проявления клинических расстройств: такие вегетативные симптомы, как потливость, беспричинные перепады АД, кардиалгии; астенические проявления в виде повышенной утомляемости и общей слабости, раздражительности, снижения настроения, расстройства сна в виде трудностей с засыпанием, многократных пробуждений, беспокойного сна и раннего утреннего пробуждения. В подгруппе ХИМ II, в отличие от пациентов подгруппы ХИМ I, наблюдались более выраженные тревожные расстройства в виде преобладания пассивного поведения, тревожной мнительности и склонности к тревожным опасениям, расстройствам ипохондрического характера.

Кроме того, на выраженность эмоциональных расстройств влияют следующие объективные неврологические симптомы: шаткость походки ($\chi^2=38,624$, $p=0,002$ у якутов; $\chi^2=27,236$, $p=0,040$ у русских), нарушение речи ($\chi^2=26,816$, $p=0,045$ у русских). Более детальный анализ по шкалам выявляет связь между тревогой и нарушением сна ($\chi^2=20,963$, $p=0,048$ у русских), между депрессией и неустойчивостью при ходьбе ($\chi^2=24,395$, $p=0,041$ у якутов). На развитие эмоциональных расстройств влияют экстрапирамидный синдром ($\chi^2=30,682$, $p=0,022$ у русских), рефлекс орального автоматизма ($\chi^2=28,293$, $p=0,042$ у русских), чувствительные расстройства ($\chi^2=42,215$, $p=0,001$ у якутов).

Из литературных источников известно, что эмоциональные расстройства, в частности депрессия и тревога, существенно снижают «комплаентность» и влияют на клинический прогноз многих соматических заболеваний позднего возраста [1, 5]. В нашем исследовании расстройства эмоционального фона были тесно связаны с неврологическими симптомами и синдромами, спектр этой связи вариабелен в зависимости от этнической принадлежности.

Заключение. Таким образом, выявлены этнические и возрастные особенности расстройств эмоциональной сферы у лиц, страдающих хронической ишемией головного мозга, при этом у многих пациентов имелось сочетание как тревожной, так и депрессивной симптоматики. При утяжелении

Таблица 4

Эмоциональные расстройства у лиц старческого возраста

Шкалы	Me (Q ₁ -Q ₃)			
	эвены	якуты	русские	p
ХИМ I				
Депрессия (баллы)	5,0 (3,0-7,0)	4,0 (3,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,004
Тревога (баллы)	3,0 (1,0-5,50)	4,0 (2,50-4,50)	5,0 (4,0-7,0)	0,005
Общий балл	8 (7,0-10,0)	8,0 (7,0-10,0)	10,0 (9,0-10,0)	0,005
ХИМ II				
Депрессия (баллы)	3,0 (3,0-5,0)	4,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,-6,0)	0,002
Тревога (баллы)	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	5,0 (4,0-5,0)	0,004
Общий балл	6 (5,0-10,0)	8,0 (7,0-10,0)	10,0 (8,0-10,5)	0,007

стадии хронической ишемии головного мозга отмечались более выраженные симптомы тревожных расстройств. Эмоциональные расстройства, такие как изменение эмоционального фона, раздражительность, быстрая утомляемость, нарушения сна, чаще выявлялись у представителей русской национальности как пожилого, так и старческого возраста. В меньшей степени частота названных эмоциональных симптомов выявлена у эвенов пожилого возраста, связанная с большей адаптированностью к условиям проживания на Севере.

Проведенное нами исследование подтвердило высокую распространенность тревожно-депрессивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих хронической ишемией мозга. Это позволяет сделать заключение о необходимости включения в алгоритм неврологического обследования шкалы эмоциональных расстройств, позволяющей значительно увеличить выявление тревожно-депрессивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста с хронической ишемией мозга, так как зачастую в первичном звене здравоохранения и пансионатах с круглосу-

точным пребыванием лиц преклонного возраста часто упускаются стертые формы психических отклонений.

Литература

1. Васильева А.В. Проблемы женского психического здоровья – междисциплинарный ракурс / А.В. Васильева // ПМЖ. Медицинское обозрение. - 2018. - Т. 10. - С. 51-56.

Vasilyeva A.V. Problems of women's mental health as an interdisciplinary perspective. RMJ. Medical review. – 2018. - №10. – P.51-56

2. Ермолаева М.В. Практическая психология старости / М.В. Ермолаева. - М.: ЭКСМО-Пресс, 2002.

Ermolaeva MV. Practical psychology of senile age. M: EKSMO-Press, 2002

3. Семке В.Я. Основы пограничной геронтопсихиатрии / В.Я. Семке, Б.Д. Цыбанков, С. С. Одарченко. – М.: Медицина, 2006. - 526 с.

Semke V.Ya. Fundamentals of borderline gerontopsychiatry / V.Ya. Semke, B.D. Tsyganov, S. S. Odarchenko. - M.: Medicine, 2006. - 526 p.

4. Сидоров П.И. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, И.А. Новикова; под ред. акад. РАМН П.И. Сидорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.

Sidorov P.I. Psychosomatic medicine: A Guide for doctors / P.I. Sidorov, A.G. Solovyov, I.A. Novikova; ed. acad. RAMS P.I. Sidorov. - M.: MEDpress-inform, 2006. - 568 p.

5. Beraia M., Diasamidze I., Berulava D. Haemo and liquor circulation disorders in brain pos-

terior developmental anomaly. Georgian J Radiol 2001;1:7-13.

6. Blay S., Marinho V. Anxiety disorders in old age. Current Opinion in Psychiatry. 2012;25(6):462-467. DOI:10.1097/YCO.0b013e3283578cdd

7. Blazer D. Depression in late life: review and commentary. J. Gerontology. 2003; 3: 249–265. https://doi.org/10.1007/978-3-662-40455-3_6.

8. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. Am J Psychiatr 2000; 157(1): 115-118. DOI: 10.1176/ajp.157.1.115

9. Kessler R, Bromet E. The Epidemiology of Depression Across Cultures. Ann. Rev. Public Health. 2013;34(1):119–138. doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.

10. Kleisiaris C, Maniou M, Papatheanasiou I, Sfiniadaki A, Collaku E, Koutsoumpa C, et al. The prevalence of depressive symptoms in an elderly population and their relation to life situations in home care. Health Science J. 2013;7(4):417–423.

11. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: A review. JAMA. 2017; 20: 2114–2122. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.57062>.

12. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. Lancet Psychiatry. 2017; 4(1):8–9.

13. Siqueira-Campos V.M., Da Luz R.A., de Deus J.M., Martinez E.Z., Conde D.M. Anxiety and depression in women with and without chronic pelvic pain: prevalence and associated factors // J. Pain Res. 2019. Vol. 12. P. 1223-1233

14. World Health Organization. Mental health and older adults. 2013.



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас, П.Н. Захарова
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ВЛИЯНИЕ СРОКОВ НАЧАЛА НА СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.08

УДК 61.618.3-06

Представлены результаты сравнительного анализа влияния сроков начала гипотензивной терапии на состояние органов-мишеней (миокарда левого желудочка (ЛЖ), почек) у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) и с развитием на ее фоне преэклампсии (ПЭ).

Ранняя гипотензивная терапия позволяет реализовать протективное влияние на органы-мишени беременных с ХАГ (адаптивное ремоделирование миокарда ЛЖ, почечный эндотелий (МАУ) и пуриновый обмен (синтез мочевой кислоты)). Отсроченная гипотензивная терапия (после 15-й-20-й недели беременности) способствует доминированию дезадаптивных механизмов регуляции активности сердечно-сосудистой системы. Этим беременных отличает прогрессирование морфофункциональных изменений миокарда ЛЖ (концентрической гипертрофии и диастолической дисфункции), в наибольшей степени при развитии ПЭ. Наибольшая частота нарушений суточного ритма артериального давления (типы «нон-диппер» и «найт-пикер») и метаболических сдвигов (гиперурикемия, МАУ) выявлена у беременных с развитием ПЭ.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия, диастолическая дисфункция, концентрическая гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, гиперурикемия.

The results of a comparative analysis of the effect of the timing of the start of antihypertensive therapy on the state of target organs (left ventricular (LV) myocardium, kidneys) in pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH) and with the development of preeclampsia (PE) on its background are presented.

Early antihypertensive therapy makes it possible to implement a protective effect on the target organs of pregnant women with CAH (adaptive remodeling of the LV myocardium, renal endothelium (MAU) and purine metabolism (synthesis of uric acid)). Delayed hypotensive therapy (after 15-20 weeks of pregnancy) contributes to the dominance of maladaptive mechanisms of regulating the activity of the cardiovascular system. These pregnant women are distinguished by the progression of morphofunctional changes in the LV myocardium (concentric hypertrophy and diastolic dysfunction), to the greatest extent with the development of PE. The highest frequency of disturbances in the circadian rhythm of blood pressure (non-dipper and night-picker types) and metabolic changes (hyperuricemia, MAU) was revealed in pregnant women with the development of PE.

Keywords: chronic arterial hypertension (CAH), preeclampsia (PE), diastolic dysfunction (DD), left ventricular concentric hypertrophy, microalbuminuria (MAU), hyperuricemia.

Введение. Ведение беременных с гипертензивными расстройствами представляет сложности: часто отсроченное назначение препаратов, низкая эффективность лечения определяют потребность в их смене и подборе комбинации [10,19]. Отказ пациенток от гипотензивной терапии сопряжен с боязнью побочных эффектов и осложнений, риском нежелательных влияний на плод и новорожденного за счет проникновения через плаценту [2,3].

Современные рекомендации лечения артериальной гипертензии (АГ) беременных включают препараты α -адреномиметиков (метилдопа), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин), β -адреноблокаторов (лабеталол) [4,7,10,18]. Сложности в достижении рекомендуемых целевых значений АД ниже 160/110 мм рт.ст. сопряжены с риском нарушений маточно-плацентарного кровотока и задержки роста плода при агрессивной гипотензивной терапии [1,4,7,10,18].

Дискутабельными аспектами проблемы лечения гипертензивных расстройств при беременности являются сроки начала терапии и мониторинг ее эффективности. Недостаточная осведомленность врачей о критериях ранней диагностики может привести к несвоевременному началу лечения и недостаточному контролю состояния [2].

Прогноз течения АГ при беременности, выбор оптимальной лечебной и акушерской тактики подразделяют оценку как степени заболевания (умеренная и тяжелая), так и состояния органов-мишеней (особенностей структуры и функции миокарда левого желудочка и почек).

Ремоделирование миокарда ЛЖ у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) связывают с изменением на фоне возросшей гемодинамической нагрузки размеров и структуры органа на молекулярно-клеточном уровне [8]. Морфологические корреляты ремоделирования ЛЖ беременных с ХАГ считают реактивными, либо прогрессирующими с риском развития гипертрофии миокарда. Исследований вариативности фенотипов миокарда ЛЖ у беременных с ХАГ в зависимости от терапии практически не представлено.

Микроальбуминурию (МАУ) полагают маркером дисфункции почечного эндотелия и ухудшения функции почек при ХАГ [2,6,22]. Вероятность развития преэклампсии (ПЭ) и осложнений беременности при МАУ у женщин с ХАГ считают повышенной, наряду с сообщениями о высокой чувствительности и низкой положительной значимости в прогнозировании ПЭ (88,9% и 22,2% соответственно) [13].

Активно дискутируется роль гиперурикемии (ГУ) как маркера гестационных осложнений и ПЭ, особенно при повышении мочевой кислоты (МК) с первого триместра беременности [17]. Связь повышенного уровня МК с ПЭ считают более сильной на фоне гестационной гипертензии [9].

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна – к.м.н., докторант Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет Дружбы народов», gsbhms69@gmail.com; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Медицинский центр женского здоровья, Москва; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института «Северо-Восточный федеральный ун-т им. М.К. Аммосова»; **ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна** – ординатор кафедры Медицинского института «СВФУ им. М.К. Аммосова».

Повышение мочевой кислоты предполагают рассматривать как кофактор воспаления трофобласта и плаценты, способствующий задержке роста плода (ЗРП) [22] и преждевременным родам (ПР) при ПЭ [12].

Цель исследования – оценить влияние сроков начала гипотензивной терапии на состояние органов-мишеней (миокарда ЛЖ, почек) у беременных с ХАГ и с развитием на ее фоне ПЭ.

Материалы и методы исследования. Контингент исследования составили 376 беременных: 134 с ХАГ и 242 – развитием на ее фоне ПЭ. В зависимости от сроков назначения/начала приема гипотензивных средств выделены группы с ранней терапией и отсроченной (после 15–20 нед): при ХАГ – n=58 и 76 соответственно, развитии ПЭ – n=114 и 128 соответственно.

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность, наличие подтвержденной до беременности специалистами ХАГ, информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях.

Диагноз ХАГ выставляли на основании национальных и зарубежных рекомендаций при повышении систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.

Методы исследования: офисное измерение АД, суточное мониторирование (СМАД) прибором фирмы «Shiller» в амбулаторных условиях на 10–11-й, 21–22-й и 32–33-й неделе беременности в стандартном режиме с интервалами в дневные часы 15 мин, в ночное время – 30 мин. Измеряли АД: систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее динамическое (среднее артериальное) (АДср).

На основании степени ночного снижения АД или суточного индекса (СИ) определяли тип суточной кривой: «диппер» – пациентки с СИ=10-20%, характеризующим нормальное снижение АД ночью, «нон-диппер» – с недостаточным СИ (<10%), «овер-диппер» – с чрезмерным падением давления ночью (СИ>20%), «найт-пикер» – с отрицательным значением СИ за счет превышения АД в ночное время дневных показателей.

Содержание МК в сыворотке крови оценивали на 6-8-й и 16-17-й нед. беременности (норма – 120–450 мкмоль/л), МАУ определяли при исследовании общего анализа мочи.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивали основные параметры миокарда ЛЖ и типы его геометрии. Для градации рассчитывали относитель-

ную толщину миокарда ЛЖ по формуле: $ОТСЛЖ = ТМЖП + ТЗСЛЖ / КДР$, где ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечно-диастолический размер. Критерии определения типа геометрии ЛЖ: нормальная – индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) в пределах нормы, $ОТС < 0,45$, концентрическое ремоделирование – ИММЛЖ в пределах нормы, $ОТС \geq 0,45$; концентрическая гипертрофия – ИММЛЖ больше нормы, $ОТС \geq 0,45$, эксцентрическая гипертрофия – ИММЛЖ больше нормы, $ОТС < 0,45$. Критерии гипертрофии ЛЖ: ИММЛЖ > 110 г/м².

Анализ диастолической функции (ДФ) ЛЖ проводили методом тканевой миокардиальной доплеровской визуализации.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19. Проверку выборки на соответствие нормальному распределению выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 , с числом наблюдений менее пяти – с использованием точного двустороннего теста Фишера. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследование результатов суточного мониторирования АД показало преобладание типа «диппер» при ранней терапии гипертензивных расстройств

у беременных, чем при отсроченной: практически в полтора раза чаще при ХАГ, в два раза – при развитии ПЭ ($p=0,00$) (таблица).

«Аномальный» суточный профиль АД выявляли чаще в отсутствие ранней терапии гипертензивных расстройств: у половины беременных с ХАГ и у большинства – с развитием ПЭ. Встречаемость типов беременных «нон-диппер», «овер-диппер», «найт-пикер» при ранней гипотензивной терапии и профилактике плацентарной недостаточности выявлена достоверно реже в группе с развитием ПЭ – в полтора раза ($p=0,00$).

У беременных с ХАГ раннее назначение гипотензивных препаратов определяло несколько больший показатель типа суточной кривой «диппер», однако межгрупповых отличий с отсроченной терапией не было.

Влияние отсроченной гипотензивной терапии реализовалось в нарушениях циркадных ритмов АД (с преобладанием типов «нон-диппер» и «найт-пикер»), выраженных высоким и средним дневным, ночным и суточным показателями САД и ДАД у беременных с ПЭ на фоне ХАГ. Вероятность ПЭ при ДАДср 75 мм рт. ст. и более и АДср 90 мм рт. ст. и более в 13-20 нед беременности подтверждают другие исследователи [14].

Эффективность ранней гипотензивной терапии доказывает преобладание у беременных с ХАГ и развитием ПЭ типа «диппер», указывающего на снижение среднесуточных показателей АД.

Медикаментозная терапия гипертензивных расстройств с ранних сроков беременности сокращала частоту

Суточный профиль АД беременных в зависимости от сроков начала гипотензивной терапии

Группа			N, чел.	2-й триместр		3-й триместр	
				дипперы	другие варианты	дипперы	другие варианты
Хроническая артериальная гипертензия	Ранняя терапия	абс.	58	38	20	36	22
		%		65,5	34,5	62,1	37,9
	Отсроченная терапия	абс.	76	37	39	41	35
		%		48,7	51,3	53,9	46,1
Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии	Ранняя терапия	абс.	114	68	46	52	63
		%		59,6	40,4	45,6	55,3
	Отсроченная терапия	абс.	128	34	94	50	83
		%		26,6	73,4	39,1	64,8
				$P_{2-4}=0,002$ $P_{3-4}=0,00$	$P_{2-4}=0,002$ $P_{3-4}=0,00$		$P_{2-4}=0,01$

нарушений релаксационной функции ЛЖ в сравнении с отсроченной терапией (20,9% против 35,6% в среднем) ($p=0,01$) (рис. 1, а).

Отсроченная гипотензивная терапия влияла на большую частоту нарушений ДФ ЛЖ у беременных с развитием ПЭ – в полтора раза ($p=0,01$). Тенденция преобладания нормальной релаксационной функции ЛЖ имела место при ранней терапии гипотензивных расстройств беременных (79,1% против 64,4%).

Раннее назначение гипотензивных препаратов сокращало частоту нарушений релаксации ЛЖ в диастолу при ХАГ в два раза ($p=0,004$), при развитии на ее фоне ПЭ – в три раза ($p=0,00$) (рис. 1, б).

Ранняя терапия определяла меньшую частоту диастолической дисфункции (ДД) в выборке всех беременных с гипотензивными расстройствами – 22,6%, втрое реже, чем с сохранной способностью миокарда ЛЖ к релаксации (78,2%). Пусковыми факторами развития ДД считают совокупность гормональных, нейрогуморальных и метаболических процессов, лежащих в основе дезадаптивного ремоделирования миокарда с последующей гипертрофией кардиомиоцитов [8]. Ранний прием гипотензивных препаратов способствует улучшению условий релаксации ЛЖ за счет снижения процессов гипертрофии и структурной дезорганизации кардиомиоцитов. Отсроченное назначение гипотензивных препаратов при ХАГ сопровождалось нарастанием жесткости ЛЖ и снижением его способности к расслаблению. Повышение диастолической жесткости и изменение опорно-трофического остова в условиях метаболических нарушений составляло основу ДД у беременных с развитием ПЭ при несвоевременной гипотензивной терапии.

Результаты анализа коррелятивности типов геометрии ЛЖ с МАУ беременных с гипотензивными расстройствами при различных сроках начала гипотензивной терапии представлены на рис. 2, а.

Наибольшее количество беременных с МАУ определяли в группе с отсроченным приемом гипотензивных препаратов, при концентрической гипертрофии ЛЖ – практически в пять раз чаще, чем при ремоделировании ($p=0,00$). Ранняя гипотензивная терапия приводила к меньшей частоте МАУ беременных, чаще выявляемой при гипертрофии ЛЖ по концентрическому типу.

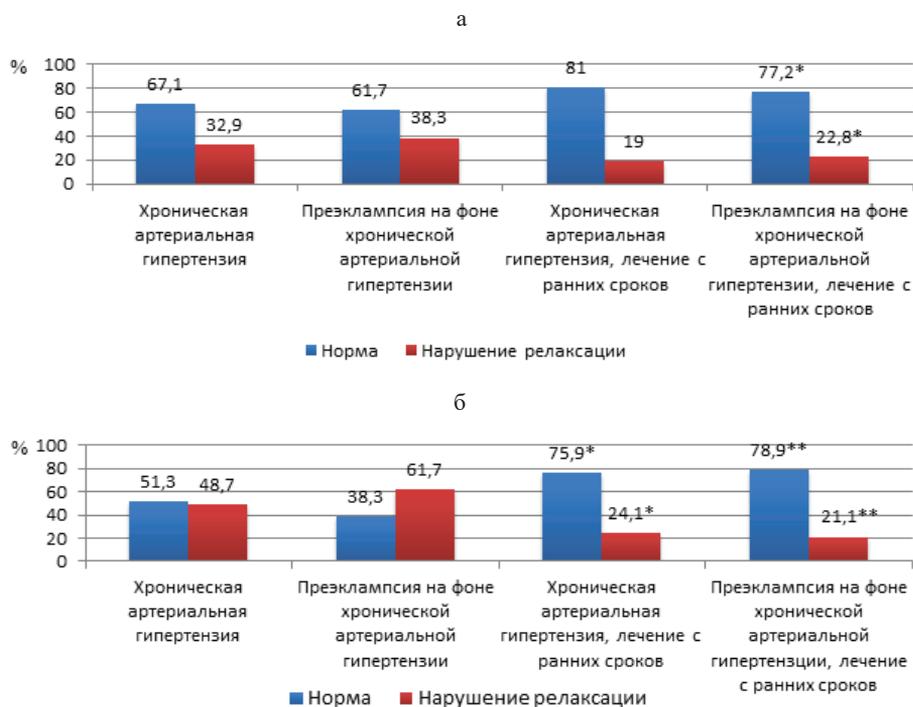


Рис. 1. Особенности диастолической функции ЛЖ (а – во втором, б – в третьем триместре) в зависимости от сроков терапии ХАГ: ($p<0,05$) – статистически значимые отличия от одноименных групп без лечения у беременных * с ХАГ, ** с ПЭ на фоне ХАГ

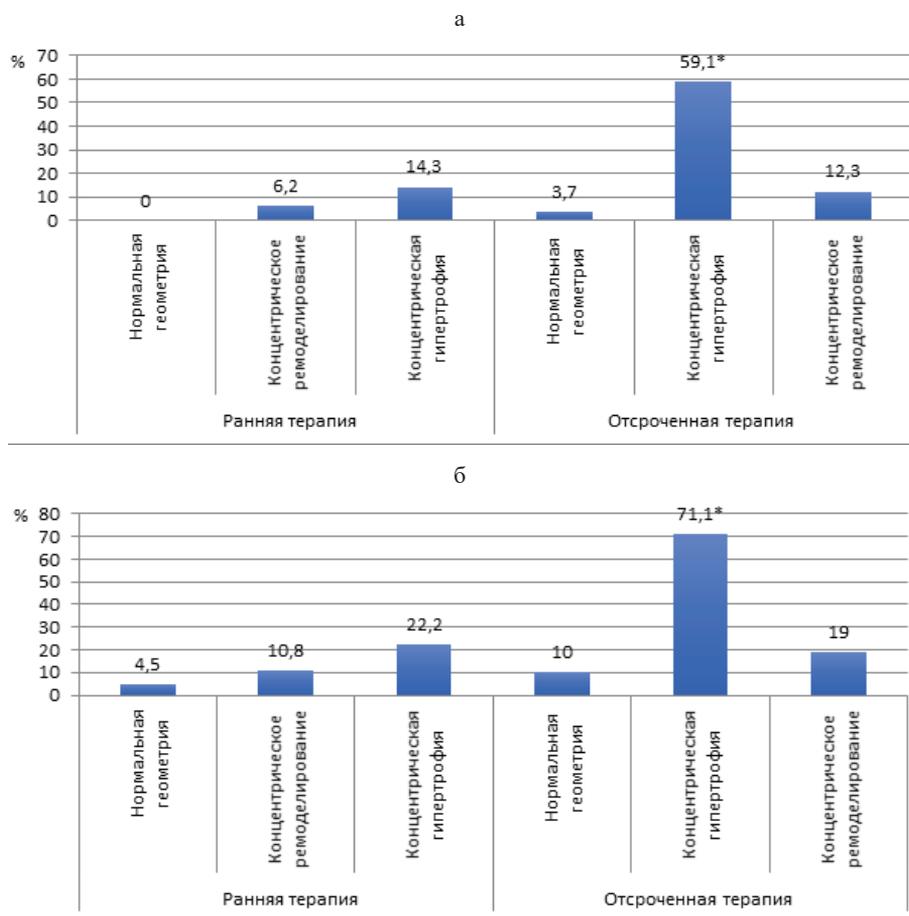


Рис. 2. Частота МАУ в зависимости от типа геометрии ЛЖ: а – во втором, б – в третьем триместре. ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы от типа геометрии: * концентрическая гипертрофия левого желудочка в группе с ранней терапией

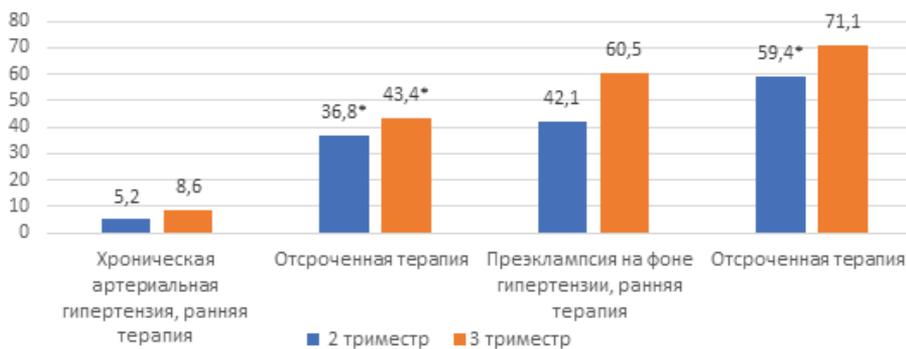


Рис. 3. Частота гиперурикемии в зависимости от сроков начала гипотензивной терапии во втором-третьем триместрах. ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от групп с ранней гипотензивной терапией при ХАГ, ** с ПЭ на фоне ХАГ

Наибольшая частота МАУ выявлена в группе беременных с концентрической гипертрофией ЛЖ – практически в три раза при отсроченной гипотензивной терапии в сравнении с ранней ($p = 0,0005$) (рис. 2, б).

Беременных с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием отличала меньшая частота МАУ при ранней гипотензивной терапии, однако в сравнении с отсроченной статистически значимых отличий выявлено не было.

Эффективность ранней гипотензивной терапии проявлялась преобладанием адаптивных механизмов ремоделирования ЛЖ и низкой частотой МАУ у беременных с ХАГ. Отсроченное назначение гипотензивных препаратов приводило к выраженным структурно-функциональным нарушениям органов-мишеней – гипертрофии ЛЖ по концентрическому типу и повреждению почечного эпителия.

ГУ в выборке беременных с ХАГ отмечали чаще при отсроченной терапии хронических подъемов АД, чем при ранней, как во втором, так и третьем триместрах ($p = 0,00$) (рис. 3).

В выборке с ранней гипотензивной терапией повышенное содержание мочевой кислоты определяли у небольшого количества всех беременных с ХАГ (6,9% в среднем) – у 42,1% с развитием ПЭ во втором триместре и у 60,5% – в третьем. Повышенное содержание МК у беременных с развитием ПЭ при отсроченной терапии достоверно чаще, чем при ранней, выявляли во втором триместре ($p = 0,009$).

Полученные нами данные позволяют оспаривать мнение о нецелесообразности рутинного тестирования на ГУ [20]. Установлена прогностическая значимость повышенных значений МК как предиктора ПЭ, предваряющего морфофункциональную перестройку

миокарда ЛЖ у беременных с ХАГ. Полученные нами результаты не противоречат данным, что уровень $МК \geq 357$ мкмоль/л связан с протеинурией и повышением ДАД [11].

Возрастание ГУ у беременных с ХАГ одновременно с МАУ соответствовало данным о снижении почечной экскреции на фоне повреждения паренхимы [5,21].

Результаты проведенного комплексного обследования беременных с ХАГ позволяют отметить изменения миокарда ЛЖ и нарушение ДФ как маркеры дезадаптивного кардиального ремоделирования [15,16], наиболее выраженные в отсутствие ранней гипотензивной терапии.

Заключение. Наши данные показывают важную роль отсроченной гипотензивной терапии в развитии дезадаптивной реактивности сердечно-сосудистой системы с преобладанием гипертрофии ЛЖ по концентрическому типу, нарушением циркадных ритмов АД (преобладание «нон-дипперов» и «найт-пикеров») и метаболических сдвигов (гиперурикемия, МАУ). Протективное влияние ранней терапии ХАГ определяет адаптивный характер ремоделирования сердца и метаболических сдвигов, обусловленных эндотелиальной дисфункцией почек (МАУ) и умеренным нарушением пуринового обмена (мочевая кислота).

Литература

1. Клинический протокол. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных / ОН. Ткачева, ЕМ. Шифман, НК. Рунихина [и др.] // Акушерство и гинекология. -2012. Прил. 4 (2): - С. 10-14.
Ткачева ОН, Шифман ЕМ, Рунихина НК et al. Clinical protocol. Diagnosis and treatment of hypertension in pregnant women. *Obstetrics and gynaecology*. -2012. Appl. 4 (2). - P. 19-14
2. Оганов Р.Г. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России: лечебная тактика (рез-

ты многоцентр. эпидемиологич. исслед. «ДИАЛОГ II») / Р.Г. Оганов, О.Н. Ткачева // Там же. -2010; 6: 30-37.

Oganov RG, Tkacheva ON. Therapeutic and diagnostic tactics of managing pregnant women with arterial hypertension in Russia: therapeutic tactics (results of the multicenter epidemiological study "DIALOG II") // *ibid.* - 2010; 6: 30-37.

3. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J. Pregnancy*. 2012; 5 (3): 534–538. doi: 10.1155/2012/105918

4. ACOG practice bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e1-e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018.

5. Chescheir NC. Serum Uric Acid Measurement in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):636-638. doi: 10.1097/AOG.0000000000003408.

6. Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. / In: MD Lindheimer, FG Cunningham, JM Roberts, editors. / Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. 3rd edition. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2009; 301–340.

7. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:416-41. doi:10.1016/s1701-2163(15)30588-0.

8. Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, Lip GY, et al. Echocardiographic Structure and Function in Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004888.

9. Laughon SK, Catov J, Powers RW, et al. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011; 24(4): 489–495. doi: 10.1038/ajh.2010.262.

10. Butalia S, Audibert F, Cote AM, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):526-31. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.021.

11. Kumar N, Singh AK, Maini B. Impact of maternal serum uric acid on perinatal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: A prospective study. *Pregnancy Hypertens*. 2017;10:220-225. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.002.

12. Asgharnia M, Mirblouk F, Kazemi S, et al. /Maternal serum uric acid level and maternal and neonatal complications in preeclamptic women: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2017;15(9):583-588.

13. Jayaballa M, Sood S, Alahakoon I, et al. / Microalbuminuria is a predictor of adverse pregnancy outcomes including preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2015;5(4):303-7. doi: 10.1016/j.preghy.2015.08.001.

14. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102:1585–1594. doi: 10.3945/ajcn.114.103366.

15. Santos M, Shah AM. Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(5): 428. doi: 10.1007/s11906-014-0428-x.

16. Seely W, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365(5):439–446. doi: 10.1056/NEJMcp0804872.

17. Chen Q, Lau S, Tong M, et al. / Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *Hum Hypertens*. 2016;30(2):136-40. doi: 10.1038/jhh.2015.47.

18. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97-104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001.

19. Brown MA, Magee LA, Kenny LC et al. *Pregnancy Hypertens.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for interna-

tional practice 2018;13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004.

20. Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, Naicker T. The Role of Uric Acid in Preeclampsia: Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia? *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(9):80. doi: 10.1007/s11906-018-0878-7.

21. Kang DH, Finch J, Nakagawa T, et al. Uric

acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertension* 2004;22:229–35. doi: 10.1097/00004872-200402000-00001.

22. Wahab MA, Saad MM, Baraka KA. Microalbuminuria is a late event in patients with hypertension: Do we need a lower threshold? *J Saudi Heart Assoc.* 2017;29(1):30-36. doi: 10.1016/j.jsha.2015.12.003.

М.И. Музыкин, А.К. Иорданишвили, Е.Н. Жарова,
О.Е. Гурская, К.Б. Абрамов, И.Д. Ушницкий

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ НА ИСКУССТВЕННЫХ ОПОРАХ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.09

УДК 616.716.4-005.273-07

Исследовались особенности формирования жевательного рефлекса у людей с отсутствием зубов после стоматологической реабилитации ортопедическими конструкциями на дентальных и/или скуловых имплантатах.

Выявлено, что лечение полной утраты зубов на одной или обеих челюстях с помощью дентальных и скуловых имплантатов, по данным ЭМГ в период наблюдения более 2 лет после установки постоянных ортопедических конструкций, не приводит к нарушению протекания нейрофизиологических процессов жевательно-речевого аппарата и способствует полной адаптации пациента к восстановленным окклюзионным взаимоотношениям, хотя и характеризуется некоторым повышением тонуса покоя и сжатия жевательной мышцы, по данным мионометрии, и силы сжатия зубных рядов, по данным гнатодинамометрии.

Ключевые слова: остео-мышечный рефлекс, остеоперцепция, физиология жевательного аппарата, жевательная мускулатура, дентальная имплантация, стоматологическая реабилитация, протезирование на дентальных имплантатах.

The features of the formation of the chewing reflex in people with missing teeth after dental rehabilitation with orthopedic structures on dental and / or zygomatic implants were studied. As a result of the work carried out, it was noted that the treatment of complete loss of teeth in one or both jaws with the help of dental and zygomatic implants according to EMG data during the observation period of more than 2 years after the installation of permanent orthopedic structures does not lead to disruption of the neuro-physiological processes of the masticatory-speech apparatus and contributes to the patient's complete adaptation to the restored occlusal relationship, although it is characterized by a slight increase in the resting tone and contraction of the masticatory muscle according to myotonometry data and the force of compression of the dentition according to gnathodynamometry data.

Keywords: osteomuscular reflex, osteoperception, physiology of the masticatory apparatus, chewing muscles, dental implantation, dental rehabilitation, prosthetics on dental implants.

Введение. Аfferентная импульсация в области установленного (остеоинтегрированного) дентального имплантата исходит от рецепторов костной ткани челюсти, в которую имплантат интегрирован [4,16]. Учитывая особенности и принцип феномена остеоинтеграции можно предположить, что рецепторный аппарат костной ткани на поверхности имплантата полностью соответствует рецепторному аппарату в толще костной ткани челюстей, благодаря чему реализуются принципы механотрансдукции [1,3,10,18].

В соответствии с учением о жевательных звеньях и их функциональных единицах механизм распределения давления на зубы в естественных физиологических условиях, а также генерация частоты жевательных движений и их амплитуды в норме зависит от характера принимаемой пищи и других функциональных показателей (мышеч-

ной силы, вида смыкания челюстей и т.д.) [2,5,7,10], а также регулируется посредством рецепторного аппарата периодонта [8,14].

Нейрофизиологические процессы в области дентальных и скуловых имплантатов и фиксированных на них ортопедических конструкций на сегодняшний момент не нашли широкого освещения в современной отечественной и зарубежной литературе, хотя и характеризуются своей специфичностью [2,13,15,17], особенно при использовании полных зубозамещающих конструкций на обеих челюстях [11].

Цель исследования – изучить особенности формирования жевательного рефлекса у пациентов с частичным или полным отсутствием зубов после стоматологической реабилитации ортопедическими конструкциями на дентальных и/или скуловых имплантатах.

МУЗЫКИН Максим Игоревич – к.м.н., препод. Военно-медицинской академии, Muzikinm@gmail.com, SPIN – 7169-1489; ORCID: 0000-0003-1941-7909; **ИОРДАНИШВИЛИ Андрей Константинович** – д.м.н., уч. секретарь МАНЕБ, проф. ВМА, SPIN - 6752-6698, ORCID: 0000-0003-0052-3277; **ЖАРОВА Елена Николаевна** – д.м.н., зав. отделением РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России, SPIN – 6765 – 1660, ORCID 0000-0002-4060-850X; **ГУРСКАЯ Олеся Евгеньевна** – д.м.н., доцент ВМА, SPIN – 2361 – 9502; **АБРАМОВ Константин Борисович** – к.м.н., зам. гл. врача ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России, SPIN – 5615 – 4624, ORCID 0000-0002-1290-3659; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

Материалы и методы исследования. Изучение особенностей формирования жевательного рефлекса после завершения стоматологической реабилитации у людей с полным отсутствием зубов на одной или обеих челюстях проводилось в ходе клинико-физиологического исследования, включающего несколько этапов. Всего было обследовано 120 пациентов пожилого и старческого возраста, 80 из которых были включены в 1-ю и 2-ю группы и 40 чел. – в контрольную группу (табл. 1).

чались пациенты с полным отсутствием зубов на одной или обеих челюстях после замещения их несъемной ортопедической конструкцией с опорой на дентальные или скуловые имплантаты, срок после фиксации постоянной зубопротезной конструкции составлял не менее 2 лет. Отдельно в этой группе были выделены клинические случаи с полной утратой естественных зубов на одной челюсти и сохранением их на другой (табл. 1), так как это могло существенно повлиять на результаты исследования (сохранения периодонто-

звена и предлагали сжать зубы до появления неприятных ощущений [5,8]. Определяли значения в области фронтальной группы зубов, премоляров и моляров.

Показатели тонуса покоя и сжатия собственно жевательной мышцы получали, используя метод мионометрии, с помощью прибора «Миотонometr» (Россия) [2]. Все полученные данные анализировались с учетом расположения и характера жевательного звена, а именно: «естественный зуб-естественный зуб», «естественный зуб-искусственный зуб с опорой на дентальный имплантат» или «искусственный зуб с опорой на дентальный имплантат-искусственный зуб с опорой на дентальный имплантат» (рис. 1).

В контрольной и второй группах исследования помимо гнатодинамометрии и мионометрии всем пациентам было выполнено электронейромиографическое (ЭМГ) обследование. В настоящее время в стоматологии ЭМГ используется для оценки тонуса мышц в покое и при произвольном сокращении с целью анализа динамики восстановительного лечения в тех случаях, когда необходимо оценить общую сократительную функцию исследуемой мышцы, а также изучить влияния окклюзии на нормальную мышечную активность [6, 12-14, 17].

Обследование выполнено на аппарате «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия) методом поверхностной интерференционной и стимуляционной ЭМГ. Для регистрации применялись

Распределение по группам пациентов с одиночными и тотальными ортопедическими конструкциями на дентальных имплантатах, чел.

Контрольная группа		Первая группа исследования				Вторая группа исследования			
Мужчины	Женщины	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
		з/и	и/и	з/и	и/и	ти/с	ти/ти	ти/с	ти/ти
20	20	12	8	10	10	5	12	11	12
20	20	20		20		17		23	
40		40				40			

Примечание. з – зуб, и – имплантат, ти – полная (тотальная) стоматологическая реабилитация челюсти на имплантатах; с – челюсть с сохранившимися зубами

Первая часть исследования включала изучение особенностей функционирования жевательного звена, опорной частью которого на одной или обеих челюстях являлся дентальный имплантат с фиксированной на нем ортопедической конструкцией. Проводился сравнительный анализ показателей силы сжатия зубных рядов и тонуса жевательной мускулатуры в соответствии с теорией о функциональных звеньях жевательного аппарата И.С. Рубинова [8].

Во второй части исследования проводилось изучение особенностей формирования жевательного рефлекса после завершения стоматологической реабилитации полного отсутствия зубов на одной или обеих челюстях несъемными ортопедическими конструкциями на дентальных и/или скуловых имплантатах. В контрольную группу были включены пациенты с сохранившимися естественными зубами. Первая группа исследования состояла из пациентов с включенными или концевыми дефектами зубных рядов, которые были замещены ортопедическими конструкциями на искусственных опорах – дентальных имплантатах. Срок после фиксации окончательной конструкции составил не менее 6 мес., чтобы исключить период адаптации. Во вторую группу исследования вклю-

мускулярного рефлекса зубов одной из челюстей).

В ходе исследования с помощью электронного гнатодинамометра «Визир-Э1000» (Россия) методом гнатодинамометрии изучены показатели силы сжатия зубных рядов. Датчик прибора помещали между зубами в пределах исследуемого жевательного

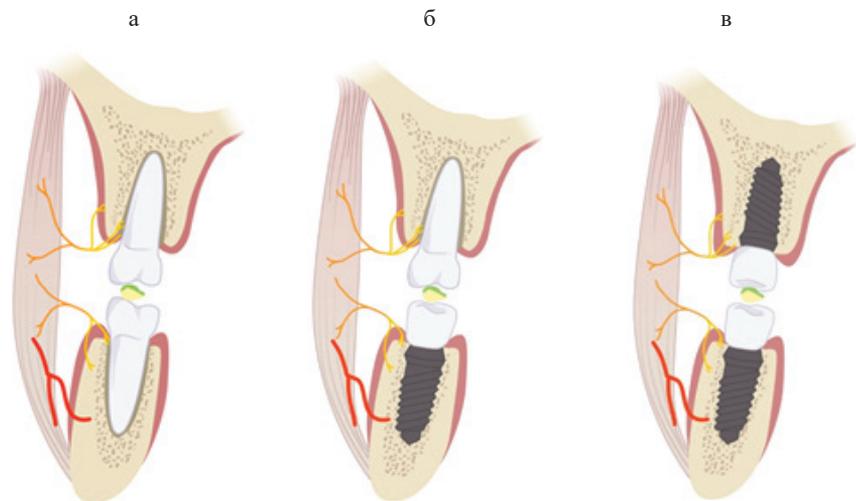


Рис. 1. Исследуемые жевательные звенья: регуляция функции осуществляется а) через пародонто-мускулярные рефлексы с обеих челюстей («естественный зуб – естественный зуб»); б) через osteo-мускулярный рефлекс с нижней челюсти («естественный зуб – искусственный зуб с опорой на дентальный имплантат»); в) через osteo-мускулярный рефлекс с обеих челюстей («искусственный зуб с опорой на дентальный имплантат» на обеих челюстях)

одноразовые поверхностные электроды с адгезивным слоем. Анализировали среднюю амплитуду интерференционной ЭМГ в покое и при сокращении с mm. masseter, temporalis с обеих сторон. При этом активный кожный электрод располагался в проекции двигательной зоны мышцы, референтный электрод – дистальнее, над сухожилием мышцы [6]. Была изучена биоэлектрическая активность собственно жевательных мышц и височных мышц в период функционального покоя нижней челюсти (максимального расслабления жевательных мышц, с появлением просвета между зубными рядами, челюсть в этом положении удерживается антигравитационным рефлексом) и при максимальном сжатии челюстей, а также проведен турно-

амплитудный анализ в соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями [6,9,13].

Учитывая разнородность данных, представленных в отечественной и зарубежной литературе по параметрам нормы изучаемых показателей, их сравнение проводилось с нормой по J. Kimura (2001) и с возрастной нормой контрольной группы (пациенты той же возрастной группы без клинических признаков болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и сохранившие естественные зубы на челюстях).

Достоверность различий полученных средних величин подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента (при нормальном законе распределения) и непараме-

трического критерия Манна-Уитни (при отличии от нормального распределения). Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилкса. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. При статистическом анализе считали достигнутый уровень значимости (p), при критическом уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Полученные в ходе обследования контрольной группы показатели гнатодинамометрии и миоэлектродинамометрии жевательных мышц у мужчин были достоверно выше (рис. 2,А), чем у женщин ($p \leq 0,05$), хотя и соответство-

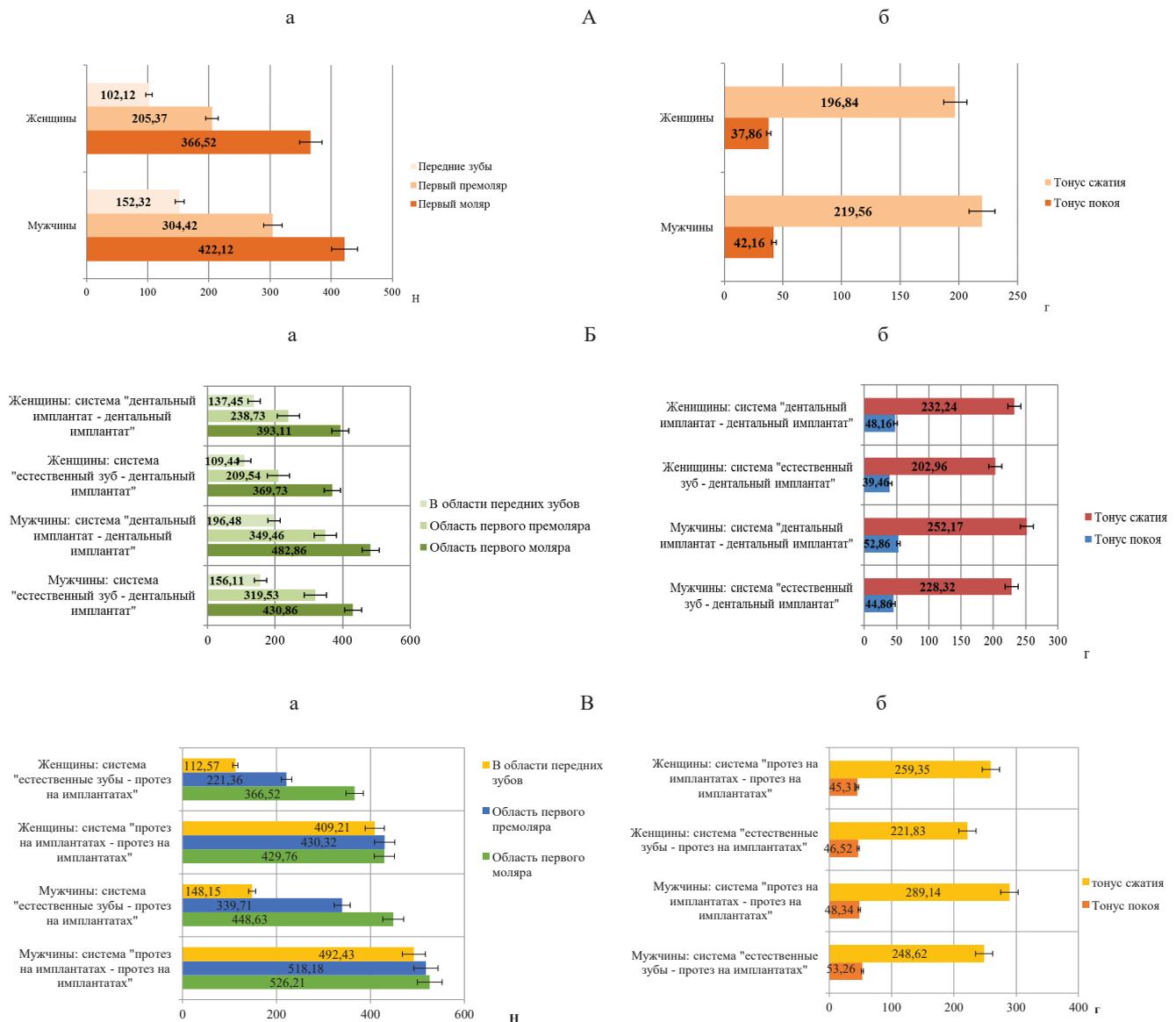


Рис. 2. Значения показателей гнатодинамометрии (а) и миоэлектродинамометрии (б) у пациентов контрольной (А), первой (Б) и второй (В) групп исследования

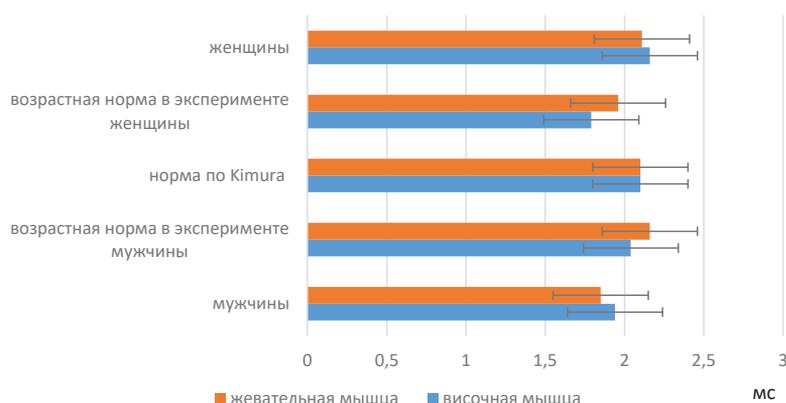


Рис. 3. Латентность моторных ответов (мужчины и женщины)

вали литературным данным для старших возрастных групп [5,8,10]. Необходимо отметить также, что не были получены статистически значимые различия между пациентами пожилого и старческого возраста независимо от пола ($p>0,05$). В связи с этим в ходе дальнейшего исследования учитывались средние значения показателей этих обеих возрастных групп вместе.

Значения гнатодинамометрии в первой группе исследования в области фронтальной группы, на уровне первого премоляра и первого моляра, при наличии на этих участках челюстей жевательных звеньев с естественными зубами, соответствовали аналогичным у пациентов контрольной группы ($p\geq 0,05$). Не было выявлено достоверных различий показателей гнатодинамометрии у пациентов обоих полов в контрольной и первой группах исследования при анализе жевательного звена на уровне соответствующих отделов челюстей, в котором на одной челюсти присутствовал естественный зуб, а на другой – ортопедическая конструкция на дентальном имплантате ($p\geq 0,05$), хотя необходимо отметить

наличие тенденции к более высоким значениям в первой группе исследования (рис. 2,Б). Показатели миотонметрии в состоянии покоя и сжатия в первой группе исследования также не имели статистически значимых различий по сравнению с аналогичными в контрольной группе ($p\geq 0,05$). Данные факты скорее всего были связаны с наличием рефлекторных зон периодонта и афферентным сигналом от них во время функциональных исследований в системе «естественный зуб – искусственный зуб с опорой на дентальный имплантат» на одной из челюстей с формированием пародонто-мышечного рефлекса жевательного аппарата (по И.С. Рубинову).

Изучение жевательных звеньев у пациентов первой группы исследования при наличии одиночных ортопедических конструкций на дентальных внутрикостных имплантатах на обеих челюстях, напротив, показало, что независимо от пола были достоверно выше показатели гнатодинамометрии, полученные во всех исследуемых областях по отношению к контрольной группе ($p\leq 0,05$). Показатели миотон-

метрии хоть и имели более высокие значения, но статистически по сравнению с контрольной группой не различались ($p>0,05$).

Таким образом, по характеру протекания нервно-рефлекторных процессов в жевательном звене, представленном дентальным имплантатом с искусственной коронкой в качестве опорной его части, а также рецепторами костной ткани, выполняющими афферентную и нервно-регулирующую функцию – независимо от расположения данного жевательного звена на челюсти, можно говорить о сниженной афферентации чувствительных нервных рецепторов к силе сжатия жевательных мышц (в данном жевательном звене) в сравнении с периодонтом естественных зубов. По аналогии с терминологией И.С. Рубинова и его учением о функциональных звеньях жевательного аппарата, представляется необходимым выделить особенности проявления жевательного рефлекса в случае восстановления непрерывности зубных рядов с использованием зубных протезов на искусственных опорах (дентальных имплантатах) как остео-мышечный (костно-мышечный) физиологический рефлекс. Выделение данного понятия связано с изменением афферентации нервных импульсов при наличии остеоинтегрированной зубозамещающей конструкции. Хорошая адаптация пациентов к разным зубозамещающим конструкциям, даже после перестройки взаимосочетанных рефлексов при полном протезировании обеих челюстей доказывает нормальное физиологическое протекание нервных процессов, несмотря на повышенную нагрузку во время жевания [3,10,11,17]. Процесс привыкания пациентов после стоматологической реабилитации к ортопедическим кон-

Таблица 2

Электромиографические показатели жевательных мышц в покое* ($M\pm SD$), мкВ

Среднее значение амплитуды, мкВ	Исследуемая мышца			
	m. masseter (правая)	m. masseter (левая)	m. temporalis (правая)	m. temporalis (левая)
В покое (контрольная группа)	41,3±5,7 43,2±6,1	42,8±6,3 39,5±6,5	38,4±4,2 39,2±5,1	38,6±4,6 39,5±6,3
При максимальном сжатии (контрольная группа)	532,3±52,1 542,8±64,9	521,1±59,2 534,5±67,3	502,1±56,2 498,5±47,1	498,8±54,7 511,6±65,3
В покое (вторая группа)	41,1±9,3 45,8±7,5	38,8±8,3 44,3±9,5	37,2±7,8 41,1±9,6	36,2±6,3 39,8±7,1
При максимальном сжатии (вторая группа)	542,3±102,4 557,5±94,3	548,1±115,8 549,2±119,7	493,9±89,5 512,3±114,2	512,9±124,5 503,2±102,8

* В числителе – значение у женщин, в знаменателе – у мужчин.

струкциям на искусственных опорах осуществляется при взаимодействии физиологического рефлекса на растяжение жевательной мускулатуры с пародонто-мышечным и остео-мышечным физиологическими рефлексами жевательного аппарата (рис. 2,В).

Во всех представленных клинических случаях групп исследования у пациентов наблюдалась сбалансированная ЭМГ-активность при сжатии зубных рядов, что являлось признаком хорошей адаптации нейро-мышечной системы жевательно-речевого аппарата к окклюзионному состоянию. У 3 (7,5%) пациентов (1 мужчина и 2 женщины) наблюдалось снижение амплитуды ответа с повышением его латентности с одной стороны по отношению к другой стороне. Данные факты являлись признаком нарушения проводимости по n. trigeminus (m. masseter). С целью углубленного обследования данных пациентов им была выполнена игольчатая электромиография с последующей консультацией специалистов неврологического профиля. В ходе исследования полученные данные этих пациентов учтены не были. Дальнейшее изучение показателей амплитуды и латентности производилось без учета стороны моторного ответа.

На рис. 3 представлены показатели амплитуды моторных ответов и ее латентности в сравнении с возрастными показателями средних значений контрольной группы и описанной в литературе нормы, по J. Kimura (2001). Латентность моторного ответа характеризует время прохождения импульса от точки стимуляции до появления моторного ответа мышцы. Средние показатели латентности моторных ответов у пациентов в исследуемых группах не имели статистически значимых достоверных различий ($p > 0,05$), что, скорее всего, связано со схожим средним расстоянием от точки стимуляции до волокон исследуемой мышцы.

В ходе ЭМГ у пациентов пожилого и старческого возраста в контрольной и второй группах исследования наблюдалось снижение амплитуды моторного ответа по сравнению с показателями нормы по J. Kimura (2001). Исходя из того, что амплитуда моторного ответа характеризует процессы деполяризации и реполяризации, происходящие в мышечном волокне, а также косвенно определяет силу мышечного сокращения, то более низкое значение этого показателя скорее всего было связано со старшими возрастными группами обследуемых пациентов (пожилой и

старческий возраст), так как средние данные, описанные в литературе, представлены без учета возрастных особенностей. Статистически значимые различия между пациентами контрольной группы и группы исследования по средним значениям амплитуды моторных ответов получены не были ($p > 0,05$).

В состоянии покоя наблюдалось постоянное слабое тоническое напряжение собственно-жевательных и височных мышц, характеризующееся на электромиограмме в виде интерференционной кривой, не превышающей по амплитуде 50 мкВ. В процессе исследования ЭМГ-паттерна покоя спонтанных всплесков биопотенциалов не отмечалось. Среднее значение биопотенциалов в фазе биоэлектрического покоя в течение 20 с и фазе сжатия правой и левой жевательных и височных мышц представлено в табл. 2.

Полученные данные не имели статистически значимых гендерных различий ($p > 0,05$). В контрольной и второй группах исследования, где стоматологическая реабилитация полной адентии была выполнена с использованием несъемных конструкций на денальных и скуловых имплантатах, при изучении биоэлектрической активности и проведении турно-амплитудного анализа биопотенциалов изучаемых жевательных мышц значения были сопоставимы, а их статистическая обработка не выявила различий между анализируемыми показателями ($p > 0,05$). В ходе интерпретации ЭМГ-показателей у пациентов второй группы не была выявлена патологическая спонтанная активность жевательных мышц, что подчеркивает нормальное течение нейро-мышечных процессов в жевательной мускулатуре и проводящих нервах.

Заключение. В ходе проведенного клинико-патологического исследования отмечено, что лечение полной утраты зубов на одной или обеих челюстях с помощью денальных и скуловых имплантатов, по данным ЭМГ в период наблюдения более 2 лет после установки постоянных ортопедических конструкций, не приводит к нарушению протекания нейрофизиологических процессов жевательно-речевого аппарата. Несмотря на полную адаптацию пациентов к восстановленным окклюзионным взаимоотношениям, для работы жевательного аппарата характерно некоторое повышение тонуса покоя и сжатия жевательной мышцы, по данным миоэлектродинамометрии, и силы сжатия зубных рядов, по данным

гнатодинамометрии. Таким образом, жевательное звено с опорной частью в виде денального внутрикостного имплантата в сравнении с жевательным звеном с интактными естественными зубами характеризуется нормальным физиологическим протеканием нервных процессов при повышенной жевательной нагрузке.

Полученные в ходе исследования результаты объясняют повышенную стираемость антагонизирующих с денальными имплантатами структур, возможные поломки ортопедических конструкций, которые чаще возникают при протезировании с опорой на имплантаты обеих челюстей, демонстрируют особенности адаптации к несъемным ортопедическим конструкциям на имплантатах при тотальных реставрациях, связанных с изменением афферентации и перестройкой жевательного рефлекса, при этом не только обосновывают целесообразность применения ночных разгрузочных кап, инъекций ботулотоксина, обеспечения психотерапевтической поддержки в период адаптации, осуществления физиотерапевтических и других методов для профилактики стирания естественных зубов (антагонистов) и чрезмерной нагрузки антагонизирующих ортопедических конструкций, их сколов, переломов и других факторов преждевременной функциональной и эстетической непригодности, но и доказывают необходимость уже на этапе планирования выбора модульных зубозамещающих конструкций с высокими показателями ремонтпригодности.

Литература

1. Аврунин А.С. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, А.В. Климов // *Морфология*. -2005; 5:19-28.
2. Аврунин А.С. Aging of bone tissue. Theoretical substantiation of new ways to optimize the process of mechanotransduction / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, A.V. Klimov // *Morphology*. -2005; 5:19-28.
2. Балин В.Н. В развитие научных взглядов проф. И.С. Рубинова и проф. А.К. Иорданишвили на патогенез и лечение болезней пародонта. / В.Н. Балин, Л.В. Васильева // *Terra Medica*. -2003; №2:16-18.
3. Балин В.Н. In the development of scientific views of Prof. I.S. Rubinov and Prof. A.K. Iordanishvili on the pathogenesis and treatment of periodontal diseases. / V.N. Balin, L.V. Vasilyeva // *Terra Medica*. -2003; No.2:16-18.
3. Балин Д.В. Особенности личностного реагирования при замене съемных зубных протезов на зубопротезные конструкции на искусственных опорах / Д.В. Балин, А.К. Иорданишвили, М.И. Музыкин // *Российский вестник ден-*

тальной имплантологии. - 2016; №34:46-53.

Balin D.V. Features of personal response when replacing removable dentures with denture structures on artificial supports / D.V. Balin, A.K. Iordanishvili, M.I. Muzikin // Russian Bulletin of dental implantology. 2016; №34:46-53.

4. Иорданишвили А.К. Остеомускулярный рефлекс жевательного аппарата и его характеристика / А.К. Иорданишвили, Ф.Ф. Лосев, М.И. Музыкин // Пародонтология. - 2017; № 85(4):9-14.

Iordanishvili A.K. Osteo-muscular reflex of the chewing apparatus and its characteristics / A.K. Iordanishvili, F.F. Losev, M.I. Muzikin // Periodontology. 2017; № 85(4):9-14.

5. Иорданишвили А.К. Физиология и патофизиология жевательно-речевого аппарата: учебное пособие / Иорданишвили А.К. - СПб.: Изд-во «Человек», 2016; - 68 с.

Iordanishvili, A.K. Physiology and pathophysiology of the chewing-speech apparatus: a textbook. St. Petersburg: Publishing house "Chelovek". 2016; 68 p.

6. Арсенина О.И. Оценка функционального состояния жевательных мышц у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава при использовании эластокорректора / О.И. Арсенина, А.В. Комарова, Н.В. Попова, А.В. Попова // Клиническая стоматология. - 2020; 3(95):100-107. doi: 10.37988/1811-153X_2020_3_100.

Arsenina O.I. Assessment of the functional state of the masticatory muscles in patients with

musculoskeletal dysfunction of the temporomandibular joint when using an elastocorrector / O.I. Arsenina, A.V. Komarova, N.V. Popova, A.V. Popova // Clinical dentistry. 2020; 3(95):100-107. doi: 10.37988/1811-153X_2020_3_100.

7. Реабилитация пациентов с лицевыми невропатиями после хирургического лечения / Е.Н. Жарова, А.Б. Бондаренко, Е.А. Вершинина [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2021; 40(S2):45-51.

Rehabilitation of patients with facial neuropathies after surgical treatment / E.N. Zharova, A.B. Bondarenko, E.A. Vershinina [et al.] // Proceedings of the Russian Military Medical Academy. -2021; 40(S2):45-51.

8. Рубинов И.С. Физиологические основы стоматологии / Рубинов И.С. - Л.: Медицина, 1970; 334 с.

Rubinov I.S. Physiological foundations of dentistry. L.: Medicine. 1970; 334 p.

9. Castrolorio T. Surface electromyography in the assessment of jaw elevator muscles / T. Castrolorio, P. Bracco, D. Farina // J. Oral Rehabil. 2008; 35(8):638-645. doi: 10.1111/j.1365-2842.2008.01864.x.

10. Dellavia C. Functional jaw muscle assessment in patients with a full fixed prosthesis on a limited number of implants: a review of the literature / C. Dellavia // Eur. J. Oral Implantol. 2014; 7(1):155-169.

11. Dellavia, C. Electromyographic assessment of jaw muscles in patients with All-on-Four fixed implant-supported prostheses / C. Dellavia,

L. Francetti, R. Rosati [et al] // J Oral Rehabil. 2012; 39(12):896-904. doi: 10.1111/joor.12002.

12. Gracht I. EMG correlations of edentulous patients with implant overdentures and fixed dental prostheses compared to conventional complete dentures and dentates: a systematic review and meta-analysis / I. Gracht, A. Derks, K. Haselhuhn [et al] // Clin Oral Implants Res. 2017; 28(7):765-773. doi: 10.1111/clr.12874.

13. Grigoriadis A. Adaptability of mastication in people with implant-supported bridges / A. Grigoriadis // J. Clin. Periodontol. 2011; 38(1):395-404.

14. Korhonen R.K. Can mechanical myotonometry or electromyography be used for the prediction of intramuscular pressure / R.K. Korhonen // Physiol. Meas. 2005; 5:951-963. doi: 10.1088/0967-3334/26/6/006

15. Lobbezoo F. Topical review: modulation of trigeminal sensory input in humans: mechanisms and clinical implications / F. Lobbezoo // J. Orofac. Pain. 2002; 16(1):9-21.

16. Milovanovich P. Innervation of bone: why it should not be neglected / P. Milovanovich, M. Durich // Medicinski Podmladak. 2018; 3:25-32.

17. Trulsson M. From brain to bridge: masticatory function and dental implants / M. Trulsson // J. Oral. Rehabil. 2012; 2(39):858-877. doi: 10.1111/j.1365-2842.2012.02340.x.

Raggatt L.J. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling / L.J. Raggatt, N.C. Partridge // Journal of Biological Chemistry. 2010; 285:103-108. doi: 10.1074/jbc.R109.041087.

П.В. Никифоров, Д.К. Гармаева, Л.Н. Афанасьева, М.И. Тихонова

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И ЕЕ ВЕТВЛЕНИЙ У КОРЕННОГО И НЕКОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.10

УДК 611.019

Изучена вариантная анатомия формирования конfluence воротной вены (ВВ) и ее ветвления у коренного и некоренного населения РС(Я) с помощью сосудистой реконструкции данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием у пациентов без патологии гепатобилиарной зоны. Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии роли этнического компонента в формировании конfluence и ветвления (деления) ВВ в исследуемых группах. Однако следует учесть малый объем выборки пациентов при анализе результатов исследования.

Ключевые слова: воротная вена, притоки воротной вены, вариантная анатомия, деление воротной вены.

The variant anatomy of the portal vein confluence formation and its branching in the cut and non-indigenous population of Republic of Sakha (Yakutia) was studied by means of the vascular reconstruction of computed tomography data in patients who underwent CT with intravenous contrast enhancement without pathology of the hepatobiliary zone. The obtained results of the study indicate the presence of a role for the ethnic component in the formation of confluence and branching (division) of IWs in the studied groups. However, one should take into account the small sample size of patients on the obtained results of the study.

Keywords: portal vein, portal vein tributaries, variant anatomy, division of the portal vein.

НИКИФОРОВ Петр Владимирович – н.с. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. отделением ГБУ РС(Я) Якутский республ. онкологич. диспансер, nicifforof@mail.ru, orcid.org/0000-0002-2758-155X; **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ, orcid.org/ 0000-0002-6341-0109; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, гл. врач ГБУ РС(Я) ЯРОД; orcid.org/ 0000-0003-2592-5125; **ТИХОНОВА Майя Ивановна** – зав. отделением ГБУ РС(Я) ЯРОД, orcid.org/ 0000-0002-7954-4507.

Введение. Известно, что воротная вена (ВВ) – это крупная сосудистая структура, которая на 75-80% снабжает кровью печень. Она формируется путем слияния селезеночной, верхней и нижней брыжеечными венами. Бас-

сейн ВВ собирает кровь из органов желудочно-кишечного тракта (кроме грудного отдела пищевода, нижнего отдела прямой кишки), селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря и брюшины, дистальная часть

ВВ впадая в печень формирует часть гилссоновой ножки и разделяется на долевые ветви ВВ [1, 14].

Немногие ранние исследования подтверждают возможные этнические различия вариантной анатомии ангиоархитектоники, редко встречающиеся в общей популяции [10, 12]. Популяции регионов Восточной Сибири отличаются особым антропологическим статусом, который сформировался в результате длительного, на протяжении нескольких тысячелетий, заселения в сложных климатогеографических территориях народами, которые в настоящее время относятся к коренным жителям [7].

Современные неинвазивные методы диагностической визуализации (магниторезонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и ультразвуковое (УЗ) дуплексное исследование сосудов) позволяют хирургам на дооперационном этапе спланировать возможные анатомические варианты сосудов, в том числе гепатобилиарной зоны, что существенно снижает риск интраоперационных осложнений [6]. Знание вариантной анатомии ВВ в периоперационном периоде имеет решающее значение и позволяет хирургам, интервенционным онкологам спланировать ход сложных хирургических вмешательств, таких как: трансплантация печени, резекция печени, двухэтапная резекция печени по ALPPS, резекция поджелудочной железы, портоэмболизация, формирование трансюгулярного внутрипеченочного шунта (TIPS), а также чрескожные вмешательства на печени [9].

Цель исследования – изучение воротной вены у коренного и некоренного населения Республики Саха (Якутия) по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты 50 последовательных МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием по стандартному протоколу и при стандартной укладке у пациентов, проходивших рутинное диагностическое обследование в отделении лучевой диагностики ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» в 2020 г. К основным условиям включения в исследование относили: возраст старше 18 лет, отсутствие патологии (портальная гипертензия, тромбоз воротной вены, опухолевое поражение) в области гастропанкреатобили-

арной зоны, отсутствие хирургического вмешательства (операция Уиппла, спленэктомия, обширные операции на печени, толстой кишке) или другие состояния, которые изменили бы путь кровотока в ВВ. Дополнительным условием было высокое качество МСКТ изображений, оценивавшееся по следующим параметрам: контрастность сосуда по сравнению с контрастностью ткани, контрастность сосуда по сравнению с уровнем «шума», наличие артефактов движения и металлических артефактов. Несоответствие данным требованиям являлось исключаяющим фактором.

Все пациенты, включенные в исследование, проживали на территории Республика Саха (Якутия) и были разделены на 2 группы в зависимости от этнической принадлежности: 1-я – пациенты коренной национальности

(якуты), 2-я – некоренной национальности (славяне). В 1-й группе среди 25 пациентов было 13 (52%) мужчин, 12 (48%) женщин. Средний возраст мужчин составил $65 \pm 10,9$, женщин – $56 \pm 15,5$ года. Во 2-й группе (25 пациентов) было 9 (36%) мужчин, 16 (64%) женщин. Средний возраст мужчин составил $57 \pm 8,1$, женщин – $57 \pm 10,3$ года.

Постпроцессорная обработка DICOM (англ. Digital Imaging and Communications in Medicine) файлов проводилась на программном комплексе OSiriX и заключалась в выполнении мультипланарной (2D) и 3D-реконструкции МСКТ ангиограмм органов брюшной полости в венозной фазе. Для изучения конfluence ВВ применяли классификацию P. Krutt и соавт. [13], которая выделяет 10 типов формирования ВВ (рис. 1).

Для изучения деления воротной

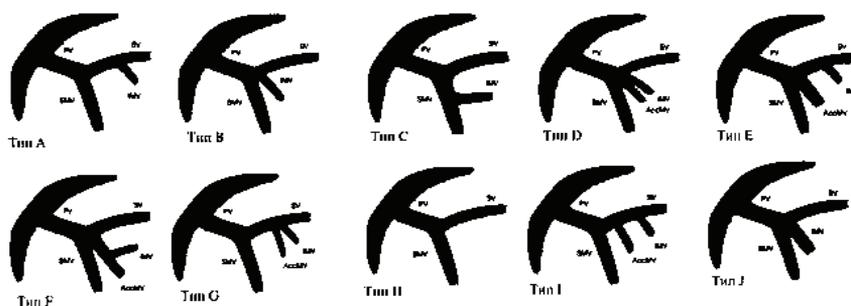


Рис. 1. Классификация типов формирования конfluence воротной вены по Krutt и соавт. [13]: Тип А – нижняя брыжеечная вена (НБВ) впадает в селезеночную вену (СВ); тип В – НБВ располагается в углу слияния верхнебрыжеечной вены (ВБВ) и СВ, это слияние формирует воротную вену; тип С – НБВ впадает в ВБВ; тип D – добавочная брыжеечная вена входит в угол слияния, как в типе В; тип E – аналогичен типу А с двумя равными стволами НБВ и добавочной брыжеечной вены, НБВ впадает в СВ; тип F – аналогичен типу E, НБВ впадает в добавочную брыжеечную вену, та в свою очередь равна в диаметре ВБВ и впадает в угол слияния ВБВ и СВ; тип G – аналогично типу А, но вспомогательная брыжеечная вена и НБВ впадают в СВ в одной точке; тип H – отсутствует НБВ; тип I – аналогичен типу А – НБВ впадает в СВ, но между НБВ и ВБВ имеется добавочная брыжеечная вена; тип J – НБВ равна в диаметре ВБВ и впадает в угол слияния НБВ и СВ

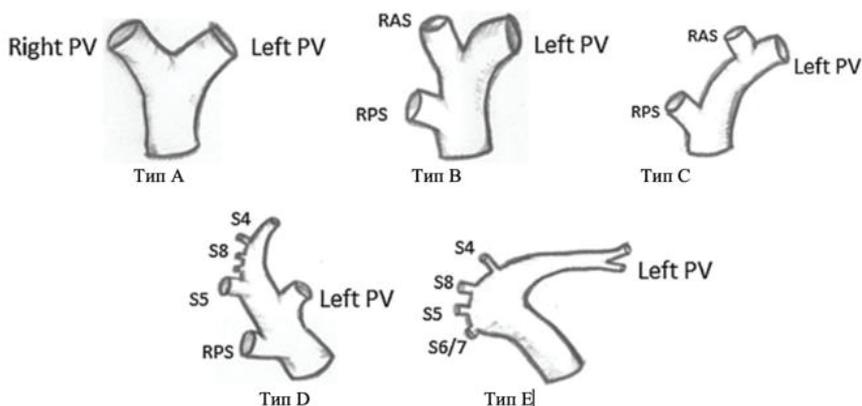


Рис. 2. Классификация деления воротной вены по Т. Накамига и соавт. [16]: А – классический вариант деления ВВ на правый и левый стволы; В – истинная трифуркация, без основного ствола правой ВВ; С – внепеченочное отхождение передней ветви правой ВВ; D – внутрипеченочное отхождение передней ветви правой ВВ; E – отсутствие целостной ветви передней правой ВВ. Отхождение отдельных сегментарных ветвей от ВВ

вены применяли классификацию Т. Nakamura и соавт. [16], которая выделяет 5 типов деления ВВ (рис. 2).

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ SPSS 20.

Все полученные МСКТ-снимки имели высокое качество изображения, что позволило на 100% идентифицировать ВВ на всем её протяжении.

Результаты и обсуждение. Как отмечают авторы исследований [5, 13, 15], основную роль в анатомической вариации формирования конfluence ВВ играют нижнебрыжеечная вена и добавочные брыжеечные вены. Данные исследований конfluence ВВ, опубликованные немногочисленными отечественными и зарубежными авторами, разнятся от группы к группе. Нами также исследованы случаи конfluence ВВ на основе классификации Р. Krutt и соавт. и выявлены следующие анатомические вариации формирования ВВ: в группе пациентов коренных национальностей чаще встречались тип С – 12 (48%) и тип А – 11 (44%), тип В – 1 (4%) и тип F – 1 (4%). В данной группе другие варианты формирования конfluence ВВ не выявлены. При анализе по половому признаку в исследуемой группе было выявлено, что тип А чаще встречался у женщин – 8 (32%), чем у мужчин – 3 (12%). Вместе с тем тип С чаще встречался у мужчин – 9 (36%), чем у женщин – 3 (12%). Значительно реже встречается тип В – 3 (12%) и F1 (4%), которые были выявлены только у мужской популяции коренного населения. В группе некоренных пациентов, исследование формирования конfluence ВВ показало, что так же чаще встречаются типы А – 12 (48%) и С – 6 (24%), а реже типы В – 4 (16%) и Н – 1 (4%), кроме этого у одной пациентки женского пола выявлен случай формирования конfluence ВВ, не описанный в применяемой нами классификации – когда основной ствол соответствует типу С, но в НБВ впадает дополнительная брыжеечная вена. Другие варианты не выявлены. При анализе по половому признаку в группе некоренного населения тип А чаще встречался у женщин – 7 (28%), чем у мужчин – 5 (20%), тип С также чаще встречался у женщин – 4 (16%), чем у мужчин – 3 (12%). Значительно реже встречались тип В – по 2 (8%) случая у мужчин и женщин, и Н – у 1 (4%) женщины.

Таким образом, в нашем исследовании выявлены значимые различия

в вариантах формирования конfluence ВВ в исследуемых группах, так, в первой группе преобладает тип С (48%), во второй группе тип А (48%). В группе коренного населения всего выявлено 4 варианта формирования конfluence ВВ, в группе некоренного населения – 6 вариантов. При анализе в зависимости от пола в группе коренного населения вариации представлены мужским полом (72%), в группе некоренного населения – распределены равномерно. У женщин в первой группе преобладал тип А (32%), у мужчин – тип С (36%). Во второй группе у обоих полов преобладал тип А (52%). Полученные данные показывают различие вариантов формирования конfluence ВВ в основном по впадению НБВ в ВБВ и СВ в зависимости от национальной принадлежности, так, в группе коренного населения НБВ чаще впадает в ВБВ, а в группе некоренного населения – чаще в СВ (рис. 3). Знание редких вариантов формирования конfluence ВВ важно для хирургов при планировании вмешательства в

области корня брыжейки, а также при операциях на поджелудочной железе или кишечнике.

Ветвление воротной вены изучено более подробно, чем её конfluence. За последние десятилетия большинство исследований носят рентгенологический характер, но встречаются и морфологические работы. В Российской Федерации фундаментальные исследования вариативной анатомии воротной вены принадлежат В.С. Шапкину, И.В. Гайворонскому и А.В. Колсанову [2,5]. Прикладное значение вариативной анатомии ВВ чрезвычайно важно в хирургических дисциплинах. Необходимо уделять особое внимание дистальной анатомии воротной вены у пациентов, которым планируется резекция и трансплантация печени, чтобы обеспечить адекватный выбор трансплантата и формирование подходящих анастомозов и избежать непреднамеренного нарушения перфузии крови. Более того, морфологическое отклонение глиссоновой ножки часто связано с вариациями ветвле-

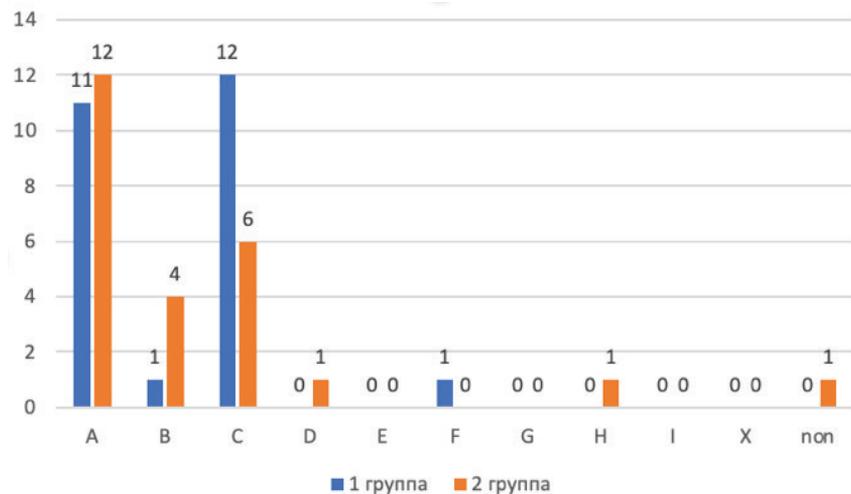


Рис. 3. Варианты конfluence воротной вены по классификации Р. Krutt и соавт. [13] в исследуемых группах (non – отсутствующий вариант, применимый к классификации)

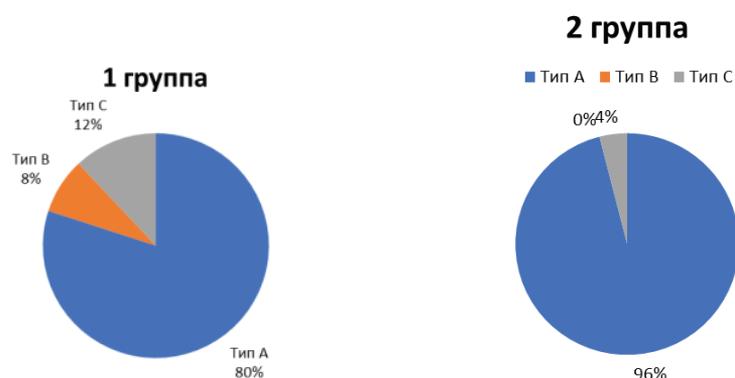


Рис. 4. Варианты ветвления воротной вены по Т. Nakamura и соавт. [16] у исследуемых групп

ния ВВ, и их оценка необходима для снижения риска ятрогенных осложнений. Так, предоперационное изучение ветвления ВВ является залогом безопасности и эффективности при резекционной и эндоваскулярной хирургии печени [6,8].

Для оценки ветвления ВВ в нашем исследовании применяли классификацию ветвлений воротной вены по Т. Nakatuga и соавт [16]. При исследовании выявлено: в группе коренного населения тип А выявлен в 20 случаях (80%), тип С – в 3 (12%) и тип В – в 2 (8%). При анализе по половому признаку ветвление воротной вены распределено было следующим образом: тип А – у мужчин 11 (42,3%), у женщин – 9 (36%), тип В – у мужчин 1 (4%), у женщин – 1 (4%), тип С встречался чаще у женщин 2 (8%), чем у мужчин 1 (4%). В группе некоренного населения тип А встретился в 24 случаях (96%), тип В – в 1 (4%), а тип С – вовсе не выявлен. Анализ по половому признаку показал, что тип А встречался у женщин чаще – 16 (100%), чем у мужчин – 8 (88), тип С был выявлен в 1 (4%) случае – у мужчины данной группы. Стандартное ветвление ВВ, т.е. ветвление воротной вены на два ствола, в нашем исследовании при погрупповом анализе составило: у коренного населения 80%, а у некоренного – 96%, при этом отклонение от стандартной анатомии ветвления ВВ составило 20 и 4% соответственно. Полученные данные соответствуют результатам крупных исследований по изучению ветвлений ВВ [3, 11] (рис. 4).

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на существование значимых различий в формировании и ветвлении ВВ между исследуемыми группами. В группе коренного населения выявлено всего 4 типа формирования конfluence ВВ, при этом преобладал тип С (48%). В группе некоренного населения выявлено 6 типов формирования конfluence ВВ, и здесь преобладал тип А (48%), а также выявлен 1 случай формирования конfluence ВВ, не описанный в классификации Р. Krumm и соавт. При анализе по половому признаку в группе коренного населения выявлено гендерное различие в формировании конfluence ВВ, так, у женщин преобладал тип А, а у мужчин тип В. У некоренного населения у обоих полов преобладал вариант формирования

конfluence ВВ тип А. Анализ вариантов ветвления ВВ по классификации Т. Nakatuga и соавт. выявил, что в обеих группах преобладал тип А. Вариативность типов ветвления в группе коренного населения составила 20%, в 12% случаев встречался тип С, тип В был выявлен в 8% случаев. В группе некоренного населения был выявлен тип С – в 4% случаев.

Таким образом, детальное изучение этнических особенностей анатомии воротной вены является актуальным ввиду развития современной хирургии в аспекте безопасности и эффективности хирургических и интервенционных вмешательств в области гастропанкреатобилиарной зоны.

Литература

1. Балахин П.В. Классификация вариантов артериального кровоснабжения печени для рентгенэндоваскулярных вмешательств: анализ результатов 3756 ангиографий / П.В. Балахин, П.Г. Таразов // *Анналы хирургич. гепатологии*. – 2014. – Т. 19, №2. – С.24-41.
2. Balakhin P.V., Tarazov P.G. Classification of Variants of Arterial Blood Supply to the Liver for Endovascular Interventions: Analysis of 3756 Angiography Results // *Annals of Surgical Hepatology*. – 2014. – T. 19, №2. – P. 24-41.
3. Гаиворонский И.В., Котив В.Н., Коваленко Н.А., Лазаренко В.А. Лазаренко // *Курский науч.-практич. вестник «Человек и его здоровье»*. – 2018. – №2. – С. 70-75.
4. Gaivoronskiy I.V., Kotiv V.N., Kovalenko N.A., Lazarenko V.A. / Variant Anatomy of the Great Vessels of the Portal Vein System and Its Applied Significance // *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and Their Health"* - 2018. - No. 2. - P. 70-75.
5. Готье С.В. Трансплантация печени / С.В. Готье, Б.А. Константинов, О.М. Цирульникова. - М.: Мед. информ. агентство, 2008. - С. 86–87.
6. Gautier S.V., Konstantinov B.A., Tsurulnikova O.M. / Liver transplantation. // *M. : Med. inform. agency*. - 2008. - P. 86–87.
7. Колсанов А.В. 3D-анатомия конfluence воротной вены по данным компьютерной томографии / А.В. Колсанов, М.Н. Мякотных, А.А. Миронов, Е.И. Канаев // *Оперативная хирургия и клинич. анатомия*. - 2020. - №4(1). – С.9-18.
8. Kolsanov A.V., Myakotnykh M.N., Mironov A.A., Kanaev E.I. / 3D Anatomy of Portal Vein Confluence According to Computed Tomography // *Operative Surgery and Clinical Anatomy* - 2020. - No. 4 (1) : 9-18. <https://doi.org/10.17116/operhirurg202040119>
9. Колсанов А.В. Вариантная анатомия внутриворотной вены по данным компьютерной томографии / А.В. Колсанов, М.Н. Мякотных, А.А. Миронов, Р.Р. Юнусов // *Там же*. - 4(4). – С.16-21. <https://doi.org/10.17116/operhirurg2020404116>
10. Kolsanov A.V., Myakotnykh M.N., Mironov A.A., Yunusov R.R. Variant Anatomy of the Intrahepatic Portal Vein According to Computed To-

mography. *Operative Surgery and Clinical Anatomy* 2020; 4 (4): 16-21. <https://doi.org/10.17116/operhirurg2020404116>

6. Хирургическая анатомия ветвей воротной вены правой доли печени / А.В. Дмитриев, М.Ф. Черкасов, С.В. Перескоков [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2020. - №2. - С53-61. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002153>

Dmitriev A.V., Cherkasov M.F., Pereskocov S.V., Melikova S.G., Tareeva D.A. / Surgical anatomy of the branches of the portal vein of the right lobe of the liver // *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. – 2020. - No. 2. – P. 53-61. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002153>

7. Юсупов Р.Д. Этнические особенности соматометрических, кефалометрических и одонтометрических показателей населения Восточной Сибири : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.01 / Р.Д. Юсупов. – Красноярск, 2013. – 239 с.

Yusupov R.K. Ethnic Characteristics of Somatometric, Cephalometric and Odontometric Indicators of the Population of Eastern Siberia: Author Dissertation, MD: 14.03.01 / Yusupov Ruslan Dokkaevich. - Krasnoyarsk, - 2013. - 239 p.

8. Asad Ullah M, Ahmed M, Hamid K, et al. (November 28, 2020) Role of CT Imaging With Three-Dimensional Maximum Intensity Projection Reconstruction in the Evaluation of Portal Vein Variants at a Tertiary Care Hospital. *Cureus* 12(11): e11733. doi:10.7759/cureus.11733 (17)

9. Iqbal, S. Iqbal, R. Iqbal, F. (2017). Surgical Implications of Portal Vein Variations and Liver Segmentations: A Recent Update, 11(2), AE01-AE05. <https://www.doi.org/10.7860/JCDR/2017/25028/9453> (7)

10. Kedia S, Daisy S, Mukherjee KK, Salunke P, Srinivasa R, Narain MS. Microsurgical anatomy of the anterior cerebral artery in Indian cadavers. *Neurol India* 2013;61:117-21. (4)

11. Koc Z., Opuzkurt L., Ulsan Ю. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT // *Diagn. Interv. Radiol*. 2007. V. 13. P. 75–80. (15)

12. Klimek-Piotrowska W, Kopec M, Kochana M, Krzyzewski RM, Tomaszewski KA, Brzegowy P, Walocha J. Configurations of the circle of Willis: a computed tomography angiography based study on a Polish population. *Folia Morphol (Warsz)*. 2013 Nov;72(4):293-9. doi: 10.5603/fm.2013.0049. PMID: 24402749. (3)

13. Krumm, P., Schraml, C., Bretschneider, C., Seeger, A., Klumpp, B., Kramer, U., ... Miller, S. (2011). Depiction of Variants of the Portal Confluence Venous System Using Multidetector Row CT: Analysis of 916 Cases. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, 183(12), 1123–1129. doi:10.1055/s-0031-1281745 (8)

14. Madhusudhan, K.S., Vyas, S., Sharma, S., Srivastava, D.N., & Gupta, A.K. (2018). Portal vein abnormalities: an imaging review. *Clinical Imaging*, 52, 70–78. doi:10.1016/j.clinimag.2018.07.002 (1)

15. Mgbor UG, Funke M. Aneurysma der Vena portae: eine seltene Form eines Viszeralaneurysmas. *Fortschr Röntgenstr* 2010; 182: 1129–1130 (11)

16. Nakamura T, Tanaka K, Kiuchi T, Kasahara M, Oike F, Ueda M, Kaihara S, Egawa H, Ozden I, Kobayashi N, Uemoto S: Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver. *Transplantation* 2002;73:1896–1903. (9)

М.А. Соловьев, Д.А. Момот, Л.Ю. Котловская, И.И. Тютрин,
В.В. Удут

ВОЗМОЖНОСТИ МОНИТОРИНГА ФАРМАКОДИНАМИКИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.11

УДК 615.036

Исследована чувствительность и прогностическая значимость лабораторных тестов и методов оценки фармакодинамики в отношении системы регуляции агрегатного состояния крови после разового приема дабигатрана этексилата в дозировке 150 мг.

По результатам НПТЭГ максимальная выраженность прямого фармакодинамического эффекта дабигатрана этексилата регистрировалась на 4-м часу после приема препарата, что отображалось выраженным снижением эффективности протеолитического этапа фибриногенеза, с возвращением активности протеолитического этапа фибриногенеза к исходному уровню на 8-м часу с сохранением остаточной антитромботической активности до 12 ч.

Применение тромбоэластографии было ограничено 4-часовым промежутком, в то время как тест АЧТВ – 2-часовым от момента приема препарата, после которого уровень показателей вернулся к исходному значению.

Ключевые слова: система регуляции агрегатного состояния крови, дабигатран этексилат, гемокоагуляция, гемостатический потенциал, нативная кровь, глобальные тесты, низкочастотная пьезотромбоэластография.

The sensitivity and prognostic value of laboratory tests and methods for assessing pharmacodynamics in relation to the system of regulation of the aggregate state of blood after a single dose of dabigatran etexilate at a dosage of 150 mg were investigated.

According to the results of LPTEG, the maximum severity of the direct pharmacodynamic effect of dabigatran etexilate was recorded at the 4th hour after taking the drug, which was reflected by a pronounced decrease in the efficiency of the proteolytic stage of fibrinogenesis, with the return of the activity of the proteolytic stage of fibrinogenesis to the initial level at the 8th hour with the preservation of residual antithrombotic activity up to 12 hours.

The use of thromboelastography was limited to a 4-hour interval, while the ACTV test was limited to 2 hours from the moment of taking the drug, after which the level of indicators returned to the initial value.

Keywords: blood aggregation regulation system, dabigatran etexilate, hemocoagulation, hemostatic potential, native blood, global tests, low-frequency piezotromboelastography (LPTEG).

Введение. На сегодняшний день направление антитромботической терапии представлено широким спектром лекарственных препаратов антикоагулянтной направленности, в том числе группой прямых пероральных антикоагулянтов (НОАК), с которыми связывают новые возможности фармакологической тромбопрофилактики. Отличительными особенностями данной группы являются: пероральный прием, таргетное действие, а также отсутствие необходимости лабораторного контроля терапии [17].

Дабигатран является первым препаратом группы НОАК, разрешенным к применению в клинической прак-

тике. Его эффективность и безопасность была подтверждена рядом исследований [15]: RE-MODEL (2007), RE-NOVATE (2007), RE-LY (2009), RE-COVER (2009), RE-MEDY (2013), RE-SONATE (2013), RE-ALIGN (2013), RE-DUAL PCI (2017), RE-SPECT ESUS (2019), RE-SPECT CVT (2019). В то же время, несмотря на доказанный благоприятный профиль эффективности и безопасности дабигатрана, имеются данные, обуславливающие необходимость мониторинга его клинической безопасности. Так, в исследовании RE-CIRCUIT (2017), направленном на сравнение эффективности/безопасности дабигатрана и варфарина у пациентов с механическими сердечными клапанами, была выявлена повышенная частота тромбоэмболизма и геморрагических осложнений у пациентов, получавших дабигатран [8], что послужило поводом к досрочному завершению исследования. В работе [11] продемонстрировано, что применение дабигатрана ассоциируется с повышением риска больших кровотечений относительно варфарина, более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, но более низким риском внутричерепных геморрагий. Также был получен ряд сообщений о развитии тяжелого/летального крово-

течения у пациентов пожилого и старческого возраста [5, 6, 19]. Помимо этого, существенные опасения может представлять гиперкоагуляция, развивающаяся после прекращения приема дабигатрана [14]. Таким образом, отсутствие лабораторного контроля терапии дабигатраном является достаточно актуальной проблемой [7].

На сегодняшний день дабигатран рекомендован как препарат первой линии при лечении венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [18]. При этом рекомендации по мониторингу эффективности и безопасности сводятся к анализу клинических данных (осмотра, анамнеза) с использованием специализированных шкал (HAS-BLED, CHA2DS2-VASc и др.) при отсутствии объективных критериев оценки функционального состояния гемостатического потенциала – интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающей необходимую текучесть крови и ограничение экстравазации компонентов крови при нарушении целостности или повреждении сосудистой стенки [1,3].

В целях обеспечения мониторинга эффективности/безопасности дабигатрана был предложен ряд лаборатор-

СОЛОВЬЕВ Максим Александрович – к.м.н., н.с. НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, m.a.solovyev@mail.ru; **МОМОТ Дмитрий Андреевич** – студент Алтайского гос. мед. университета, г. Барнаул; **КОТЛОВСКАЯ Лариса Юрьевна** – к.м.н., н.с. НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН; **ТЮТРИН Иван Илларионович** – д.м.н., проф. Сибирского гос. мед. университета, г. Томск; **УДУТ Владимир Васильевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лаб. НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН.

ных тестов: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), экариновое время свертывания крови (ЭВС), тромбиновое время в разведении (Hemoclot) [4]. Однако все перечисленные тесты обладают сходным ограничением информативности: анализируют только определенный «кластер» гемокоагуляции; не внедрены в рутинное применение в клинической практике (ЭВС, Hemoclot); имеют низкий уровень стандартизации [9, 10, 16].

Как известно, дабигатран оказывает действие не только на свободный тромбин (и, как следствие, плазменную составляющую гемостаза), но и на тромбин, связанный с фибриновым сгустком, а также индуцированную тромбином активацию тромбоцитов [12], снижая активность их участия в тромбогенезе. Помимо ослабления функциональных реакций тромбоцитов, опосредованных через PARs рецепторы, на клеточное звено оказывают воздействие и другие компоненты противотромботической терапии (двух- или трехкомпонентной), вместе с которыми назначается дабигатран. Именно это определяет необходимость оценки не только «пикового» воздействия дабигатрана, определяемого интегративными тестами гемостаза, но и воздействия совокупности противотромботических препаратов на гемостатический потенциал, в целом, с учетом клеточного компонента гемостаза.

Таким образом, в рамках обозначенной проблемы возникает необходимость разработки алгоритма оценки эффективности/безопасности дабигатрана методом, который отвечает следующим критериям: выполняется с использованием нативной крови; предоставляет информацию в отношении всех звеньев фибриногенеза (начиная от инициации/амплификации до образования поперечно-сшитого фибрина и возможного лизиса сгустка); проводится в режиме «Point-of-care testing».

На сегодняшний день получение интегральной характеристики гемостатического потенциала нативной крови возможно только с использованием «глобальных» тестов системы гемостаза – ротационной (ТЭГ, ROTEM) и вибрационной (НПТЭГ) вискозиметрии. Данные методы основаны на определении изменения агрегатного состояния крови, однако эти методы имеют основополагающее различие при сравнении степени информативности получаемых данных – метод НПТЭГ регистрирует изменения вязкости крови на начальных этапах фибри-

ногенеза, в том временном отрезке, который в ТЭГ обозначен как «lag-time» [1,3]. Именно это позволяет анализировать интенсивность гемокоагуляции в фазах инициации/амплификации, а также определять активность протеолитического этапа фибриногенеза, в то время как ТЭГ и ROTEM предоставляют информацию только в отношении посткоагуляционной фазы фибриногенеза.

Целью данного исследования являлась сравнительная оценка информативности глобальных тестов системы гемостаза в отношении контроля эффективности воздействия дабигатрана этексилата.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе клиники Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга с участием здоровых добровольцев мужского пола (n=15) после подписания добровольного информированного согласия. Критерии отбора добровольцев для участия в исследовании представлены в табл. 1.

ям включения, проводился динамический мониторинг состояния гемостатического потенциала участников после разового приема дабигатрана этексилата в дозировке 150 мг (Прадакса, Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия). Выбор дозировки 150 мг обусловлен тем, что ранее выполненные скрининговые исследования продемонстрировали отсутствие изменений показателей клоттинговых методов и данных ТЭГ на дозировках 75 и 110 мг.

Определение АЧТВ осуществлялось на бедной тромбоцитами плазме с использованием 4-канального полуавтоматического коагулометра Amelung KC 4 delta (TRINITY Biotech, Ирландия) через 2, 4 и 12 ч после приема препарата.

ТЭГ проводилась на нативной венозной крови, взятой без наложения жгута, с использованием тромбоэластографа TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США). Мониторинг фармакодинамики дабигатрана проводился через 2 и 12 ч после приема препа-

Таблица 1

Критерии отбора добровольцев

Критерий	Включение	Исключение
Мужской пол	+	–
Возраст 18–55 лет	+	–
Индекс массы тела 18,5–24,99	+	–
Прием антиагрегантных, антикоагулянтных, фибринолитических, антигипертензивных препаратов или иных лекарственных средств, оказывающих влияние на систему гемостаза	–	+
Наличие заболеваний в острой стадии и/или обострение хронических заболеваний	–	+
Наличие заболеваний, оказывающих влияние на систему гемостаза	–	+
Наличие тромботических осложнений в анамнезе	–	+

На этапе скрининга, помимо сбора анамнеза (выявление жалоб) и осмотра, проводились общий анализ и биохимическое исследование крови. Общий анализ крови выполнялся на цельной стабилизированной венозной крови с использованием анализатора ABX Micros ES 60 (HORIBA ABX SAS, Франция). Биохимическое исследование крови проводилось на цитратной плазме (для показателей «щелочная фосфатаза» и «общий билирубин» – сыворотка) с использованием автоматического биохимического анализатора Erba Mannheim XL 200 (Erba Lachema, Чехия). По завершении скрининга, в случае соответствия критери-

рата, при этом оценивали следующие параметры ТЭГ:

- R (мин) – период времени от старта теста до выявления признаков тромбообразования (достижение сигналом амплитуды в 2 мм);
- угол α (°) – угол, построенный по касательной к ТЭГ из точки начала образования сгустка, отображающей скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования (увеличения прочности сгустка);
- K (мин) – время начального тромбообразования (достижение амплитуды сигнала в 20 мм);
- MA, мм – максимальная амплитуда кривой, характеризует макси-

мум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов, содержание фибриногена и отображает максимальную прочность сгустка.

Определение гемостатического потенциала методом НПТЭГ проводилось на нативной венозной крови, взятой из вены локтевого сгиба без наложения жгута, с использованием тромбозластографа АРП-01М «Меднорд» (ООО «Меднорд-Техника», Россия). Оцениваемые показатели пьезотромбозластограммы представлены в табл. 2, аппроксимация оцениваемых параметров на кривую пьезотромбозластограммы представлена на рисунке.

ходным уровнем, фиксировались только на 2-м ч после приема дабигатрана (увеличение показателя в 1,38 раза, $p = 0,001$). ТЭГ продемонстрировала большой временной охват – на втором часу фиксировались удлинение времени начала образования сгустка (увеличение показателя R в 1,11 раза, $p=0,009$), снижение интенсивности роста фибриновой сети (снижение значения угла альфа в 1,08 раза, $p=0,001$) и уменьшение максимальной плотности сгустка (снижение уровня показателя МА в 1,1 раза, $p=0,001$). Изменения в уровне показателей, характерные для структурной гипокоагуляции, сохраня-

лись в течение 4 ч – регистрировали снижение интенсивности фибриногенеза (снижение угла альфа в 1,05 раз, $p=0,001$) и снижение максимальной плотности сгустка (снижение уровня показателя МА в 1,09 раза, $p=0,001$). Через 12 ч после приема дабигатрана статистически значимые отличия параметров тромбозластограммы в сравнении с их исходным значением не были зарегистрированы.

Наибольшую информативность из используемых методов продемонстрировала НПТЭГ (табл. 4).

По результатам НПТЭГ действие дабигатрана регистрировалось на

Таблица 2

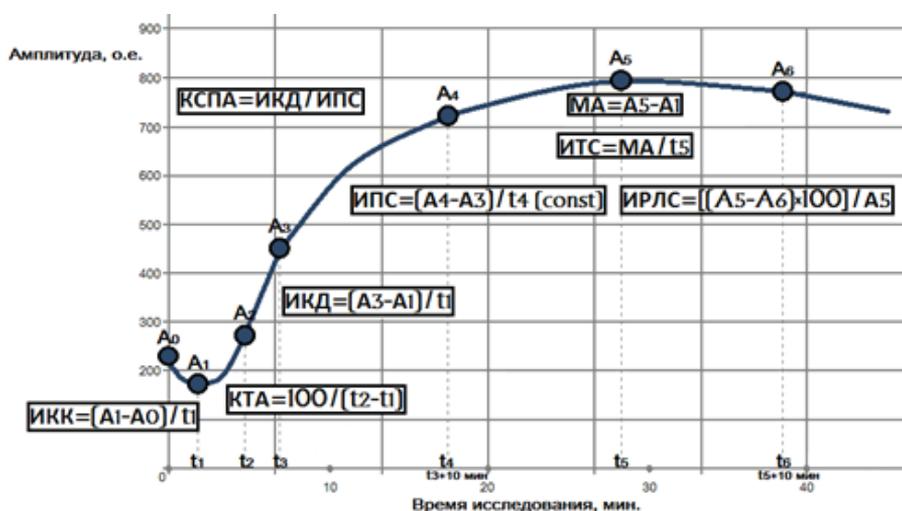
Оцениваемые параметры НПТЭГ

Показатель	Значение
Интенсивность контактной коагуляции, о.е.	Отображение агрегационной активности форменных элементов крови
Интенсивность коагуляционного драйва, о.е.	Отображение протеолитического и начала полимеризационного этапов III фазы свертывания крови
Константа тромбиновой активности, о.е.	Критерий оценки интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза
Интенсивность полимеризации сгустка, о.е.	Отображение интенсивности полимеризационного этапа
Максимальная амплитуда сгустка, о.е.	Характеристика максимальной плотности сгустка, обусловленной активностью форменных элементов крови и качественно-количественными характеристиками поперечно сшитого фибрина, после завершения полимеризации и процесса ретракции
Интенсивность тотального свертывания, о.е.	Общая оценка интенсивности формирования поперечно-сшитого фибрина
Интенсивность ретракции и лизиса сгустка, о.е.	Оценка литической активности в исследуемом образце крови
Коэффициент суммарной противосвертывающей активности, о.е.	Отображение суммарной противосвертывающей активности в аликвоте
t1, мин	Характеристика суспензионной стабильности крови
t3, мин	Время желирования крови
t5, мин	Время достижения максимальной плотности (ретракции) сгустка

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для проверки нулевой гипотезы сравнение исследуемых независимых групп проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Количественные показатели представлены в виде Me [LQ; Uq], где Me – медиана, LQ (Q25) – нижний квартиль, UQ (Q75) – верхний квартиль.

Результаты исследования. Максимальная выраженность антикоагулянтного эффекта дабигатрана была зарегистрирована через 2-4 ч после приема препарата (табл. 3-4).

Статистически значимые различия показателя АЧТВ, в сравнении с ис-



Кривая пьезотромбозластограммы с указанием параметров

Таблица 3

Динамический мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени и тромбоэластографии здоровых добровольцев до и после приема дабигатрана

Показатель	Фон	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 12 ч	
АЧТВ	36,0 [35,5; 38,5]	50,0 [47,0; 52,0]*	37,0 [35,0; 42,0]	38,0 [36,5; 42,5]	
ТЭГ	R	13,5 [13,0; 15,5]	15,0 [14,5; 16,5]*	13,5 [13,0; 14,5]	13,0 [13,0; 14,5]
	угол α	49,0 [47,5; 50,0]	45,0 [44,0; 45,0] *	46,5 [45,5; 47,0]*	48,0 [47,0; 49,5]
	K	6,5 [5,0; 7,0]	7,0 [6,5; 7,0]	6,5 [5,5; 6,5]	6,0 [5,0; 6,5]
	МА	51,0 [50,0; 60,0]	46,0 [45,0; 46,5] *	46,5 [45,0; 47,0]*	50,0 [49,0; 56,0]

Примечание. В табл. 3 и 4 * - статистически значимые различия в сравнении с фоновым уровнем показателя, $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Динамический мониторинг низкочастотной пьезотромбоэластографии здоровых добровольцев до и после приема дабигатрана

Показатель	Фон	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 8 ч	Через 12 ч	Через 24 ч
T1, мин	1,30 [1,15; 1,65]	4,00 [3,90; 4,10]*	4,10 [4,00; 4,20] *	2,20 [2,00; 3,80] *	2,40 [2,20; 2,45]*	1,30 [1,15; 1,35]
ИКК, о.е.	10,83 [8,00; 15,78]	12,20 [11,90; 12,50]	11,90 [10,47; 12,50]	13,89 [12,11; 18,18]	5,42 [3,71; 15,21]	18,57 [16,98; 24,29]*
КТА, о.е.	47,62 [29,76; 69,05]	18,52 [16,39; 19,23] *	14,29 [12,66; 14,93] *	28,57 [24,39; 33,33]	33,33 [33,33; 33,91]	33,33 [32,29; 33,91]
T3, мин	7,80 [5,00; 10,40]	12,80 [12,00; 14,10] *	16,00 [15,50; 17,90] *	9,80 [9,20; 12,00]	10,20 [9,10; 12,10]	7,20 [6,60; 7,35]
ИКД, о.е.	38,63 [27,37; 51,06]	20,31 [20,00; 21,28] *	19,21 [17,14; 19,35] *	25,59 [20,17; 26,12] *	25,98 [25,31; 26,74] *	38,61 [38,31; 41,81]
ИПС, о.е.	14,60 [12,15; 16,25]	15,00 [13,50; 17,50]	13,00 [12,00; 13,50]	14,00 [12,90; 14,00]	13,80 [11,90; 15,90]	16,30 [15,65; 16,50]
T5, мин	37,60 [34,25; 45,90]	46,00 [45,00; 47,00]	45,80 [45,00; 46,00]	44,00 [42,00; 46,00]	45,50 [45,00; 45,75]	37,20 [36,60; 37,85]
МА, о.е.	522,0 [493,5; 557,5]	500,0 [480,0; 550,0]	500,0 [490,0; 520,0]	498,0 [490,0; 525,0]	515,0 [501,5; 545,0]	486,0 [483,0; 500,5]
ИТС, о.е.	13,66 [12,50; 14,85]	11,11 [10,43; 11,70] *	11,36 [10,70; 11,56] *	11,67 [11,62; 11,93] *	11,32 [11,15; 11,91] *	13,33 [12,98; 13,59]
ИРЛС, %	0,38 [0,32; 0,94]	0,62 [0,46; 1,82]	0,65 [0,50; 1,33]	0,67 [0,31; 0,92]	1,21 [0,85; 1,45]	0,67 [0,34; 1,73]
КСПА, о.е.	2,59 [2,21; 3,30]	1,42 [1,16; 1,81] *	1,42 [1,24; 1,51] *	2,11 [1,73; 2,48] *	1,88 [1,71; 2,17] *	2,37 [2,33; 2,69]

ИКД в 2,57 раза ($p=0,016$) и в 1,9 раза ($p=0,002$) соответственно), а также удлинением времени желирования крови (прирост показателя t3 в 3,07 раза, $p=0,018$). Также на фоне хронометрической гипокоагуляции фиксировали снижение антикоагулянтной активности (снижение уровня показателя КСПА в 1,82 раза, $p = 0,002$).

«Пик» действия дабигатрана характеризуется общим снижением интенсивности гемокоагуляции (снижение значения показателя ИТС в 1,22 раза, $p=0,01$): увеличением суспензионной стабильности крови (увеличение значения показателя t1 в 3,15 раза, $p=0,001$), снижением интенсивности протеолитического этапа фибринолиза (снижение уровня показателей КТА и ИКД в 3,33 ($p=0,003$) и в 2,01 раза ($p=0,001$) соответственно), удлинением времени желирования крови (увеличение показателя t3 в 2,05 раза, $p=0,003$) по сравнению с исходным уровнем. На фоне общего снижения

интенсивности фибринолиза также регистрировали снижение напряженности антикоагулянтного потенциала (снижение значения показателя КСПА в 1,82 раза, $p=0,001$) по сравнению с исходным уровнем.

По прошествии 8 ч после приема препарата регистрировалось возвращение ряда показателей к исходному уровню (показатели КТА и t3). При этом было зафиксировано снижение уровня показателя t1 одновременно с увеличением уровня показателей ИТС и КСПА, что демонстрировало сдвиг гемостатического потенциала в сторону нормокоагуляции, который возвращался на прежний уровень гипокоагуляции к 12 ч.

Гипокоагуляционное состояние гемостатического потенциала сохранялось до 12 ч после приема препарата (снижение значения показателя ИТС в 1,2 раза, $p=0,024$) – сохранялись повышенное состояние суспензионной стабильности крови (увеличение значе-

ния показателя t1 в 1,66 раза, $p=0,015$), снижение интенсивности протеолиза фибриногена (снижение показателя ИКД в 1,48 раза, $p=0,035$). На 24-м ч исследования ГП здоровых добровольцев характеризовался нормокоагуляционным состоянием, сравнимым с исходным уровнем. Однако на заключительной точке у всех добровольцев регистрировалось изолированное увеличение агрегационной активности форменных элементов крови, что отображалось увеличением значения показателя ИКК в 1,71 раза ($p=0,029$) по сравнению с исходным значением. Динамика данного показателя демонстрирует изолированное увеличение агрегационной активности форменных элементов крови, наблюдающееся после завершения действия препарата.

Заключение. В данной статье представлены результаты сравнительного мониторинга фармакодинамики дабигатрана этексилата после разового приема 150 мг препарата здоровыми

добровольцами мужского пола локальным тестом гемостаза АЧТВ, а также глобальными тестами – ТЭГ и НПТЭГ.

Информативность теста АЧТВ ограничивалась двухчасовым диапазоном – «на пике» действия дабигатрана, по прошествии которого уровень показателя не имел статистически значимых различий в сравнении с исходным уровнем (4 и 12 ч).

Возможность более длительного мониторинга фармакодинамики дабигатрана была выявлена при проведении исследования с использованием нативной крови.

Методом ТЭГ влияние антикоагулянта регистрировали на протяжении 4 ч от момента приема препарата – на фоне максимальной выраженности эффекта дабигатрана фиксировали снижение скорости образования сгустка, интенсивности желирования и плотности фибрин-тромбоцитарной структуры. Через 12 ч после приема дабигатрана статистически значимые отличия параметров тромбоэластограммы в сравнении с их исходным значением (до приема препарата) не были зарегистрированы. Таким образом, метод ТЭГ регистрировал преимущественно «структурную» гипокоагуляцию, практически не отображая временные параметры образования сгустка.

И наоборот, методом НПТЭГ, продемонстрировавшим наибольший временной диапазон возможности регистрации действия дабигатрана, преимущественно регистрировались изменения параметров, отображающих хронометрическую гипокоагуляцию начальных этапов, снижение интенсивности протеолитического этапа фибринолиза, удлинение времени желирования крови. В ответ на снижение интенсивности образования сгустка регистрировали снижение суммарной противосвертывающей активности крови. В противовес данным, полученным методом ТЭГ, по результатам НПТЭГ на протяжении 24 ч не было зарегистрировано снижение интенсивности полимеризации фибрина, времени образования поперечно-сшитого фибрина и максимальной плотности сгустка, что демонстрирует компенса-

ционный резерв системы РАСК здоровых добровольцев при угнетении активности тромбина и этапов, предшествующих полимеризационному этапу фибринолиза. Также методом НПТЭГ у всех участников исследования через 24 ч после приема дабигатрана было выявлено изолированное увеличение агрегационной активности форменных элементов крови. Учитывая отсутствие изменений динамики агрегации форменных элементов крови во время индуцированной гипокоагуляции и интенсификацию ее после окончания действия антикоагулянта, возникает необходимость проведения дальнейших исследований с более пристальным исследованием агрегации тромбоцитов.

Литература

1. Тютрин И.И. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств / И.И. Тютрин, В.В. Удут. – Томск: Издат. дом Томского государственного университета, 2016. – С. 170.
2. Tyutrin II, Udut VV. Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for the diagnosis and correction of hemostasiological disorders. Publishing House of Tomsk State University. 2016: 170.
3. Удут В.В. Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы / В.В. Удут, И.И. Тютрин, М.А. Соловьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, №2. – С. 162-165.
4. Udut VV, Tyutrin II, Solovyev MA. Realities and prospects of global tests in assessing the functional state of the pro- and anticoagulant system. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015; 159 (2): 162-165.
5. Удут В.В. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в мониторинге противотромботической терапии / В.В. Удут, И.И. Тютрин, М.А. Соловьев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. - Т. 80, №11. – С.10-17.
6. Udut VV, Tyutrin II, Solovyev MA. Low-frequency piezothromboelastography technology in monitoring anti-thrombotic therapy. Experimental and Clinical Pharmacology 2017; 80 (11): 10-17. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13
7. Albaladejo P., Pernod G., Godier A. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(4):391-399. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.04.009

5. Cano E.L., Miyares M.A. Clinical challenges in a patient with dabigatran-induced fatal hemorrhage. Am J Geriatr Pharmacother. 2012;10(2):160-163. DOI: 10.1016/j.amjpharm.2012.02.004

6. Chen B.C., Viny A.D., Garlich F.M. Hemorrhagic complications associated with dabigatran use. Clin Toxicol (Phila). 2012;50(9):854-857. DOI: 10.3109/15563650.2012.721888

7. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. BMJ. 2014;349:g4670. Published 2014 Jul 23. DOI: 10.1136/bmj.g4670

8. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-1214. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615.

9. Gosselin R.C., Adcock D.M. The laboratory's 2015 perspective on direct oral anticoagulant testing [published correction appears in J Thromb Haemost. 2019 Apr;17(4):698]. J Thromb Haemost. 2016;14(5):886-893. DOI: 10.1111/jth.13266

10. Gosselin R.C., Douxfils J. Ecarin based coagulation testing. Am J Hematol. 2020;95(7):863-869. DOI: 10.1002/ajh.25852

11. Hernandez I., Baik S.H., Piñera A., Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation [published correction appears in JAMA Intern Med. 2018 Dec 1;178(12):1732]. JAMA Intern Med. 2015;175(1):18-24. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5398

12. https://www.boehringer-ingenheim.ru/sites/ru/files/files/pradaxa_150_mg_19-08-2020.pdf

13. Jelliffe R., Christians U. The New Direct-Acting Oral Anticoagulants Need to be Monitored!. Ther Drug Monit. 2020;42(3):357-359. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000745

14. Kim J., Jang H.J., Schellingerhout D. Short-Term Cessation of Dabigatran Causes a Paradoxical Prothrombotic State. Ann Neurol. 2021;89(3):444-458. DOI: 10.1002/ana.25964

15. Romiti G.F., Corica B., Proietti M. A comprehensive appraisal of dabigatran etexilate clinical evidence and applications: a 10-year-long story. Future Cardiol. 2021;17(2):215-226. DOI: 10.2217/fca-2020-0084

16. Solbeck S., Ostrowski S.R., Stensballe J., Johansson P.I. Thrombelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard tests. Int J Cardiol. 2016;208:14-18. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.148

17. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):285-295. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00001

18. Wigle P., Hein B., Bernheisel C.R. Anticoagulation: Updated Guidelines for Outpatient Management. Am Fam Physician. 2019;100(7):426-434.

19. Wychowski M.K., Kouides P.A. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. Ann Pharmacother. 2012;46(4):e10. DOI: 10.1345/aph.1Q747

В.М. Николаев, Н.М. Краснова, С.И. Софронова,
Е.С. Прокопьев, А.Ф. Кравченко, Д.А. Сычев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ИЗОНИАЗИДА С ПОМОЩЬЮ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.12

УДК 615.0744; 616.24-002.5

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определена равновесная концентрация изониазида в плазме крови у пациентов с туберкулезом легких, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Подтверждена высокая индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров: максимальная равновесная концентрация препарата, площадь под фармакокинетической кривой, средняя стационарная концентрация препарата, степень колебания концентрации изониазида в плазме крови пациентов с туберкулезом. Индивидуальные различия фармакокинетических параметров изониазида указывают на необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга при назначении изониазида.

Ключевые слова: туберкулез; фармакокинетика, равновесная концентрация, изониазид, высокоэффективная жидкостная хроматография.

The equilibrium plasma concentration of isoniazid in patients with pulmonary tuberculosis living in the Republic of Sakha (Yakutia) was determined by the method of high performance liquid chromatography. The high individual variability of pharmacokinetic parameters was confirmed: the maximum equilibrium concentration of the drug, the area under the pharmacokinetic curve, the average stationary concentration of the drug, the degree of fluctuation in the concentration of isoniazid in the blood plasma of patients with tuberculosis. Individual differences in the pharmacokinetic parameters of isoniazid indicate the need for therapeutic drug monitoring when prescribing isoniazid.

Keywords: tuberculosis; pharmacokinetics, equilibrium concentration, isoniazid, high performance liquid chromatography.

Введение. Туберкулез распространен во всех странах и возрастных группах. Согласно отчетам, предоставленным Всемирной организацией здравоохранения, в 2019 г. туберкулезом заболели 10 млн чел., умерло 1,4 млн чел.

Для лечения впервые выявленного лекарственно-чувствительного туберкулеза применяется высокоактивный противотуберкулезный препарат – изониазид. Изониазид нарушает синтез миколовых кислот, оказывает селективное бактериостатическое действие и бактерицидное влияние на *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) в стадии размножения.

Фармакокинетика изониазида непредсказуема и широко варьирует у пациентов, принимающих стандартные дозы препарата. Индивидуальные различия фармакокинетики изониазида зависят от множества факторов: возраст, пол, масса тела, расовая и этническая принадлежность, скорость ацетилирования, характер и тяжесть основного и/или сопутствующего заболеваний, нарушение функций элиминирующих систем, межлекарственные взаимодействия, наличие вредных привычек и т.п. [1,5,12,16].

Изониазид – препарат с концентрационно-зависимым антимикобактериальным действием. Уровень его концентрации в плазме коррелирует со скоростью излечения туберкулеза, абациллирования, частотой развития нежелательных лекарственных реакций и лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* [7,11,13,14]. С целью подбора оптимальной дозы изониазида необходимо знать зависимость

«доза – концентрация изониазида или площадь под фармакокинетической кривой». Для этого проводится терапевтический лекарственный мониторинг с определением равновесной концентрации лекарственного препарата в плазме крови. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга изониазида позволит рационализировать лечение туберкулеза, повысить эффективность лечения и минимизирует развитие нежелательных лекарственных реакций.

В настоящее время при мониторинге концентрации лекарственного средства в плазме крови пациентов широко используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Преимуществом метода ВЭЖХ перед остальными является высокая чувствительность и универсальность, методом ВЭЖХ одновременно определяются концентрации нескольких лекарственных веществ с достаточной селективностью, точностью и воспроизводимостью [8]. Однако в Республике Саха (Якутия) использование метода ВЭЖХ при мониторинге концентрации изониазида для определения равновесной концентрации препарата в плазме крови у пациентов с туберкулезом не применялся.

В связи с этим **целью** нашего исследования являлось определение концентрации изониазида в плазме

НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Nikolaev1126@mail.ru; **КРАСНОВА Наталия Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, krasnova14@mail.ru, SPIN-код: 8703-8169, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, sara2208@mail.ru; **ПРОКОПЬЕВ Егор Спиридонович** – директор НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, г. Якутск, prcftiz@gov14.ru, SPIN-код: 8046-5639; **КРАВЧЕНКО Александр Федорович** – д.м.н., зам. директора по мед. помощи в амбулаторных условиях НПЦ «Фтизиатрия», kravchenkoaf@tub.ykt.ru, eSPIN-код: 3188-6796, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9210-3407>; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, dmitrysychevrmapo@gmail.com, SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>.

крови методом ВЭЖХ и расчет фармакокинетических параметров изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в Республике Саха (Якутии).

Материал и методы исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом при ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» (протокол №3 от 26.09.2018г). В исследовании участвовали 35 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких (табл. 1). Критерии включения: впервые в жизни выявленный туберкулез легких, интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии, возраст пациентов 18–60 лет, наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения: генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования и другие сопутствующие заболевания, прием любого лекарственного средства длительностью более недели на протяжении последнего месяца, употребление алкогольных напитков, беременность.

В течение трех дней пациентам 1 раз в день вливали в вену капельно изониазид в дозе 10 мг/кг (не более 600 мг/сут) (Клинические рекомендации «Туберкулез органов дыхания у взрослых» (утв. Минздравом России 2018 г.). Пробы крови получали на 4-й день: за 15 мин до инъекции изониазида, затем через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 16 ч, 24 ч после нее. Кровь центрифугировали при 3000 г в течение 10 мин, плазму подвергали «шоковой заморозке» жидким азотом.

Плазму крови в количестве 200 мкл помещали в пробирку «Эппендорф» на 1,5 мл, добавляли 100 мкл 10%-ной трихлоруксусной кислоты, интенсивно встряхивали на вортаксе в течение 10 мин, центрифугировали 5 мин при 12100 g, отбирали 100 мкл для анализа. Определение концентрации изониазида проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Милихром а-02 фирмы ООО ИХ «ЭкоНова» (Россия). Хроматографическое исследование осуществляли на колонке ProntoSIL 120-3-C18 AQ. Условия для определения уровня изониазида методом ВЭЖХ были следующие: элюент А – 0,4 % октилсульфонат, 0,1 % трифторуксусная кислота, рН 2,2; элюент Б – ацетонитрил; градиент: регенерация – 700 мкл 1 % Б, 1-я ступень – 1–60 % Б за 2000 мкл, 2-я ступень – 100% Б 2000–2800 мкл; расход элюента 150 мкл; длины волн детектора 266 нм; постоянная времени детектора 0,18 с;

Таблица 1

Демографические и антропометрические показатели пациентов, включенных в исследование

Параметр		n=35
Возраст, лет (M±SD)		33,00±10,87
Рост, см (M±SD)		164,00±9,58
Вес, кг (M±SD)		55,00±8,24
Пол	Муж., чел. (%)	22 /35 (62,86)
	Жен., чел. (%)	13/35 (37,14)
Национальность	Якуты, чел. (%)	31/35 (88,57)
	Русские, чел. (%)	4/35 (11,43)
Степень ожирения	Дефицит, чел. (%)	5/35 (14,29)
	Норма, чел. (%)	28/35 (80,0)
	Избыток, чел. (%)	2/35 (5,71)
Диагноз	Инfiltrативный туберкулез, чел. (%)	16/35 (45,71)
	Очаговый туберкулез, чел. (%)	10/35 (28,57)
	Диссеминированный туберкулез, чел. (%)	9/35 (25,71)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

температура 40°C; давление 2,5–5,5 МПа; объем пробы 20 мкл. Хроматограмма рабочего образца плазмы крови пациента с туберкулезом легких при внутривенном введении изониазида, полученная в результате ВЭЖХ анализа, представлена на рис. 1.

На основании полученных значений концентраций изониазида проводился расчет следующих фармакокинетических показателей: $AUC_{t,ss}$ – площадь под фармакокинетической кривой в пределах интервала дозирования в стационарных условиях (ss) при многократном введении лекарственного средства; $C_{max,ss}$ – максимальная равновесная концентрация препарата в плазме крови; $C_{min,ss}$ – минимальная равновесная концентрация препара-

та в плазме крови; T_{max} – время достижения максимальной измеренной концентрации в плазме крови пациента; C_{av} – средняя стационарная концентрация препарата в плазме крови; DF – степень колебания концентрации препарата в плазме крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного вещества; k_{el} – константа элиминации лекарственного вещества; $T_{aboveCav}$ – период времени, в течение которого концентрация лекарственного вещества превышает C_{av} [2; 3].

Статистическую обработку собственных результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы IBM SPSS Statistics 24. Для проверки формы рас-

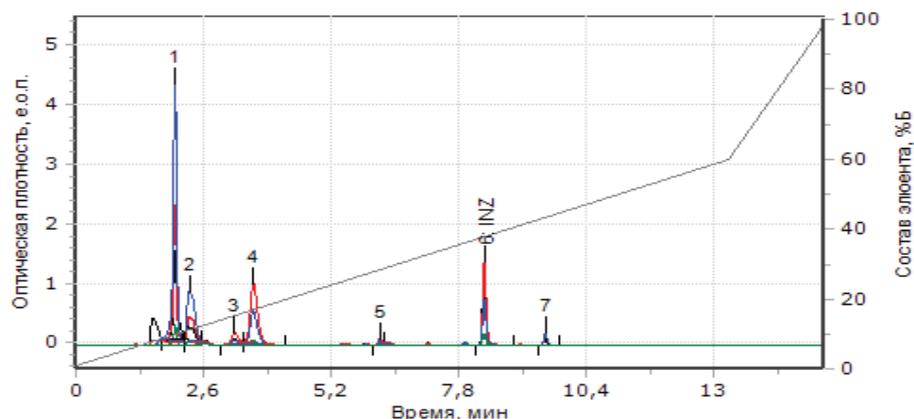


Рис. 1. Хроматограмма плазмы крови пациента с туберкулезом легких при внутривенном введении изониазида (INH)

пределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Исходные количественные переменные представлены в виде Ме [Q1-Q3] – медиана и межквартильный интервал (значения 25 и 75 перцентилей). Для сравнения двух независимых выборок использован U-критерий Манна – Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пациенты (35), включенные в исследование, не имели статистически значимых демографических и антропометрических различий. На 4-й день у 2/35 (5,71%) пациентов во время парентерального введения изониазида развились нежелательные явления: 1 пациент жаловался на головокружение, у второго - развилась тошнота, рвота, в связи с чем введение препарата было прекращено, пациенты исключены из анализа. Статистический анализ был выполнен по данным 33 пациентов.

В соответствии с поставленной целью и задачами в ходе исследования была определена концентрация изониазида в образцах плазмы крови для построения фармакокинетических кривых. Профиль «концентрация в плазме – время» после внутривенного введения изониазида в плазме крови пациентов, включенных в исследование, представлен на рис. 2.

Рассчитаны средние значения фармакокинетических параметров изониазида у пациентов, включенных в исследование: площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{T_{ss}}$) 37,69 (22,62-58,76) мкг·ч/мл; максимальная равновесная концентрация изониазида ($C_{max,ss}$) 12,76 (10,02-16,29) мкг/мл; время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) 0,50 (0,50-0,50) ч; средняя стационарная концентрация (C_{av}) 1,57 (0,94-2,44) мкг/мл; степень колебания концентрации препарата в плазме крови (DF) 753,20 (538,90-1149,00) %; период полужизни ($T_{1/2}$) 2,23 (1,71-3,79) ч; константа элиминации (k_{el}) 0,31 (0,18-0,40) ч⁻¹; время, в течение которого концентрация превышает C_{av} ($T_{aboveCav}$), 5,50 (4,50-5,50) ч.

По данным зависимости концентрации изониазида от времени были рассчитаны фармакокинетические параметры, представленные в табл. 2.

Персонализированный анализ фармакокинетических параметров изониазида показал их значительную индивидуальную вариабельность (табл. 2).

Максимальная концентрация в плазме изониазида (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой

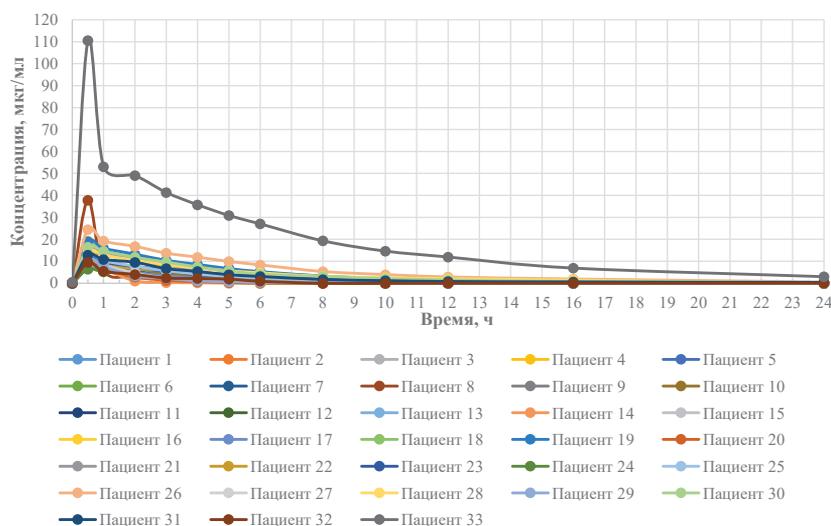


Рис. 2. Фармакокинетические кривые концентрации изониазида в плазме крови после внутривенного введения препарата пациентам, включенным в исследование

Таблица 2

Фармакокинетические параметры изониазида у пациентов с туберкулезом легких

№ пациента	$C_{max,ss}$, мкг/мл	T_{max} , ч	AUC_{τ}	k_{el} , ч ⁻¹	$T_{1/2}$, ч	C_{av} , мкг/мл	DF, %	$T_{aboveCav}$, ч
1	10,72	0,50	29,11	0,40	1,74	1,21	883,91	4,50
2	13,64	0,50	39,17	0,12	6,02	1,63	836,06	4,50
3	18,52	0,50	72,28	0,29	2,44	3,01	614,87	5,50
4	19,22	0,50	54,50	0,37	1,87	2,27	846,50	5,50
5	11,83	0,50	37,69	0,32	2,14	1,57	753,22	5,50
6	6,63	0,50	33,90	0,06	11,33	1,41	469,60	5,50
7	7,85	0,50	24,42	0,42	1,66	1,02	771,31	5,50
8	37,84	0,50	35,12	0,13	5,30	1,46	2586,06	3,50
9	13,98	0,50	74,90	0,18	3,80	3,12	442,69	5,50
10	6,81	0,50	31,17	0,39	1,78	1,30	523,91	7,50
11	10,02	0,50	22,10	0,58	1,20	0,92	1087,82	3,50
12	8,79	0,50	14,30	0,82	0,85	0,60	1475,67	4,50
13	7,65	0,50	15,20	0,76	0,91	0,63	1208,92	4,50
14	8,07	0,50	10,18	0,95	0,73	0,42	1901,66	1,50
15	18,17	0,50	58,76	0,33	2,13	2,45	742,85	5,50
16	16,08	0,50	26,08	0,31	2,24	1,09	1479,47	4,50
17	13,94	0,50	27,29	0,40	1,72	1,14	1225,95	4,50
18	16,29	0,50	78,01	0,19	3,72	3,25	501,23	5,50
19	18,94	0,50	84,35	0,22	3,10	3,52	538,94	5,50
20	10,52	0,50	15,45	0,75	0,92	0,65	1633,89	3,50
21	14,47	0,50	51,64	0,33	2,08	2,15	672,62	4,50
22	10,17	0,50	43,29	0,22	3,21	1,80	563,63	5,50
23	11,17	0,50	49,54	0,19	3,64	2,06	541,29	7,50
24	6,40	0,50	17,88	0,42	1,67	0,75	859,46	4,50
25	13,04	0,50	44,55	0,26	2,64	1,86	702,43	5,50
26	24,48	0,50	131,93	0,14	5,00	5,50	445,30	5,50
27	10,82	0,50	22,62	0,43	1,60	0,94	1147,56	3,50
28	14,67	0,50	75,75	0,09	7,68	3,16	464,88	5,50
29	11,16	0,50	20,12	0,28	2,51	0,84	1331,03	3,50
30	16,46	0,50	79,12	0,17	4,20	3,30	499,12	5,50
31	12,76	0,50	57,24	0,07	9,49	2,39	534,99	5,50
32	9,46	0,50	19,76	0,32	2,14	0,82	1149,03	5,50
33	110,60	0,50	449,44	0,12	5,91	18,73	588,45	7,50

Примечание. Ме [Q1-Q3] — медиана и межквартильный интервал (значения 25 и 75 перцентилей).

Таблица 3

Средние значения основных фармакокинетических параметров
изониазид для обеих групп пациентов

Параметр	1-я группа, n=23	2-я группа, n=10	p (критерий Краскела-Уоллиса)
$C_{max,ss}$, мкг/мл	12,29 [10,12-16,33]	13,04 [9,46-16,07]	p = 0,98
T_{max} , ч	0,50 [0,50-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	—
$AUC_{t,ss}$, мкг×ч/мл	38,43 [26,57-61,00]	26,08 [19,76-58,76]	p = 0,51
k_{cl} , ч ⁻¹	0,30 [0,17-0,40]	0,31 [0,26-0,32]	p = 0,98
$T_{1/2}$, ч	2,28 [1,70-3,89]	2,23 [2,13-2,64]	p = 0,98
C_{av} , мкг/мл	1,60 [1,10-2,54]	1,08 [0,82-2,44]	p = 0,51
DF, %	712,90 [532,20-1102,80]	859,50 [702,40-331,00]	p = 0,25
$T_{aboveCav}$, ч	5,50 [4,50-5,50]	5,50 [4,50-5,50]	p = 0,65

Примечание. Ме [Q1-Q3] – медиана и межквартильный интервал (значения 25 и 75 перцентилей); 1-я группа – пациенты с массой тела ≤ 60 кг, 2-я группа – пациенты с массой тела > 60 кг; p (критерий Краскела-Уоллиса) – статистически значимые различия при p < 0,05.

($AUC_{t,ss}$) – важнейшие фармакокинетические параметры изониазида, определяющие его эффективность и переносимость.

Оптимальная максимальная концентрация изониазида в плазме крови находится в диапазоне от 3 до 6 мкг/мл [6,9]. При назначении 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут) максимальная равновесная концентрация ($C_{max,ss}$) изониазида в плазме крови всех пациентов определялась выше 6 мкг/мл.

Для обеспечения необходимого терапевтического эффекта и снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций при лечении туберкулеза средняя стационарная концентрация (C_{av}) изониазида должна находиться в пределах терапевтического диапазона 1-2 мкг/мл [4,10]. Средняя стационарная концентрация (C_{av}) менее 1 мкг/мл определялась у 9/33 (27,27%) пациентов и составила 0,73±0,17 мкг/мл, более 2 мкг/мл – 13/33 (39,39%) пациентов, 4,22±4,45 мкг/мл.

J. Pasipanodya и соавт. установили, что значения площади под фармакокинетической кривой (AUC) изониазида ≤52 мкг×ч/мл являются предикторами приобретенной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* [15]. Значения $AUC_{t,ss}$ у 22/33 пациентов (66,67%) определялись ниже 52 мкг×ч/мл в течение 24 ч, среднее значение $AUC_{t,ss}$ составило 28,66±11,90 мкг×ч/мл.

Согласно инструкции по медицинскому применению период полуэлиминации ($T_{1/2}$) при повторных назначениях изониазида составляет 2-3 ч. Показатель $T_{1/2}$ значительно варьирует среди пациентов с бы-

стрым и медленным типом ацетилирования, составляет 0,5-1,6 и 2-5 ч соответственно (Государственный реестр лекарственных средств: [сайт]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=019337ee-bfad-48fe-b9a7-02c7ac9e109c&t=).

Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) изониазида у 12/33 пациентов (36,36%) был менее 2 ч, составил 1,39±0,43 ч. Короткий период полуэлиминации может быть обусловлен интенсивной биотрансформацией изониазида и указывать на быстрый тип ацетилирования препарата. У 13/33 (39,39%) пациентов период полуэлиминации составил более 5 ч (5,56±2,21ч), снижение скорости ацетилирования изониазида характерно для пациентов с медленным типом ацетилирования.

При анализе фармакокинетических параметров изониазида у пациентов установлен высокий разброс концентраций (DF, %) который не позволяет поддерживать постоянную концентрацию изониазида в плазме у данных пациентов.

У пациента №33 были обнаружены резко выделяющиеся значения: $AUC_{t,ss}$, $C_{max,ss}$, $T_{1/2}$, C_{av} (табл. 2). Высокие значения площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{t,ss}$) и максимальной концентрации в плазме ($C_{max,ss}$) изониазида коррелируют с развитием нежелательных побочных реакций [13].

Согласно дизайну исследования, пациентам изониазид назначался в расчетной дозе 10 мг/кг/сут, но не 600 мг в сут. Нами было проведено сравнение фармакокинетических параметров среди двух групп пациентов: 1-я

группа – пациенты с массой тела ≤ 60 кг; 2-я группа – пациенты с массой тела > 60 кг. Средние значения основных фармакокинетических параметров изониазида для сравниваемых групп пациентов представлены в табл. 3.

По результатам сравнения различий по фармакокинетическим параметрам не установлено.

Выводы

1. Высокие специфичность, точность, чувствительность и скорость анализа позволяют использовать метод ВЭЖХ для определения концентрации изониазида в плазме крови с целью проведения терапевтического лекарственного мониторинга при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза легких.

2. Впервые методом ВЭЖХ изучена равновесная концентрация изониазида в плазме крови у пациентов с туберкулезом легких, проживающих в Республике Саха (Якутия).

3. Установлена высокая индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров изониазида в плазме крови пациентов.

4. Индивидуальные различия фармакокинетических параметров изониазида указывают на необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга при назначении изониазида.

Литература

1. Морозова Т.Е. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии [Электронный ресурс]: Лечащий врач / Т.Е. Морозова, Д.А. Сычев, Н.В. Ших. – М.: ООО «Издательство "Открытые системы"», 2016. №03. URL: <http://www.rfbr.ru/pics/22394ref/file.pdf> (Дата обращения 08.11.2021).

Morozova T.E., Sychev D.A., Shikh N.V. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension [Electronic resource]: Physician // Open Systems Publishing House LLC (Moscow). 2016. No. 03. URL: <http://www.rfbr.ru/pics/22394ref/file.pdf> (Date of treatment 11/08/2021).

2. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007.

Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical trials; GEOTAR - MED, Moscow (2007).

3. Сергиенко В. И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / В.И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И.Б. Бондарева. – М.: ПАМН, 2003.

Sergienko V.I., Jelliff R., Bondareva I.B., Applied pharmacokinetics: basic provisions and clinical application; RAMS, Moscow (2003).

4. Ait Moussa L, El Bouazzi O, Serragui S, Soussi Tanani D, Soulaymani A, Soulaymani R. Rifampicin and isoniazid plasma concentrations in relation to adverse reactions in

tuberculosis patients: a retrospective analysis. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(6):239-247. doi:10.1177/2042098616667704

5. Ali MH, Alrasheedy AA, Kibuule D, et al. Isoniazid acetylation phenotypes in the Sudanese population; findings and implications. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019;17:100120. Published 2019 Sep 6. doi:10.1016/j.jc-tube.2019.100120

6. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update [published correction appears in *Drugs*. 2014 Jun;74(9):2061. Dosage error in article text]. *Drugs.* 2014;74(8):839-854. doi:10.1007/s40265-014-0222-8

7. Combrink M, Loots DT, du Preez I. Metabolomics describes previously unknown toxicity mechanisms of isoniazid and rifampicin. *Toxicol Lett.* 2020;322:104-110. doi:10.1016/j.toxlet.2020.01.018

8. Fernandes GFDS, Salgado HRN, Santos JLD. Isoniazid: A Review of Characteristics,

Properties and Analytical Methods. *Crit Rev Anal Chem.* 2017;47(4):298-308. doi:10.1080/10408347.2017.1281098

9. Huerta-García AP, Medellín-Garibay SE, Ortiz-Álvarez A, et al. Population pharmacokinetics of isoniazid and dose recommendations in Mexican patients with tuberculosis. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(4):1217-1226. doi:10.1007/s11096-020-01086-1

10. Isoniazid. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; April 5, 2018.*

11. Jung JA, Kim TE, Lee H, et al. A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5433-5438. Published 2015 Sep 30. doi:10.2147/DDDT.S87131

12. Motta I, Calcagno A, Bonora S. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization?. *Expert*

Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(1):59-82. doi:10.1080/17425255.2018.1416093

13. O'Connor C, Brady MF. Isoniazid. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 18, 2021.*

14. Park JS, Lee JY, Lee YJ, et al. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(1):92-98. Published 2015 Oct 12. doi:10.1128/AAC.00693-15

15. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1464-1473. doi:10.1093/infdis/jit352

16. Ramachandran G, Agibothu Kupparam HK, Vedhachalam C, et al. Factors Influencing Tuberculosis Treatment Outcome in Adult Patients Treated with Thrice-Weekly Regimens in India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5):e02464-16. Published 2017 Apr 24. doi:10.1128/AAC.02464-16

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

В.Н. Неустроева, Г.И. Симонова, О.В. Татарина,
Е.С. Кылбанова

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СОСТАВА РАЦИОНОВ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ В ПОПУЛЯЦИИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.13

УДК 613.2

В статье представлены результаты эпидемиологического исследования микронутриентного состава рациона фактического питания населения г. Якутска в возрасте 60 лет и старше. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что у обследованных профиль витаминов и минеральных веществ в рационе фактического потребления был дефицитный, особенно отмечалось снижение с возрастом. Выявлены гендерные различия содержания витаминов и минеральных веществ в рационах питания. Значительный дефицит микронутриентов способствует развитию и прогрессированию гериатрических синдромов у пожилых.

Ключевые слова: питание, микронутриенты, витамины, микроэлементы, пожилой, старческий возраст.

The article presents the results of an epidemiological study of the micronutrient composition of the actual diet of the population of Yakutsk aged 60 years and older. The data obtained allowed us to conclude that the profile of vitamins and minerals in the diet of the examined population was deficient, especially there was a decrease with older age. Gender differences in the content of vitamins and minerals in the diet were revealed. Significant micronutrient deficiencies contribute to the development and progression of geriatric syndromes in the elderly.

Keywords: nutrition, micronutrients, vitamins, microelements, elderly, senile age.

Введение. Важнейшей целью реализации национального проекта «Демография» в Российской Федерации является увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни населения. Несомненно, данная задача неразрывно связана с состоянием

здоровья населения пожилого и старческого возраста. Одним из немаловажных факторов, влияющих как на состояние здоровья, так и на самочувствие указанной категории населения, является сбалансированное питание. Известно, что сбалансированное питание необходимо для восполнения физиологических потребностей организма в пищевых веществах (макро- и микронутриентов) и энергии. Рациональное и сбалансированное питание способствует устойчивости организма к негативным последствиям влияния окружающей среды, снижению риска развития алиментарно-зависимых заболеваний и увеличению продолжительности жизни [4, 8, 12]. Часто население старших возрастных групп

относят к повышенной группе риска по ряду причин, одной из которых является уменьшение потребления пищи, которое может привести к развитию синдрома мальнутриции (недостаточности питания).

Существующие в настоящее время проблемы питания у пожилых являются одной из немаловажных причин формирования многочисленных гериатрических синдромов (саркопения, старческая астения, падения, пролежни, депрессия, снижение когнитивных функций и др.), что ухудшает не только качество жизни, функциональный статус пожилого человека, но и прогноз показателей заболеваемости и смертности [5, 11, 12]. В связи с этим становится актуальным изучение состояния

НЕУСТРОЕВА Варвара Николаевна – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, neusvn@mail.ru; **СИМОНОВА Галина Ильинична** – д.м.н., проф., г. Новосибирск; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., гл. врач ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», с.н.с. ЯНЦ КМП; **КЫЛБАНОВА Елена Семеновна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

фактического питания данной возрастной категории для профилактики и возможной коррекции гериатрических синдромов у пожилого населения, проживающего на территории Республики Саха (Якутия).

Целью данного исследования явилось изучение микронутриентного (витаминов и минеральных веществ) состава рационов фактического питания в популяции пожилого населения г. Якутска.

Материалы и методы исследования. В данной работе использованы материалы эпидемиологического исследования, проведенного в рамках научно-исследовательской работы «Эпидемиология некоторых хронических неинфекционных заболеваний и риск-факторов у лиц пожилого и старческого возраста (в т.ч. долгожителей) г. Якутска» Якутским научным центром комплексных медицинских проблем. Дизайн исследования соответствует одномоментному популяционному исследованию (cross-sectional population study), описание которого приводится в ранее опубликованной работе авторов [1].

Для исследования было выбрано население г. Якутска в возрасте 60 и более лет. Отобранная репрезентативная выборка населения в возрасте от 60 лет и старше составила 5,3% от общего числа жителей города. Для обследования были собраны данные от 775 чел. Средний возраст обследованных составил 75,7 года со стандартным отклонением 9,4 года, отклик 79,9%. Для анализа микронутриентов (витаминов и минеральных веществ) в рационе питания были использованы данные, полученные от 244 мужчин и 331 женщины.

Для исследования были использованы валидизированные анкеты и вопросы, которые включали социаль-

но-демографические характеристики и данные по фактическому питанию [1].

Для оценки фактического питания использовали метод анализа частоты потребления пищевых продуктов. База данных «Таблицы химического состава блюд и кулинарных изделий», учитывающая потери при термообработке, была использована для определения микронутриентного состава рационов питания. Проанализированы суточные рационы питания на основе оценки как количественного содержания, так и соотношения микронутриентов. Для анализа полученных данных были использованы нормы физиологической потребности в пищевых веществах и энергии для различных групп населения [6].

Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием компьютерной программы для обработки статистических данных SPSS Statistic (11,5 версия) со значением значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проанализированные данные оценки среднесуточного содержания микронутриентов (витаминов – А, В₁ и В₂, β-каротина, РР, С и минеральных веществ – натрия, калия, кальция, магния, фосфора и железа) в рационах фактического питания показали недостаточное потребление по уровню рекомендованных физиологических норм потребностей для мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше.

Средние уровни потребления витаминов представлены в табл. 1. Дефицит потребления витаминов в рационах питания относительно рекомендуемого уровня отмечался в обеих группах. Однако среднесуточное потребление витаминов А, В₁, В₂ и РР было статистически значимо выше в мужской популяции по сравнению с аналогичными показателями у жен-

щин. Не выявили значимых гендерных различий по уровню витамина С и β-каротина.

Как следует из данных табл. 2, в общей популяции пожилых в рационах питания наблюдается превышение потребления натрия над рекомендуемыми значениями. Причинами такого превышения могут быть повышенное употребление соли в пищевом рационе («всегда добавляю соль» при приготовлении пищи указали 83,3% опрошенных и «добавляю соль в приготовленную еду» – 25,6%).

Как видно из представленных результатов, все обследованные имели выраженный дефицит потребления калия ($2207,92 \pm 42,41$ мг/сут), кальция ($515,89 \pm 11,50$ мг/сут) и магния ($255,70 \pm 3,90$ мг/сут) в рационе фактического питания (табл. 2). В то же время выявлено повышенное содержание фосфора ($941,80 \pm 14,73$ мг/сут) и железа ($17,44 \pm 0,21$ мг/сут) у обследованных, что связано с повышенным потреблением мясных, рыбных продуктов в суточном рационе (38,4%). Следует отметить, что в мужской популяции значимо более высокое потребление натрия, магния, фосфора и железа, чем в женской. По уровню потребления калия и кальция значимых гендерных различий не выявлено (табл. 2).

Анализ уровня среднесуточного потребления в зависимости от возраста как витаминов, так и минеральных веществ установил, что в возрастной группе 60-69 лет потребление выше, при этом в рационе питания выявлена тенденция к снижению витаминов и минеральных веществ, достигая минимума у долгожителей (90 лет и старше) (табл. 3).

В нашем исследовании средние данные оценки микронутриентного статуса, по данным фактического питания у пожилых, сопоставимы с ана-

Таблица 1

Среднесуточное содержание витаминов (мг/сут) в рационах питания мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше г. Якутска, $M \pm m$

Показатель	Общее число обследованных (n=575)	Мужчины (n=244)	Женщины (n=331)	$p_{м-ж}$	Рекомендуемые величины, мг
Витамин А, РЭ ^Δ	0,49±0,02	0,53±0,04	0,45±0,02	0,045	0,9
β-каротин	3,09±1,07	2,86±1,27	3,24±1,6	0,075	5,0
Витамин В ₁	0,91±0,01	0,99±0,02	0,86±0,02	0,000	1,5
Витамин В ₂	1,18±0,02	1,25±0,03	1,12±0,03	0,001	1,8
Витамин РР	11,66±0,18	12,72±0,27	10,89±0,23	0,000	20
Витамин С	86,13±2,42	82,49±3,36	88,81±3,41	0,198	100

Примечание. ^Δ - витамин А в ретиноловом эквиваленте (РЭ).

Таблица 2

Среднесуточное содержание минеральных веществ (мг/сут) в рационах питания мужчин и женщин г. Якутска в возрасте 60 лет и старше, $M \pm m$

Показатель	Общее число обследованных (n=575)	Мужчины (n=244)	Женщины (n=331)	$P_{м-ж}$	Рекомендуемые величины, мг
Натрий	1457,34±22,85	1632,31±38,01	1328,36±25,97	0,000	1300
Калий	2207,92±42,41	2251,42±59,96	2175,84±58,95	0,379	3500
Кальций	515,89±11,50	530,43±19,50	505,17±13,86	0,278	1200
Магний	255,70±3,90	265,95±5,78	248,15±5,24	0,024	420
Фосфор	941,80±14,73	1015,35±24,58	887,59±17,52	0,000	700
Железо	17,44±0,21	18,33±0,32	16,78±0,28	0,000	Мужчины - 10, женщины – 18

Таблица 3

Среднесуточные показатели витаминов и минеральных веществ (мг/сут) в рационах питания мужчин и женщин в зависимости от возраста г. Якутска 60 лет и старше, $M \pm m$

Возрастная группа / показатель	60-69 лет (I группа) (n=179)	70-79 лет (II группа) (n=192)	80-89 лет (III группа) (n=132)	90 лет и старше (IV группа) (n=72)	p^*
Витамин А, РЭ	0,48±0,02	0,46±0,03	0,52±0,06	0,52±0,06	I- III***, II-III**
β -каротин	3,88±2,47	3,19±1,62	2,49±1,76	2,15±1,67	I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***
Витамин В ₁	1,03±0,02	0,96±0,02	0,80±0,03	0,72±0,04	I- II*, I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***
Витамин В ₂	1,32±0,04	1,21±0,03	1,05±0,04	0,96±0,05	I- II*, I- III***, I-IV***, II-III***, III-IV***
Витамин РР	13,05±0,34	11,64±0,28	10,41±0,33	10,58±0,54	I- II**, I- III***, II-III***, II-IV**
Витамин С	102,70±4,47	92,54±4,45	68,56±4,29	60,04±4,65	I- II*, I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***
Натрий	1632,95±44,39	1541,80±35,90	1266,52±36,92	1145,39±62,55	I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***, III-IV***
Калий	2528,16±93,10	2286,47±63,0	1934,86±71,75	1702,87±82,85	I- II*, I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***, III-IV*
Кальций	577,81±20,26	540,17±19,44	463,78±23,17	392,75±31,76	I- III**, I-IV***, II-III***, II-IV***, III-IV***
Магний	291,64±7,59	266,78±5,66	225,61±7,25	191,96±9,22	I- II*, I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***, III-IV***
Фосфор	1055,04±26,67	971,33±23,22	837,66±28,44	772,49±42,55	I- II*, I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***
Железо	19,13±0,41	18,09±0,32	16,07±0,41	14,02±0,52	I- III***, I-IV***, II-III***, II-IV***, III-IV***

Примечание. Статистическая значимость различий между возрастными группами * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

логичными показателями других исследований [2, 3, 7, 9, 10, 13]. Следует отметить, что дефицит микронутриентов в суточном рационе способствует изменению химического состава и энергетической ценности рациона. Подобные изменения приводят к нарушению сбалансированного питания и указывают на высокий риск развития синдрома недостаточности питания (мальнутриции) у пожилых людей. Основными причинами являются как физиологические особенности, так и уменьшение количества потребляемой пищи, ограничение продуктового набора, снижение физической активности и наличие хронических заболеваний с возрастом.

Это свидетельствует о необходимости

сти проведения своевременной и регулярной оценки питания у пожилых, выявления причин, коррекции и лечения выявленных нарушений [5].

Заключение. Анализ результатов нашего исследования показал, что у всех респондентов профиль микронутриентного состава изучаемых витаминов и минеральных веществ в суточных рационах фактического питания был оценён как дефицитный. Среднесуточное потребление витаминов в мужской популяции было значительно выше по сравнению с аналогичными показателями у женщин, за исключением уровня потребления витамина С и β -каротина, где не выявлено значимых различий.

В суточных рационах питания об-

щей популяции пожилых выявили повышенное потребление натрия, фосфора, железа и дефицит потребления кальция, магния. Установлено, что у мужчин значимо более высокое потребление натрия, магния, фосфора и железа, чем в женской популяции. По уровню потребления калия и кальция значимых гендерных различий не выявлено. Следует отметить, что с возрастом выявлена тенденция к снижению уровня потребления микронутриентов в рационе питания. Подобные изменения связаны с физиологическими особенностями организма пожилых людей, изменением пищевого поведения (уменьшение количества потребляемой пищи, ограничение продуктового набора), снижением физической

активности и наличия хронических заболеваний с возрастом.

Таким образом, выявленные нарушения нутритивного статуса у лиц старших возрастных групп позволяют предположить наличие проявлений синдрома недостаточности питания, что ухудшает прогноз состояния здоровья населения пожилого и старческого возраста. Необходим системный подход для своевременной диагностики и коррекции нарушений питания у пожилых людей.

Литература

1. Анализ фактического питания геронтов г. Якутска / В.Н. Неустроева, Г.И. Симонова, Е.С. Кылбанова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2012. – №2 (38). – С.83-85.
2. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987-2017 гг. / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, Д.Б. Никитюк [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 4. – С. 62-68. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10043.
3. Досжанова Г.Н. Гигиеническая оценка пищевого статуса населения геронтологической службы / Г.Н. Досжанова, А.А. Абдулдаева // Гигиена и санитария. – 2017. – Т.96 (11). – С. 1084-1087.
4. Манчук В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири / В.Т. Манчук // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 93-98.
5. Недостаточность питания у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. Клинический случай / В.С. Остапенко, М.М.-Б. Балаева, Н.К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 01. – С. 110-115. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-110-115.
6. О новых (2021) Нормх физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации / А.Ю. Попова, В.А. Тутельян, Д.Б. Никитюк // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 4. – С. 6-19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
7. Оценка фактического питания пожилых людей, проживающих на территории республики Башкортостан / Т.К. Ларионова, А.Б. Бакиров, Р.А. Даукаев // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 37-42. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10051
8. Питание и Север: гигиенические проблемы Арктической зоны России (обзор литературы) / А.В. Истомин, И.Н. Федина, С.В. Шкурихина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т.97 (6). – С. 557-563.
9. Проблема минеральной недостаточности при хроническом панкреатите в зависимости от возраста / Л.С. Бабинец, Н.А. Шевченко, Л.С. Цибульская // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 2. – С. 58-63. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10018
10. The problem of mineral deficiency in chronic pancreatitis depending on age / L.S. Babinets, N.A. Shevchenko, L.S. Tsubul'skaya // Issues of Nutrition. – 2019. – Vol. 88, № 2. – P. 58-63. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10018
11. Сравнение данных оценки витаминной обеспеченности населения Арктической зоны России с помощью. Расчетных и биохимических методов / Н.А. Бекетова, О.А. Вржесинская, Э.Э. Кешабянц [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27, №1. – С. 41-48.
12. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий / А.К. Батурич, А.Н. Мартинчик, А.О. Камбаров // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 60-70. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10042>
13. Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения 2018. URL: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/index.html
14. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality / В.М. Попкин, С. Corvalan, L.M. Grummer-Strawn // Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10 217. – P. 65-74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32497-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32497-3)
15. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries / В.М. Попкин, Л.С. Адаир, С.В. Нг // Nutr. Rev. – 2012. – Vol. 70. – P. 3-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x>



А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, С.С. Находкин,
В.Г. Пшенникова, Н.Н. Готовцев, С.С. Кузьмина,
Н.Н. Сазонов, С.А. Федорова

УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА И ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.14

УДК 577.17

Целью данного исследования являлась оценка уровней тестостерона в сыворотке крови в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) у молодых мужчин в Якутии в возрасте от 18 до 28 лет. Обнаружено, что у мужчин с избыточной массой тела уровень тестостерона был значительно ниже по сравнению с теми, у кого был дефицит избыточной массы или она была в норме. Сравнительный анализ уровней тестостерона по общемировым данным подтвердил обратную корреляцию уровня тестостерона с ИМТ. Гетерогенность исследований была в пределах средней, что может свидетельствовать об отрицательной корреляции уровня тестостерона с ИМТ, вне зависимости от расовой и этнической принадлежности.

Ключевые слова: тестостерон, мужчины, дефицит массы тела, избыток массы тела, ожирение

The purpose of this study was to assess the levels of testosterone in the blood serum depending on the body mass index (BMI) in young men in Yakutia. It was found that in overweight individuals, testosterone levels were significantly lower, compared with those who had underweight or normal weight. A comparative analysis of testosterone levels according to global data confirmed the inverse correlation of testosterone levels with BMI. The heterogeneity of the studies was within the average heterogeneity, which may indicate a negative correlation of testosterone levels with BMI, regardless of race and ethnicity.

Keywords: testosterone, men, underweight, overweight, obesity.

Введение. В соответствии с заявлением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), многие страны с низким и средним доходом на душу населения столкнулись одновременно сразу с несколькими формами неполноценного питания: недостаточное питание и переизбыток. Недостаточное питание приводит к истощению, к задержке роста и к дефициту массы тела, а переизбыток – к энергетическому дисбалансу, в результате которого развивается ожирение [9]. Считается, что дефицит массы тела (в тексте часто используется синоним – вес) может приводить к остеопорозу [31], снижению иммунитета, мышечной слабости, поражению сердечно-сосудистой и нервной систем [10, 14]. Критический недостаток веса может стать причиной летального исхода вследствие крайнего истощения [15]. В свою очередь,

ожирение связывают с повышенным риском церебральной ишемии сердца, сахарным диабетом 2-го типа и репродуктивными нарушениями [11, 12].

В последние годы возросли показатели ожирения у мужчин, что может привести к долгосрочным последствиям для ряда гомеостатических процессов, включая репродуктивную функцию [25]. У мужчин ожирение негативно влияет на уровни тестостерона [23], на количество и качество сперматозоидов [24] и считается наиболее частой причиной мужского гипогонадизма [19]. При ожирении I степени у мужчин снижается общий тестостерон из-за резистентности к инсулину, что приводит к снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны [34]. Более тяжелое ожирение дополнительно связано со снижением уровня свободного тестостерона, из-за подавления стероидной гормонально-взаимосвязанной системы (ось гипоталамус-гипофиз-яички) [34]. При этом снижение тестостерона в крови само по себе приводит к увеличению ожирения, создавая самовоспроизводящийся цикл метаболических осложнений [16].

С другой стороны, в настоящее время очень мало исследований о проблемах недоедания и недостаточной массы тела у мужчин. В основном такие исследования касаются младенцев, детей (до 5 лет) и женщин репродуктивного возраста. В свою очередь, недостаточная масса тела связана не только с рядом заболеваний [14, 25,

31], но также является предиктором хронического дефицита энергии, который негативно влияет на трудоспособность людей [33]. Также мало исследований о влиянии недостаточного веса на репродуктивные гормоны у мужчин, в том числе и тестостерон. В основном такие исследования о влиянии дефицита веса на уровни тестостерона в крови проведены на выборках пожилых мужчин, в рамках терапии возрастного андрогенного дефицита [20, 21, 26].

В связи с этим **целью** данного исследования является оценка зависимости уровня тестостерона в сыворотке крови от индекса массы тела (дефицит веса, нормальный вес, избыточный вес) у здоровых молодых мужчин в Якутии, в возрасте от 18 до 28 лет, в сравнении с общемировыми данными.

Материалы и методы исследования. В настоящее исследование было включено 87 мужчин, средний возраст которых составил $20,15 \pm 2,15$ года. Все участники – якуты, которые были здоровы во время исследования и прошли анкетирование с указанием пола, национальности, возраста. Участники исследования не предъявляли жалобы на состояние здоровья и не состояли на диспансерном учете по хроническим заболеваниям. Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом по биомедицине

ФГБНУ «Якутский НЦ комплексных медицинских проблем»: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ГОТОВЦЕВ Ньургун Намумович** – н.с.; Институт естественных наук ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова»: **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с. НИЛ молекулярной биологии, **КУЗЬМИНА Саргылана Семеновна** – к.б.н., доцент, **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф., **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. НИЛ.

ской этике при ЯНЦ КМП (г. Якутск, протокол № 16 от 13 декабря 2014 г.).

Антропометрические показатели (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) определяли для всех участников по стандартизованным методам. ИМТ рассчитывали делением массы тела на квадрат роста. Согласно классификации ВОЗ [37], выборка была подразделена на 3 группы по ИМТ: дефицит веса ($\leq 18,49$ кг/м²), нормальный вес (18,5-24,99 кг/м²), избыточный вес (≥ 25 кг/м²) и ожирение (≥ 30 кг/м²).

Анализ тестостерона в сыворотке крови. Венозная кровь для исследования забиралась у всех участников утром после 12-часового голодания. Для определения уровня циркулирующего в крови тестостерона использовали иммуноферментный набор «СтероидИФА-тестостерон» (ООО «Компания Алкор Био», Российская Федерация). Концентрацию тестостерона в образцах измеряли при длине волны 450 нм в микротитровальном планшет-ридере VICTORX5 Multimode Plate Reader («Perkin Elmer Inc.», США).

Критерии поиска публикаций для проведения сравнительного анализа. Основной поиск подходящих исследований был проведен в электронных базах данных PubMed-Medline и eLibrary.Ru. Были использованы следующие строки поиска: "testosterone AND men OR young men AND body mass index OR BMI". Последний поиск был проведен 04.10.2021 г. Подробная информация о каждом включенном исследовании была собрана в предварительно разработанной форме. Таким образом, данные собирались следующим образом: первый автор, дата публикации, место проведения исследования, размер выборки, возраст участников, ИМТ (среднее значение), уровни тестостерона в сыворотке крови (среднее значение), методы измерения уровней тестостерона (иммуоэлектрохемилюминесценция – ЭХЛ, иммуноферментный анализ – ИФА, радиоиммунологический анализ – РИА). Методологическое качество включенных исследований оценивалось с помощью шкалы Ньюкасла-Оттавы. Всего в этой форме было задействовано 9 пунктов. Окончательные оценки статьей в настоящем анализе варьировали от 6 до 9 пунктов. Сравнительный анализ проводили с использованием программного обеспечения The RevMan 5.3 («The Cochrane Collaboration», Великобритания). Разница уровней тестостерона в крови у лиц с ожирением и нормальной массой тела оценивалась с помощью общей обратной дисперсии.

Гетерогенность была оценена с помощью критерия Q на основе анализа χ -квадрат и статистического критерия I² (значение $p < 0,10$ обозначало значимость). Критерии включения исследований в настоящий анализ были следующими: исследования должны были быть контролируемыми, перекрестными, проспективными или клиническими, исследования должны были изучать уровни тестостерона в сыворотке крови у мужчин в возрасте от 18 до 30 лет с нормальным весом ($< 24,9$ кг/м²) и/или с избыточным весом и с ожирением (≥ 25 кг/м²). Критерии исключения были следующие: неконтролируемые исследования, отсутствие достаточной информации о концентрациях тестостерона, отсутствие данных об ИМТ, дублирующее исследование.

Поиск литературы и подходящие исследования. Поиск литературы в электронных базах данных выявил 110118 публикаций (PubMed-Medline – 106644 и eLibrary.Ru – 3474). После применения разных фильтров (воз-

раст выборки, пол, единица измерения тестостерона в крови) 109882 статей были исключены. Были рассмотрены полные тексты 198 статей, и это привело к исключению 186 статей. В итоге 12 публикаций [2, 3, 5-7, 13, 17, 18, 29, 30, 32, 35] соответствовали критериям включения и были включены в окончательный анализ (рис. 1).

Статистический анализ. Результаты анализировали с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных Statistica 13.5 («TIBCO Software Inc.», США). Значения $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми. Все результаты выражали как среднее значение (\pm) стандартное отклонение. Сравнительный анализ между тремя группами, стратифицированными по ИМТ, был произведен с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. В настоящем исследовании средний уровень тестостерона в сыворотке крови у молодых мужчин (18-28 лет) составил

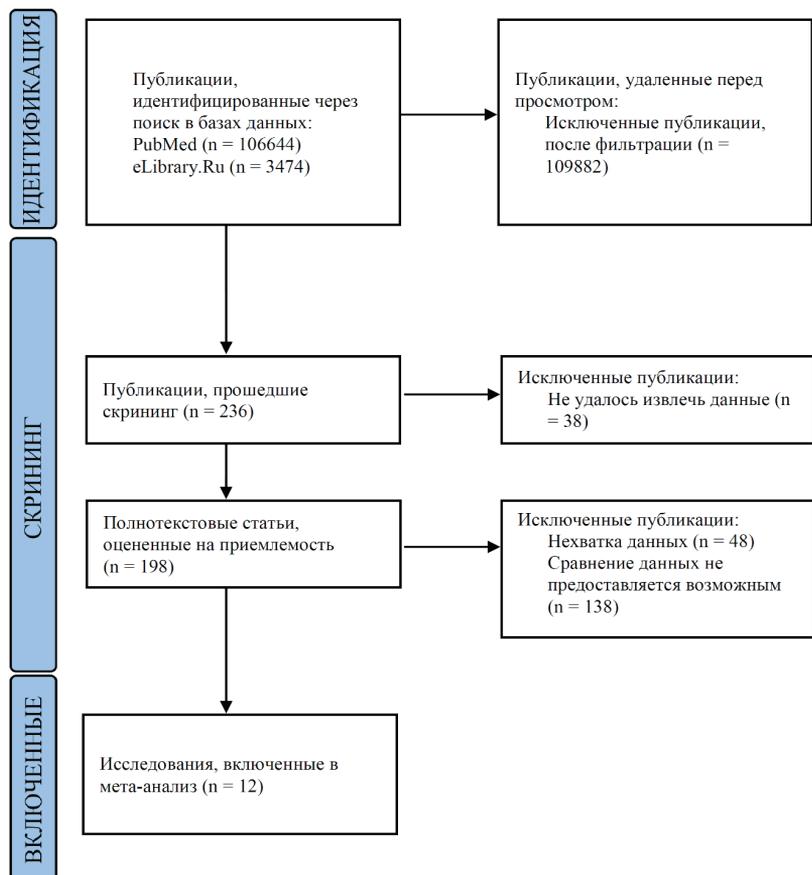


Рис. 1. Отбор публикаций для сравнительного анализа: Представление процесса, с помощью которого соответствующие исследования были извлечены из баз данных, отобраны или исключены. Предпочтительные моменты для представления результатов систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA). (Цитируется по: Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71)

Таблица 1

ИМТ и уровень тестостерона у молодых мужчин (n=87)

Параметры	Дефицит веса (n=11)	Нормальный вес (n=64)	Избыток веса (n=12)	Избыток веса и дефицит веса	Избыток веса и нормальный вес	Нормальный вес и дефицит веса
Возраст, лет	18,91±0,83	20,25±2,26	20,75±2,05	p=0,01	p=0,231	p=0,09
Рост, см	170,36±5,87	173,81±5,33	175,75±7,63	p=0,157	p=0,648	p=0,144
Вес, кг	50,45±3,42	67,25±7,51	83,25±10,13	p<0,01	p<0,01	p<0,01
ИМТ, кг/м ²	17,39±0,91	22,22±1,85	26,87±1,68	p<0,01	p<0,01	p<0,01
Тестостерон, нмоль/л	23,06±5,66	22,9±8,24	18,54±5,73	p=0,04	p=0,03	p=0,703

Примечание. Жирным выделены статистически достоверные различия.

22,47±7,75 нмоль/л. Ранее у якутов (18-25 лет) были определены уровни тестостерона в сыворотке крови, которые варьировали от 12 до 30 нмоль/л [1, 2, 4]. В целом результаты настоящего исследования согласуются с более ранними работами, в которых уровень тестостерона изучался в сопоставлении с некоторыми параметрами мужской фертильности (спермограмма) [1], с психоэмоциональным состоя-

нием у спортсменов в перерывах, во время соревновательного периода [4] и в зависимости от метаболических показателей [2].

В табл. 1 представлены антропометрические характеристики и уровень тестостерона в сыворотке крови для всей выборки (n=87). Оценка влияния ИМТ на уровень тестостерона показала, что в группе мужчин с избыточным весом средний уровень тестостерона

был статистически значимо ниже, чем в группе мужчин с дефицитом массы тела и с нормальным весом. Результаты настоящего исследования согласуются с исследованием Л.В. Осадчук и др., [2] где у мужчин с избыточным весом и с ожирением также был обнаружен пониженный уровень тестостерона.

Средние уровни тестостерона в группах мужчин с нормальным весом

Таблица 2

Публикации, включенные в сравнительный анализ

Авторы статьи и год публикации	Возраст	Методы определения уровня тестостерона	Место проведения исследования	n	ИМТ, кг/м ²	Тестостерон, нмоль/л
Подгруппа 1. Избыточный вес или ожирение						
Abolovich et al., 1999	22-30	РИА	Аргентина (г. Буэнос-Айрес)	10	25,8	18,74±5,55
Kehinde et al., 2004	20-29	РИА	Кувейт (г. Эль-Кувейт)	59	25	15,73±8,76
Gapstar et al., 2002	24-34	РИА	США (г. Бирмингем, г. Чикаго, г. Миннеаполис, г. Окленд)	482	25,8±4,7	22,55±6,94
Gapstar et al., 2002	24-34	РИА	США (г. Бирмингем, г. Чикаго, г. Миннеаполис, г. Окленд)	692	25±3,7	22,21±6,94
Velasco-Orjuela et al., 2018	21-28	ЭХЛ	Колумбия (г. Богота)	14	28,75±2,01	14,92±5,93
Roberts et al., 2013	20-23	ЭХЛ	США (г. Лос-Анджелес)	36	33,6 (31,2-34,7)	14,23±0,52
Попова и др., 2012	23-29	ИФА	Россия (г. Новосибирск)	28	27,3±0,2	15,71±1,01
Попова и др., 2012	24-29	ИФА	Россия (г. Новосибирск)	5	35,0±2	11,88±0,78
Данная работа	18-30	ИФА	Россия (г. Якутск)	12	26,87±1,68	19,28±5,9
Всего				1338		
Подгруппа 2. Нормальный вес						
Sarita Sanke et al., 2016	19-30	ИФА	Индия (г. Нью-Дели)	32	21,1±2,4	20,57±4,93
Wright et al., 1995	25-29	РИА	США (г. Роли)	16	24±1	23±2
Wright et al., 1995	26-28	РИА	США (г. Роли)	17	24±1	22±1
Осадчук и др., 2013	25-28	РИА	Россия (г. Сыктывкар)	39	22,8±0,2	25,85±1,21
Попова и др., 2012	23-24	ИФА	Россия (г. Новосибирск)	50	22,1±0,2	23,35±1,04
Осадчук и др., 2016	21-22	ИФА	Россия (г. Кемерово)	54	23,04±0,4	22,59±0,93
Luisetto et al., 1995	19-31	РИА	Италия (г. Падуа)	24	23±2,3	30,4±9,1
Pospisilová et al., 2012	23-34	РИА	Чехия (г. Прага)	232	22,5±2,79	18,5±6,05
Данная работа	18-30	ИФА	Россия (г. Якутск)	64	22,22±1,85	22,9±8,24
Всего				528		

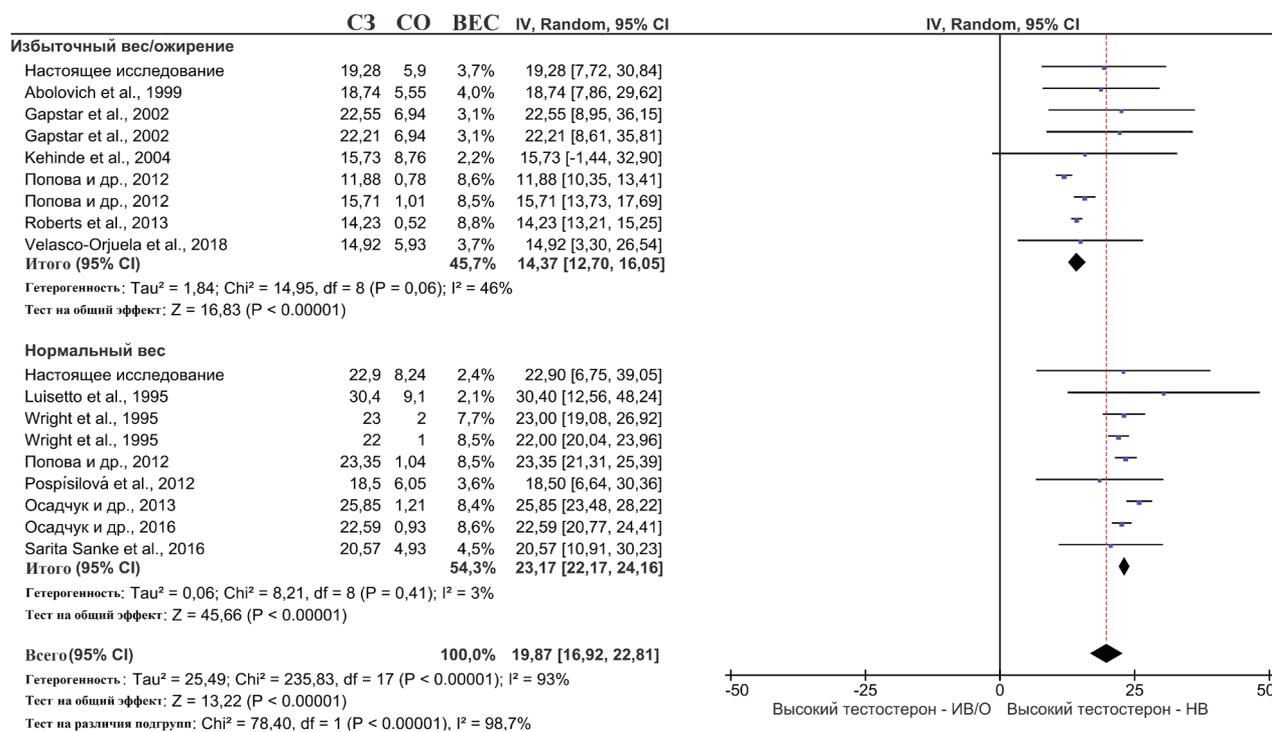


Рис. 2. Сравнительный анализ средних уровней тестостерона в сыворотке крови у мужчин с избыточной массой тела/ожирением и с нормальной массой (n=1866 мужчин, 18-30 лет): C3 - среднее значение, CO - стандартное отклонение, 95% CI - доверительный интервал

и дефицитом веса значимо не отличались друг от друга ($p=0,703$) (табл.1). В исследованиях, проведенных в США и Германии, у мужчин с нервной анорексией уровни тестостерона были ниже, чем у мужчин с нормальным весом [8, 28, 36]. Однако при нервной анорексии потеря веса может вызываться чрезмерными физическими и психическими нагрузками, что приводит к нарушению некоторых репродуктивных и эндокринных параметров [22]. Возможно, пониженные уровни тестостерона могут быть связаны с этими нарушениями. В настоящем исследовании молодые мужчины были относительно здоровы, и возможно, недостаточный вес у мужчин без повышенной физической активности не влияет значимо на уровни тестостерона в крови.

Несмотря на то, что разница в уровнях тестостерона в сыворотке крови у молодых мужчин достигала статистически значимых отличий ($p<0,05$), из-за небольшого объема выборки, эти отличия все же были на уровне погрешности. В связи с этим для экстраполяции данного утверждения мы провели дополнительные исследования по литературным данным о влиянии ИМТ на уровень тестостерона у 1866 мужчин из разных регионов мира в возрасте 18-30 лет. Подробные характеристики данных исследований приведены в табл. 2.

Сравнительный анализ уровней тестостерона у мужчин в зависимости от ИМТ выявил статистически значимые различия: в подгруппе «избыточный вес/ожирение» средний уровень тестостерона (14,37; ДИ: 12,7-16,05 нмоль/л) был значимо ниже, чем в подгруппе «нормальный вес» (23,17; ДИ: 22,17-24,16 нмоль/л) ($p<0,01$) (рис. 2). Данный анализ показал, что уровень тестостерона может зависеть от ИМТ: чем ниже ИМТ, тем выше уровень тестостерона. Гетерогенность исследований в подгруппе «избыточный вес/ожирение» составила $I^2=46\%$ (средняя), а в подгруппе «нормальный вес» - $I^2=3\%$ (неважная). Полученные результаты согласуются с предыдущими исследованиями [12, 23]. В более раннем мета-анализе [27] о влиянии расовых различий на концентрацию половых стероидных гормонов статистически значимые различия между чернокожими и белыми мужчинами были обнаружены в свободном тестостероне. Так, у чернокожих мужчин средний уровень свободного тестостерона был выше на 2,5-4,9%, чем у белых мужчин, авторы считают, что эти небольшие различия могут объясняться различиями в образе жизни и в антропометрии [27]. В настоящей работе различия в средних уровнях тестостерона у мужчин с нормальным весом из различных популяций мира (21-24 кг/м²) обнаружено

не было ($I^2=3\%$, неважная гетерогенность), что, возможно, свидетельствует об отсутствии зависимости уровня тестостерона от расовой и этнической принадлежности. Средняя гетерогенность у мужчин с избыточным весом и ожирением, связана с высокой вариацией средних значений ИМТ (от 25 до 33 кг/м²), что показывает сильную отрицательную корреляцию уровня тестостерона в крови в зависимости от ИМТ.

Выводы.

1. Установлено, что у молодых мужчин (18-28 лет) дефицит веса не влияет на уровень тестостерона в крови, на него больше влияет избыточный вес и ожирение. Так, нами было обнаружено, что в подгруппе мужчин с избыточным весом средний уровень тестостерона в сыворотке крови был значимо ниже по сравнению с подгруппами мужчин с нормальным весом и дефицитом веса, а в подгруппе мужчин с дефицитом веса средний уровень тестостерона значимо не отличался от подгруппы мужчин с нормальным весом.

2. Результаты сравнительного анализа средних уровней тестостерона у 1866 мужчин (18-30 лет) из разных регионов мира свидетельствуют об отрицательной корреляции уровня тестостерона с ИМТ, вне зависимости от расовой и этнической принадлежности.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)» и госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. Гормональный профиль и качество спермы у мужчин Восточной Сибири / Осадчук Л.В., Клещев М.А., Гуторова Н.В. [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. -2012: -67(3).
Hormonal profile and sperm quality in men of Eastern Siberia / Osadchuk L.V., Kleshchev M.A., Gutorova N.V. [et al.] // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012: 67(3).
2. Изменение гормонального и метаболического статуса у мужчин этнической группы Коми с избыточной массой тела и ожирением / Осадчук Л.В., Гуторова Н.В., Людина А.Ю. [и др.] // Ожирение и метаболизм. -2013: -10(2).
Changes in hormonal and metabolic status in men of an ethnic group Komi with overweight and obesity / Osadchuk L.V., Gutorova N.V., Ludinina A.Y., [et al.] // Obesity and metabolism. -2013: -10(2)
3. Исследование показателей сперматогенеза и гормонального статуса у молодых мужчин Западной Сибири / Осадчук Л.В., Кузнецова Н.Н., Клещев М.А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. -2016. -4.
Study of spermatogenesis and hormonal status indicators in young men of Western Siberia / Osadchuk L.V., Kuznetsova N.N., Kleshchev M.A. [et al.] // Experimental and clinical urology. -2016. -4.
4. Оценка психоэмоционального состояния и уровня кортизола и тестостерона в предсоревновательный период у спортсменов Якутии / Охлопкова Е.Д., Алексеева З.Н., Ефремова С.Д. [и др.] // Якутский медицинский журнал. -2020: -2: -С. 37-40.
Assessment of the psychoemotional state and level of cortisol and testosterone in the pre-competition period in athletes of Yakutia / Okhlopkova E.D., Alekseeva Z.N., Efremova S.D. [et al.] // Yakut medical journal. -2020: -2: -С. 37-40.
5. Попова А.В. Связь ожирения с основными репродуктивными показателями у мужчин-жителей Новосибирска / А.В. Попова // Ожирение и метаболизм. -2012: 4(33).
Popova A.V. The relationship of obesity with the main reproductive indicators in male residents of Novosibirsk // Obesity and metabolism. -2012: 4(33).
6. A comparison of the hormonal profile of early androgenetic alopecia in men with the phenotypic equivalent of polycystic ovarian syndrome in women / Sanke S., Chander R., Jain A. [et al.] // JAMA dermatology. 2016: 152 (9): 986-991.
7. Acute effects of high-intensity interval, resistance or combined exercise protocols on testosterone-cortisol responses in inactive overweight individuals / Velasco-Orjuela G.P., Domínguez-Sánchez M.A. [et al.] // Physiology & behavior. 2018: 194: 401-409.
8. Andersen A.E., Wirth J.B., Strahlman E.R. Reversible weight-related increase in plasma testosterone during treatment of male and female patients with anorexia nervosa // International Journal of Eating Disorders. 1982: 1(2): 74-83.
9. Barker L.A., Gout B.S., Crowe T.C. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system // International journal of environmental research and public health. 2011: 8(2): 514-527.
10. Black R.E., Morris S.S., Bryce J. Where and Why are 10 Million Children Dying Every Year? // The Lancet. 2003: 361: 2226-34.
11. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis / Sermondade N., Faure C., Fezeu L. [et al.] // Human reproduction update. 2013: 19(3): 221-231.
12. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic / Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. [et al.] // Fertil Steril. 2010: 93(7): 2222-2231.
13. Bone mass and mineral metabolism in Klinefelter's syndrome / Luisetto G., Mastrogiacomo I., Bonanni G. [et al.] // Osteoporosis international. 1995: 5(6): 455-461.
14. Chandra R.K., Kumari S. Nutrition and immunity: an overview // The Journal of nutrition. 1994: 124(8): 1433S-1435S.
15. Excess deaths associated with underweight, overweight and obesity / Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F. [et al.] // JAMA. 2005: 293: 1861-7.
16. Fui M.N.T., Dupuis P., Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management // Asian journal of andrology. 2014: 16(2): 223.
17. Greater secretion of growth hormone in black than in white men: possible factor in greater bone mineral density—a clinical research center study / Wright N.M., Renault J., Willi S. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1995: 80(8): 2291-2297.
18. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males / Abalovich M., Levalle O., Hermes R. [et al.] // Thyroid. 1999: 9: 857-863.
19. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study / Wu F.C., Tajar A., Pye S.R. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008: 93(7): 2737-2745
20. Impact of body mass index, age and varicocele on reproductive hormone profile from elderly men/ Yamaçake K.G.R., Cocuzza M., Torricelli F.C.M. [et al.] // International braz j urol. 2016: 42: 365-372.
21. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men / Roy T.A., Blackman M.R., Harman S.M. // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2002: 283(2): E284-E294.
22. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update / Mountjoy M., Sundgot-Borgen J.K., Burke L.M. [et al.] // British journal of sports medicine. 2018: 52(11): 687-697.
23. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men / Glass A.R., Swerdloff R.S., Bray G.A. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 1977: 45: 1211-9.
24. Male obesity and alteration in sperm parameters / Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. [et al.] // Fertility and sterility. 2008: 90(6): 2222-2225.
25. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries / Black R.E., Victora C.G., Walker S.P. [et al.] // The lancet. 2013: 382: 427-451.
26. Mechanical muscle function and lean body mass during supervised strength training and testosterone therapy in aging men with low-normal testosterone levels / Kvorning T., Christensen L.L., Madsen K. [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. 2013: 61(6): 957-962.
27. Racial variation in sex steroid hormone concentration in black and white men: a meta-analysis. / Richard A., Rohrmann S., Zhang L. [et al.] // Andrology. 2014: 3: 428-435.
28. Reduced serum testosterone and prolactin levels in male distance runners / Wheeler G.D., Wall S.R., Belcastro A.N. [et al.] // Jama. 1984: 252(4): 514-516.
29. Reference intervals for important serum sex steroid hormones, prostate-specific antigen, insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-3 concentration in a normal Kuwaiti adult male population / Kehinde E.O., Akanji A.O., Mojiminiyi O.A. [et al.] // Medical principles and practice. 2005: 14(5): 342-348.
30. Resistance training increases SHBG in overweight/obese, young men / Roberts C.K., Croymans D.M., Aziz N. [et al.] // Metabolism. 2013: 62(5): 725-733.
31. Ross P.D. Osteoporosis: frequency, consequences, and risk factors // Archives of internal medicine. 1996: 156(13): 1399-1411.
32. Serum androgen concentrations in young men: A longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race: The CARDIA male hormone study / Gapstur S.M., Gann P.H., Kopp P. [et al.] // Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2002: 11: 1041-1047.
33. Strauss J., Thomas D. Health, nutrition, and economic development // Journal of economic literature. 1998: 36(2): 766-817.
34. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline / Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010: 95(6): 2536-2559.
35. The differences between aromatizable and non-aromatizable androgens in relation to body composition and metabolic syndrome risk factors in men / Pospíšilová H., Vaňková M., Hill M. [et al.] // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2012: 132(2): 105-111.
36. Wesselius C.L., Anderson G.A case study of a male with anorexia nervosa and low testosterone levels // The Journal of clinical psychiatry. 1982: 43(10): 428-429.
37. WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1995.

А.С. Дыбин, Л.И. Меньшикова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОПУЛЯЦИОННОГО ЗДОРОВЬЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В КОНТРАСТНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.15

УДК 614.1:[613.1+612.017+911.3]:359

В ходе сравнительного анализа состояния здоровья воинских популяций в Черноморском и Арктическом регионах определены значимые различия и установлены закономерности. Результаты исследования позволяют сделать вывод о наличии значимых различий в состоянии здоровья воинских популяций в Арктическом и Черноморском регионах, обусловленных сочетанием климатогеографических, гелиокосмических и широтных факторов. Для Арктического региона характерны как более высокий уровень первичной заболеваемости в общем, так и более высокие показатели инцидентности X, XIII, XI, IX, VI и VIII классов заболеваний.

Ключевые слова: Крайний Север, здоровье воинской популяции, заболеваемость военнослужащих, Арктический регион, Черноморский регион.

In the course of a comparative analysis of the health status of military populations in the Black Sea and Arctic regions, significant differences were identified and regularities were established. The results of the study make it possible to conclude that there are significant differences in the health status of military populations in the Arctic and Black Sea regions due to a different combination of climatogeographic, heliocosmic and latitudinal factors. The Arctic region is characterized by both higher rates of primary morbidity in general and higher rates of X, XIII, XI, IX, VI and VII classes of diseases incident with a proportion in the overall primary morbidity structure.

Keywords: Far North; state of health of the military population; the incidence of military personnel; the Arctic region; the Black Sea region.

Введение. В зависимости от географической широты угол падения солнечных лучей определяет световой, электромагнитный и температурный режимы, которые в свою очередь формируют другие факторы окружающей среды, такие как атмосферное давление, ветер, температура водоемов и земной поверхности, влажность и другие [4], оказывающие непосредственное влияние на здоровье населения [5] и составляющие понятие «широтный фактор» [2]. Именно наклон падения лучей солнца, в переводе на греческий звучащий как κλίματος [9], является родоначальником термина «климат». Широтный фактор и климат являются неразделимыми понятиями, но при этом климат представляет собой многолетнюю совокупность погодных условий в конкретной области [9] и зависит во многом от географических характеристик местности, в то время как широтный фактор – понятие планетарного масштаба, зависящее от положения оси вращения планеты по отношению к Солнцу. В работах Ю.Г. Солонина доказано, что в схожих климатогеографических условиях, отличающихся всего в несколько граду-

сов географической широты, имеются значимые различия в уровне физического здоровья населения [15].

Ряд исследователей опубликовали данные, подтверждающие наличие связи между широтным фактором и продолжительностью сна [17], распространенностью различных заболеваний, таких как депрессия [21], рассеянный склероз [20], рак груди [22], демения [18], острые респираторные вирусные инфекции, в том числе COVID-19 [19, 24], сердечно-сосудистые заболевания [10]. В качестве вероятных причин упоминаются избыток или недостаток солнечной радиации, которая сама по себе обладает повреждающим действием [22] и опосредованно является причиной дефицита витамина D при её недостатке [18-21, 24] или витамина B12 – при избытке [23], а также колебания электромагнитного поля Земли [10]. Таким образом, широтный фактор является значимым для здоровья людей и должен учитываться наравне с климатогеографическими условиями [14].

Военнослужащие по контракту представляют собой особую популяцию, имеющую особый характер протекания эпидемических процессов и распространенность заболеваний, что делает невозможным интерполяцию результатов исследований с участием гражданского населения на данную категорию граждан.

Цель исследования: в ходе сравнительного анализа состояния здоровья воинских популяций в Арктическом и

Черноморском регионах определить значимые различия и установить закономерности.

Материалы и методы исследования. При определении выборочных совокупностей для сопоставления на основании данных, полученных из открытых источников, был произведен анализ географических составляющих районов дислокации штабов флотов, входящих в состав Военно-морского флота Российской Федерации (РФ). Наиболее оптимальными для сравнения были признаны воинские популяции Северного и Черноморского флотов, располагающиеся на одной долготе и значительно удаленные по широте.

Для проведения исследования были обработаны статистические отчеты по форме З/мед. за период с 2013 по 2019 г., содержащие сведения о состоянии здоровья сравниваемых воинских популяций, рассчитаны медико-статистические показатели заболеваемости (коэффициенты первичной заболеваемости, общей заболеваемости, частоты госпитализации, заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) на 1000 чел. за каждый изучаемый год и в среднем) [3]. Нозологическая структура заболеваемости оценивалась в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ) 10-го пересмотра [8], не учитывалась стоматологическая заболеваемость и XV-XVIII классы болезней (табл. 1).

Для определения динамики пока-

Северный гос. мед. университет МЗ РФ, г. Архангельск: **ДЫБИН Алексей Степанович** – аспирант, asdmma@yandex.ru, SPIN 9700-6736, ORCID 0000-0003-1907-9276, **МЕНЬШИКОВА Лариса Ивановна** – д.м.н., проф., menshikova1807@gmail.com, SPIN 9700-6736, ORCID 0000-0002-3034-9014.

Таблица 1

Классы заболеваний МКБ-10, используемые в ходе сравнительного анализа состояния здоровья воинских популяций

Класс	Заголовок
I	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни
II	Новообразования
III	Болезни крови, кроветворных органов и нарушения, вовлекающие иммунный механизм
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ
V	Психические расстройства и расстройства поведения
VI	Болезни нервной системы
VII	Болезни глаза и его придаточного аппарата
VIII	Болезни уха и сосцевидного отростка
IX	Болезни системы кровообращения
X	Болезни органов дыхания
XI	Болезни органов пищеварения
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани
XIV	Болезни мочеполовой системы
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин

зателей заболеваемости рассчитывались средний абсолютный прирост (САП) и темп прироста за период (ТП), осуществлялось построение графиков с последующим выравниванием данных путем вычисления полиномиального тренда 2 степени и коэффициента детерминации (R^2) для оценки выраженности тренда.

Для сравнения общего состояния здоровья использовался коэффициент здоровья (КЗ) [16], который рассчитывался по формуле:

$$K3=(I*100)/(I+2*II+3*III),$$

где I – доля лиц с I группой здоровья, %, II – доля лиц со II группой здоровья, III – доля лиц с III группой здоровья, %, 2 и 3 – коэффициенты «тяжести» группы.

После проверки нормальности распределения данных применялись па-

раметрические (t-критерий Стьюдента) или непараметрические (U-критерий Манна-Уитни) методы статистики. Сравнимые параметры, имеющие статистически значимые отличия, в таблицах выделены символом *.

Экстенсивные величины отображались с использованием среднего

арифметического с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) или процентного соотношения в структуре.

Для операций со статистическими данными применялись возможности программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics ver.28.

Результаты и обсуждение. Климатические характеристики городов, в которых базируются органы управления сравниваемых воинских формирований, наибольшие различия имели в среднегодовой температуре, атмосферном давлении и количестве солнечного сияния (табл. 2). Важным фактором являлось расположение зоны ответственности Северного флота на территории Арктической зоны РФ, что обуславливает воздействие на воинскую популяцию всего комплекса неблагоприятных климатогеографических и гелиокосмических факторов региона.

Сравнение общих показателей заболеваемости, смертности и увольняемости за исследуемый период показало наличие статистически значимых различий в коэффициентах первичной заболеваемости и заболеваемости с госпитализацией (табл. 3).

Коэффициент заболеваемости с госпитализацией не является экологически обусловленным показателем, в связи с этим выявленные различия

Таблица 2

Основные климатические параметры районов базирования центральных органов управления сравниваемых воинских популяций в среднем за год, абс.

Критерии	Североморск	Севастополь
Температура, °С	- 0,2	12,2
Атмосферное давление, мм рт.ст.	753	662
Количество осадков, мм	475	393
Влажность, %	78	72-74
Скорость ветра, м/с	4,2	4,3
Солнечное сияние	1700 ч и менее (2,9кВт*ч/м ²)	2342 ч (4,14 кВт*ч/м ²)

Таблица 3

Итоги сравнения медико-статистических показателей состояния здоровья воинских популяций за период с 2013 по 2019 г., ‰ (95% ДИ)

Относительные показатели	Арктический регион	Черноморский регион	Результат сравнения, значимость, абс.
Первичная заболеваемость*	474,73 (422,65-526,80)	199,09 (118,73-279,46)	U=0,000; p=0,001
Общая заболеваемость	971,95 (935,11-1008,79)	1009,45 (583,90-1435,01)	t=-0,215; p=0,837
ЗВУТ	3729,83 (3508,47-3951,19)	4262,82 (3000,98-5524,67)	t=-1,018; p=0,346
Заболеваемость с госпитализацией*	159,07 (133,56-184,58)	220,19 (158,59-281,78)	t=-2,243; p=0,045
Смертность на 100 тыс. чел.	107,71 (90,81-124,61)	89,29 (48,06-130,52)	t=1,012; p=0,332
Увольняемость	9,15 (7,37-10,93)	7,62 (5,15-10,08)	U=22,00; p=0,805
Коэффициент здоровья	41,66 (38,06-45,26)	42,06 (29,11-55,01)	U=13,00; p=0,165

обусловлены в первую очередь организационными аспектами оказания медицинской помощи и могут не учитываться при анализе влияния факторов окружающей среды на состояние здоровья военнослужащих.

Коэффициент первичной заболеваемости является показателем уровня физического здоровья населения. В исследовании В.Ю. Семенова в высоких широтах были установлены более высокие уровни первичной заболеваемости практически по всем классам болезней, за исключением патологии системы кровообращения и цереброваскулярных болезней [11]. Обнаруженный в данном анализе статистически значимо более высокий уровень первичной заболеваемости среди военнослужащих в Арктическом регионе (АР) по сравнению с Черноморским (ЧР) подтверждает результаты других исследователей о существовании корреляции между географической широтой и физическим здоровьем человека [10, 13, 14], что позволяет сделать вывод о значимости широтного фактора для данного показателя здоровья воинской популяции.

В средней за исследуемый период структуре первичной заболеваемости воинской популяции в северных широтах долю более 5% составили болезни X (50,53%), XIII (13,58%), XII (6,56%), XI (6,02%) и IX (5,87%) классов, другие виды патологии имели меньший вклад. В Черноморском регионе наиболее значимым с этой же позиции стали X (35,53%), XIII (12,05%), XII (11,78%), XI (5,82%), XIV (5,43%)

и VII (5,16%) классы заболеваний.

Сравнение средних показателей первичной заболеваемости за анализируемый период (табл. 4) выявило статистически значимо более высокий уровень психических расстройств на юге, в то время как в высоких широтах установлены статистически значимо более высокие уровни болезней VI, VIII, IX, X, XI и XIII классов.

При оценке динамики коэффициентов первичной заболеваемости за изучаемый период (табл. 5) статистически значимые положительные тренды были отмечены для заболеваемости среди военнослужащих в условиях АР по II, X, XIII и XIV классам заболеваний. В воинской популяции ЧР устойчивыми были отрицательные тренды первичной заболеваемости по I, IV и VII классам заболеваний. Отсутствие многолетней динамики показателей первичной заболеваемости V, VIII и IX классов болезней, а также наличие между ними значимой разницы при сравнении позволяют сделать вывод о стабильности различий, обусловленной влиянием факторов внешней среды.

Малое количество лучистой энергии, достигающей поверхности планеты в регионах Крайнего Севера, покрытой ледяным и снежным покровом, обуславливает низкие температуры окружающей среды, являющиеся в свою очередь причиной низкой абсолютной влажности атмосферы. Вдыхание человеком сухого холодного воздуха вызывает в легких каскад реакций, схожих с транспирацией и

осложняющихся сорбционным гистезисом, приводящим к возникновению отека легочной ткани, нарушению транспорта кислорода через поверхность альвеол, развитию фиброзных изменений, а высыхание слизистой оболочки верхних дыхательных путей делает её уязвимой для проникновения возбудителей различных инфекционных заболеваний [13]. Это объясняет тот факт, что заболевания органов дыхания у военнослужащих в арктических условиях составили более половины в общей структуре первичной заболеваемости и практически в 3 раза оказались выше, чем среди военнослужащих в Черноморском регионе.

Еще одним важным следствием малого угла падения солнечных лучей в высоких широтах является дефицит ультрафиолета, который вызывает в организме человека недостаток витамина D, способный вызывать известный перечень патологии [7]. Значимо низкие уровни этого витамина у военнослужащих в условиях Арктики были установлены в ходе исследований других авторов [1].

Комплексом факторов, повышающих заболеваемость по VI, VIII, IX, XI, XIII классам болезней, которые в данном исследовании показали статистически значимо более высокие уровни первичной заболеваемости у военнослужащих по сравнению с Черноморским регионом, являются: особый характер геомагнитного поля Земли в высоких широтах, влияющий на электрическую функцию эндотелиоцитов, сердца, функцию тканевого дыхания,

Таблица 4

Инцидентность патологии различных классов в сравниваемых воинских популяциях за 2013-2019 гг., ‰ (95% ДИ)

Относительные показатели	Арктический регион	Черноморский регион	Результат сравнения, значимость, абс.
Класс I	6,46 (5,17-7,76)	6,07 (1,71-10,43)	t=0,212; p=0,836
Класс II	4,23 (3,49-4,96)	4,84 (3,71-5,99)	t=-1,125; p=0,286
Класс III	0,49 (0,28-0,71)	0,64 (-0,13-1,4)	U=19,00; p=0,535
Класс IV	5,22 (4,34-6,11)	6,19 (0,95-11,44)	t=-0,447; p=0,670
Класс V*	1,74 (1,32-2,17)	3,24 (2-4,49)	t=-2,787; p=0,016
Класс VI*	15,81 (13,39-18,23)	8,6 (6,73-10,47)	U=0,00; p=0,001
Класс VII	12,07 (10,78-13,37)	12,61 (1,61-23,61)	U=14,00; p=0,209
Класс VIII*	10,55 (10,01-11,1)	7,59 (5,08-10,1)	t=2,824; p=0,027
Класс IX*	27,38 (25,15-29,61)	10,7 (7,41-13,98)	t=10,282; p<0,0001
Класс X*	235,89 (205,75-266,03)	86,77 (-7,94-181,47)	U=7,00; p=0,026
Класс XI*	28,14 (24,28-32,0)	14,21 (8,4-20,01)	t=4,892; p<0,0001
Класс XII	30,58 (27,54-33,63)	28,77 (15,67-41,87)	U=13,00; p=0,165
Класс XIII*	63,39 (49,09-77,7)	29,43 (17,89-40,96)	t=4,522; p=0,001
Класс XIV	13,2 (11,43-14,97)	13,26 (9,46-17,07)	t=-0,037; p=0,971
Класс XIX	11,68 (11,33-12,03)	11,32 (9,23-13,42)	U=19,00; p=0,535

Таблица 5

Показатели динамики первичной заболеваемости по классам МКБ-10 в сравниваемых воинских популяциях за период 2013-2019 гг.

Класс болезней		САП, ‰	ТП, ‰	Уравнение полиномиального тренда, R ²
I	АР	0,26	31,77	$y = -0,1958x^2 + 1,9727x + 2,49$, R ² =0,6696
	ЧР	-1,94	-77,67	$y = 0,5059x^2 - 5,8553x + 19,373$, R ² =0,8469*
II	АР	0,18	30,3	$y = -0,0087x^2 + 0,3863x + 2,8543$, R ² =0,7494*
	ЧР	-0,06	-5,89	$y = 0,2031x^2 - 1,6645x + 7,445$, R ² =0,3854
III	АР	0,05	75,0	$y = 0,0152x^2 - 0,0398x + 0,3471$, R ² =0,6498
	ЧР	-0,08	-60,37	$y = -0,0431x^2 + 0,2186x + 0,6253$, R ² =0,1459
IV	АР	0,39	61,44	$y = -0,0212x^2 + 0,4924x + 3,6771$, R ² =0,5403
	ЧР	-1,32	-45,96	$y = 1,2348x^2 - 10,973x + 25,391$, R ² =0,838*
V	АР	-0,07	-19,47	$y = 0,0407x^2 - 0,3414x + 2,2957$, R ² =0,1162
	ЧР	0,18	38,35	$y = 0,1269x^2 - 1,1422x + 5,275$, R ² =0,1656
VI	АР	0,21	10,02	$y = -0,494x^2 + 4,1324x + 9,16$, R ² =0,5204
	ЧР	-0,12	-7,35	$y = 0,2862x^2 - 2,6434x + 13,449$, R ² =0,4216
VII	АР	0,13	6,89	$y = -0,1785x^2 + 1,3315x + 10,317$, R ² =0,2496
	ЧР	-5,14	-82,71	$y = 1,3428x^2 - 14,809x + 44,995$, R ² =0,724*
VIII	АР	-0,05	-2,74	$y = 0,0602x^2 - 0,4333x + 11,083$, R ² =0,1755
	ЧР	0,3	31,62	$y = -0,3475x^2 + 2,7099x + 3,6986$, R ² =0,2325
IX	АР	0,72	16,53	$y = 0,1943x^2 - 0,7843x + 26,629$, R ² =0,5663
	ЧР	0,83	54,91	$y = 0,1202x^2 - 0,4711x + 10,179$, R ² =0,1051
X	АР	11,75	38,22	$y = -4,039x^2 + 44,97x + 136,79$, R ² =0,9192*
	ЧР	-44,79	-90,21	$y = 10,521x^2 - 117,71x + 347,19$, R ² =0,6485
XI	АР	0,92	22,47	$y = -0,3612x^2 + 4,326x + 18,061$, R ² =0,658
	ЧР	2,04	110,38	$y = 0,424x^2 - 1,9365x + 13,476$, R ² =0,3151
XII	АР	-0,2	-4,39	$y = -0,5277x^2 + 3,5887x + 26,784$, R ² =0,5335
	ЧР	-0,56	-13,64	$y = -1,4496x^2 + 10,867x + 14,294$, R ² =0,1591
XIII	АР	5,81	81,48	$y = -0,6602x^2 + 12,112x + 28,149$, R ² =0,9353*
	ЧР	-1,97	-25,06	$y = 1,4358x^2 - 13,803x + 55,921$, R ² =0,3463
XIV	АР	0,61	37,23	$y = -0,249x^2 + 2,6095x + 7,7443$, R ² =0,722*
	ЧР	-0,09	-3,66	$y = 0,1919x^2 - 2,2115x + 18,272$, R ² =0,1567
XIX	АР	0,04	1,8	$y = 0,016x^2 - 0,0262x + 11,463$, R ² =0,3598
	ЧР	0,62	43,4	$y = -0,296x^2 + 3,0496x + 5,0466$, R ² =0,6585

проводимость нервных импульсов; низкие температуры окружающей среды, вызывающие гиперстимуляцию катехоламиновой системы и спазм сосудов на периферии, десинхронизацию выработки гормонов щитовидной и поджелудочной железы; десинхронизацию, вызываемые нарушением выработки мелатонина в результате специфического фотопериодизма [6]; резкие перепады атмосферного давления, сопровождающиеся колебаниями парциального давления кислорода в воздухе и способные привести к гипоксической гипоксии [12], что позволяет сделать вывод о схожести влияния данных условий внешней среды как на гражданское население [11–14], так и на военнослужащих.

Выводы. Результаты исследования позволяют сделать вывод о наличии

значимых различий в состоянии здоровья воинских популяций в Арктическом и Черноморском регионах, обусловленных различным сочетанием климатогеографических, гелиокосмических и широтных факторов.

Для Арктического региона характерен более высокий уровень первичной заболеваемости как в общем, так и по X, XIII, XI, IX, VI и VIII классам заболеваний с долей болезней органов дыхания в общей структуре первичной заболеваемости более 50%.

Литература

1. Аганов Д.С. Уровень витамина D у военнослужащих, проходящих службу в условиях Крайнего Севера Российской Федерации / Д.С. Аганов, В.В. Тыренко, М.М. Топорков // Медико-биологические и социально-психологиче-

ские проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020;1:64–69. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-1-64-69

Аганов DS. Vitamin D levels in military personnel serving in the Far North of the Russian Federation / DS Aganov, VV Tyrenko, MM Toporkov / Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2020;(1):64-69. DOI:10.25016/2541-7487-2020-0-1-64-69

2. Влияние широты проживания в условиях Севера на организм подростков / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко, Н.Г. Варламова [и др.] // Физиология человека. 2012;38(2):107-112. DOI:10.1134/S0362119712010173

Effect of latitude on adolescents living in the north / YG Solonin, ER Boiko, NG Varlamova et al. // Hum Physiol. 2012;38:212–216. DOI:10.1134/S0362119712010173

3. Евдокимов В.И. Показатели заболеваемости военнослужащих по контракту Военно-морского флота Российской Федерации (2003–2018 гг.) / В.И. Евдокимов, И.Г. Мосягин, П.П. Сивашенко. - СПб.: Политехника-принт, 2019. - 90 с.

Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashhenko PP. The incidence of contract servicemen of the Navy of the Russian Federation (2003-2018 years). - SPb.: Polytechnic-print, 2019. - 90 p.

4. Жеребцов Г.А. Роль солнечной активности в наблюдаемых изменениях климата в XX веке / Г.А. Жеребцов, В.А. Коваленко, К.Е. Кириченко // Геомагнетизм и аэронавигация. 2017;57(6):687-695. DOI: 10.7868/S0016794017060153

Zherebcov GA, Kovalenko VA, Kirichenko KE. The role of solar activity in observed climate change in the 20th century // Geomagnetism and aeronomy. 2017;57(6):687-695. DOI: 10.7868/S0016794017060153

5. Зенченко Т.А. Влияние климата и погоды на самочувствие и здоровье людей. Современные представления / Т.А. Зенченко, Т.К. Бреус // Геосферные исследования. 2020;3:80-96.

Zenchenko TA, Breus TK. Impact of climate and weather on human well-being and health. Modern views // Geosphere research. 2020;3:80-96.

6. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении / Е.С. Цветкова, Т.И. Романцова, М.Г. Полуэктов [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):112-124. DOI: DOI:10.14341/omet12279

The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment / ES Tsvetkova, TI Romantsova, MG Poluektov, GE Runova, IV Glinkina // Obesity and metabolism. 2021;18(2):112-124. DOI:10.14341/omet12279

7. Мальцев С.В. Современные данные о витамине D — метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача / С.В. Мальцев // Практическая медицина. 2020;18(4):8-22. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22

Maltsev SV. Modern data on vitamin D — metabolism, role in the organism, and features of application in a doctor's practice. Practical medicine. 2020;18(4):8-22. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22

8. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 3: Алфавитный указатель. - М.: Медицина, 2003. - 926 с.

ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Health Problems. Tenth revision. T. 3: Alphabetical index. - Moscow: Medicine, 2003. - 926 p.

9. Мохов И.И. Климат // Большая российская энциклопедия / И.И. Мохов. – 2009. – Т. 14. – С. 278.

Mohov II. KLIMAT // The Great Russian Encyclopedia. - 2009. - Vol. 14. – 278 p.

10. Плисс М.Г. Влияние географической широты на количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в годы с низкой и высокой геомагнитной активностью / М.Г. Плисс, Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин // Трансляционная медицина. 2017;4(6):13-21.

Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrlin VA. The influence of geographical latitude on the number of hospitalizations for cardiovascular disease in years with low and high geomagnetic activity // Translational Medicine. 2017;4(6):13-21.

11. Семенов В.Ю. Заболеваемость населения Российской Федерации: географические особенности / В.Ю. Семенов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015;23(6):6-9.

Semenov VYu. The morbidity of population of the Russian Federation: geographical peculiarities // Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2015;23(6):6-9.

12. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах. Обзор литературы / В.И. Хаснулин, М.И. Воевода, П.В. Хаснулин, О.Г. Артамонова // Экология человека. 2016;3:43-51.

Modern Approach to Arterial Hypertension in the Circumpolar and Arctic Regions. Literature Review / VI Hasnulin, MI Voevoda, PV Hasnulin,

OG Artamonova // Human Ecology. 2016;3:43-51.

13. Солонин Ю.Г. Медико-физиологические проблемы в Арктике / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2017;4(32):33-40.

Solonin YuG, Boyko ER. Medical and physiological problems in the Arctic // Bulletin of the Komi scientific center of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences. 2017;4(32):33-40.

14. Солонин Ю.Г. Исследования по широтной физиологии (обзор) / Ю.Г. Солонин // Журн. мед.-биол. исследований. 2019;7(2):228-239. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228

Solonin YuG. Studies on Latitude Physiology (Review) // Journal of Medical and Biological Research. 2019;7(2):228-239. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228

15. Солонин Ю.Г. Широтный фактор в физиологии человека (обзор) / Ю.Г. Солонин // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2020;1-2:65-68.

Solonin Yu.G. Latitude factor in human physiology (review) // Bulletin of the Ural Medical University. 2020;1-2:65-68.

16. «Стратегия-2020»: медицинский аспект / И.Л. Мызников, А.В. Милошевский, Н.Н. Бурцев [и др.] // Морская медицина. 2016;2(4):13-20.

«Strategy-2020»: the medical aspect / IL Myznikov, AV Miloshevskiy, NN Burtsev et al. // Marine medicine. 2016;2(4):13-20.

17. Geographic latitude and sleep duration: A population-based survey from the Tropic of Capricorn to the Antarctic Circle / PE Brockmann, D Gozal, L Villarroel, F Damiani, F Nuñez, C Cajochen // Chronobiol Int. 2017;34(3):373-381. DOI: 10.1080/07420528.2016.1277735

18. Geographical Variation in Dementia Mortality in Italy, New Zealand, and Chile: The Impact of Latitude, Vitamin D, and Air Pollution / TC Russ, L Murianni, G Icaza et al. // Dement Geriatr Cogn Disord. 2016;42:31-41. DOI:10.1159/000447449

19. Latitudes mediate the association between influenza activity and meteorological factors: A nationwide modelling analysis in 45 Japanese prefectures from 2000 to 2018 / KC Chong, O Liang, KM Jia et al. // Science of The Total Environment. 2020;703:134727. DOI:10.1016/j.scitotenv.2019.134727

20. Long-term effects of latitude, ambient temperature, and ultraviolet radiation on the incidence of multiple sclerosis in two cohorts of US women / T Lam, T VoPham, KL Munger et al. // Environmental Epidemiology. 2020;4(4):e0105. DOI: 10.1097/EE9.000000000000105

21. Major Depression Prevalence Increases with Latitude in Canada / SB Patten, JVA Williams, DH Lavorato et al. // The Canadian Journal of Psychiatry. 2017;62(1):62-66. DOI:10.1177/0706743716673323

22. Maryanaji Z. The effect of climatic and geographical factors on breast cancer in Iran // BMC Research Notes. 2020;13:519. DOI:10.1186/s13104-020-05368-9.

23. Vitamin B12 Deficiency Is Associated with Geographical Latitude and Solar Radiation in the Older Population / S Cabrera, B Benavente, M Alvo et al. // J. Photochem. Photobiol. B. 2014;140:8-13.

24. Walrand S. Autumn COVID-19 surge dates in Europe correlated to latitudes, not to temperature-humidity, pointing to vitamin D as contributing factor // Sci Rep. 2021;11(1):1981. DOI:10.1038/s41598-021-81419-w

К.И. Сурсякова, Т.В. Сафьянова, Н.В. Лукьяненко, В.В. Прокопьев, С.В. Дронов, Д. Ю. Козлов

ВЛИЯНИЕ ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИН- СКОЙ ПОМОЩИ, У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (НА ПРИМЕРЕ КРУП- НОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА В АЛТАЙСКОМ КРАЕ)

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.16

УДК 616.62:613.5

ФГБОУ ВО «Алтайский гос. медицин. ун-т» МЗ РФ: **СУРСЯКОВА Ксения Ивановна** – препод., boydika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2811-2533>, **САФЬЯНОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, <https://orcid.org/0000-0003-3293-4265>, **ЛУКЬЯНЕНКО Наталья Валентиновна** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-0003-5145>, **ПРОКОПЬЕВ Василий Валерьевич** – к.б.н., доцент, <https://orcid.org/0000-0001-7151-3899>; ФГБОУ ВО «Алтайский гос. ун-т»: **ДРОНОВ Сергей Вадимович** – к.ф.-м.н., доцент, <https://orcid.org/0000-0001-6961-8704>, **КОЗЛОВ Денис Юрьевич** – к.ф.-м.н., зав. кафедрой, <https://orcid.org/0000-0003-0060-6259>.

Ретроспективно оценили влияние инвазивных вмешательств на прогноз развития инфекций мочевыводящих путей (ИМП), связанных с оказанием медицинской помощи, среди пациентов старших возрастных групп. Результаты исследования показали, что оперативное вмешательство в области почек и мочевого пузыря оказывает большее влияние на развитие ИМП, чем катетеризация мочевого пузыря. С целью усовершенствования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ИМП, связанными с оказанием медицинской помощи, необходимо использовать стандартные операционные процедуры по организации дезинфекционно-стерилизационного режима в медицинских организациях. Применение метода дискриминантного анализа позволяет прогнозировать развитие ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов старших возрастных групп при планировании инвазивных вмешательств.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, инвазивные вмешательства, эпидемиология, заболеваемость, факторы риска.

In order to assess the impact of invasive interventions on the prognosis of urinary tract infections (UTIs) associated with the provision of medical care among patients of older age groups. The results of this study showed that when assessing the impact of invasive factors, surgical intervention in the kidney and bladder has a greater impact on the development of UTI than bladder catheterization. In order to improve the information sub-system of epidemiological surveillance of UTIs related to the provision of medical care, it is necessary to use standard operating procedures for the organization of disinfection and sterilization regime in medical organizations. The use of the discriminant analysis method makes it possible to predict the development of UTIs associated with the provision of medical care in patients of older age groups when planning invasive interventions

Keywords: urinary tract infections, infections associated with medical care, invasive interventions, epidemiology, morbidity, risk factors.

Таблица 1

Коэффициенты канонической дискриминантной функции влияния инвазивных факторов (опер (оперативное вмешательство в области почек и мочевого пузыря)) и catet (катетеризация мочевого пузыря)) риска развития ИМП как ИСМП для пациентов старше 65 лет

Признак	Функция 1	Модуль	%
oper	1,953	1,953	60,484
catet	-1,276	1,276	39,516
(Константа)		-0,029	
Нестандартизованный коэффициент		3,230	

Примечание. В табл.1-2 ИМП – инфекции мочевыводящих путей, ИСМП – инфекции, связанные медицинской помощью.

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают второе место среди инфекционных заболеваний в структуре инфекций, связанных с медицинской помощью (ИСМП), после заболеваний респираторного тракта [1, 2]. Большинство госпитальных инфекций мочевыводящих путей у пациентов старших возрастных групп являются осложненными, поскольку возникают у больных с различными соматическими заболеваниями (сахарный диабет, иммунодефицитные состояния), а также в связи с применением инвазивных методов обследования и лечения [3-5].

Эндогенное инфицирование мочевыводящих путей связано с естественной контаминацией наружных отделов уретры, и при различных диагностических трансуретральных манипуляциях возможен занос микроорганизмов в мочевой пузырь [6, 7]. Экзогенное внутрибольничное инфицирование происходит от больных с острыми и хроническими ИМП и из объектов окружающей среды стационара. Основными местами заражения ИМП, связанными с оказанием медицинской помощи, являются перевязочные и цистоскопические кабинеты, палаты (в случае проведения в них перевязок больных и при использовании открытых дренажных систем) [8-10].

Цель исследования – оценить влияние инвазивных вмешательств на прогноз развития ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, среди пациентов старших возрастных групп.

Материалы и методы исследования. В период 2007-2019 гг. были отобраны 700 историй болезни пациентов старше 65 лет. Для оценки влияния инвазивных вмешательств на прогноз развития ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, с использованием метода дискриминантного анализа (статистический компьютерный пакет IBM SPSS 23) была построена прогностическая функция (табл.1) для пациентов старших возрастных групп, при расчете которой были проанализированы только показатели опер (оперативное вмешательство в области почек и мочевого пузыря) и catet (кате-

теризация мочевого пузыря), остальные показатели были исключены из ненормализованной прогностической функции. Для оценки сочетания этих показателей с наиболее распространенными соматическими заболеваниями, которые были выявлены при изучении историй болезней пациентов, применялся метод дисперсионного анализа (ANOVA / MANOVA)

Результаты и обсуждение. При изучении влияния инвазивных факторов опер (оперативное вмешательство в области почек и мочевого пузыря) и catet (катетеризация мочевого пузыря) на риск развития ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов старше 65 лет, выявлено, что показатель опер оказывает большее влияние (на 20,9%), чем показатель catet.

Далее методом экспертной оценки были выбраны наиболее перспективные сочетания дескрипторов (признаков) (хронические заболевания + инвазивные вмешательства):

1. x1 признак: хронический пиелонефрит + оперативное вмешательство, pieloneph * oper;
2. x2 признак: хронический пиелонефрит + катетеризация мочевого пузыря, pieloneph*catet;
3. x3 признак: хронический цистит + оперативное вмешательство, chrcis*oper;
4. x4 признак: хронический цистит + катетеризация мочевого пузыря, chrcis*catet;
5. x5 признак: хронический пи-

лонефрит + оперативное вмешательство + гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца (застойной) сердечной недостаточностью, chrcis*oper**hypetho;

6. x6 признак: хронический пиелонефрит + катетеризация мочевого пузыря + гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца (застойной) сердечной недостаточностью, pieloneph*catet*hypetho;

7. x7 признак: хронический пиелонефрит + оперативное вмешательство + инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями, pieloneph*oper*insnerv;

8. x8 признак: хронический пиелонефрит + катетеризация мочевого пузыря+ инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями, pieloneph*catet*insnerv;

9. x9 признак: хронический цистит + оперативное вмешательство + инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями, chrcis*oper*insnerv;

10. x10 признак: хронический цистит + катетеризация мочевого пузыря + инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями chrcis*catet*insnerv.

Для пациентов была проведена оценка влияния сочетания признаков (хронические заболевания + инвазивные вмешательства) на прогноз развития ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, методом дисперсионного анализа (ANOVA / MANOVA). Большинство этих сочетаний не пока-

Таблица 2

Прогноз развития ИМП как ИСМП при сочетании факторов риска у пациентов старше 65 лет

Сочетание признаков	Функция I	Модуль	%
x2	-2,134	2,134	19,871
x3	-2,134	2,134	19,871
x4	6,343	6,343	59,055
(Константа)		10,741	

зали статистически значимой прогностической силы. Сочетания признаков, которые оказались статистически значимы, представлены в табл. 2. Оценка их прогностической силы производилась аналогично тому, как это было сделано ранее для отдельных показателей (метод дисперсионного анализа (ANOVA/ MANOVA, использован пакет IBM SPSS 23).

Наибольшее влияние на риск развития ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов старше 65 лет оказывают следующие сочетания признаков:

- x2 признак: хронический пиелонефрит + катетеризация мочевого пузыря, $\text{pieloneph}^*\text{catet}$ (19,8%);

- x3 признак: хронический цистит + оперативное вмешательство, $\text{chrcis}^*\text{oper}$ (19,8%);

- x4 признак: хронический цистит + катетеризация мочевого пузыря, $\text{chrcis}^*\text{catet}$ (59,05%);

По данным литературных источников, большинство урологических патологий сопровождаются нарушением нормального оттока мочи, что является предрасполагающим фактором инфицирования мочевого тракта. Основной контингент больных – лица пожилого возраста со сниженной иммунологической реактивностью, применение различной эндоскопической аппаратуры и инструментария, очистка и стерилизация которых затруднена, использование трансуретральных манипуляций и дренажных систем увеличивают вероятность проникновения микроорганизмов в мочевыводящий тракт [3, 4]. Деятельность современных медицинских организаций немаловажна без обеспечения качества медицинской помощи и безопасности медицинской деятельности. Наибольший потенциал улучшения качества медицинской помощи обеспечивают системы менеджмента качества (СМК). Стандартные операционные процедуры (СОП) по

организации дезинфекционно-стерилизационного режима – основа СМК. В этой связи внедрение СОПов в медицинских организациях является осуществимым и стратегически правильным решением.

Выводы. Изучение влияния инвазивных факторов орег (оперативное вмешательство в области почек и мочевого пузыря) и catet (катетеризация мочевого пузыря) на риск развития инфекций мочевыводящих путей, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов старше 65 лет, выявило, что фактор орег оказывает большее влияние (на 20,9%), чем фактор catet .

У пациентов старших возрастных групп наибольшее влияние на риск развития ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, оказывают следующие сочетания признаков: хронический пиелонефрит + катетеризация мочевого пузыря (19,8%), хронический цистит + оперативное вмешательство (19,8%), хронический цистит + катетеризация мочевого пузыря (59,05%). На основании полученных результатов, использование метода дискриминантного анализа позволяет прогнозировать развитие ИМП, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов старших возрастных групп при планировании инвазивных вмешательств и применять при создании компьютерных программ и баз данных для врачей-урологов, врачей-эпидемиологов и специалистов других смежных специальностей.

С целью усовершенствования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ИМП, связанными с оказанием медицинской помощи, необходимо использовать СОПы. Внедрение в медицинские организации позволяет использовать их для проведения внутреннего аудита качества с целью выявления критических точек при выполнении различных

медицинских процедур и проверки нарушения санитарно-противоэпидемиологического режима в медицинских организациях, а также упрощает ввод в работу новых сотрудников.

Литература

1. Бузалева, Л.С. Характеристика штаммов бактерий, выделенных от больных с инфекциями мочевыводящих путей/ Бузалева Л.С. // Тихоокеанский медицинский журнал. -2011. -№1.- С. 51-53.

Buzoleva, L.S. Characteristics of bacterial strains isolated from patients with urinary tract infections. Pacific Medical Journal. 2011; 1: 51-53.

2. Каприн, А.Д. Катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей / Каприн А.Д.// Справочник врача общей практики. -2016; -3: -34-38.

Kaprin, A.D. Catheter-associated urinary tract infections. General Practitioner's Handbook. 2016; 3: 34-38.

3. Перепанова, Т.С. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей /Перепанова Т.С. // Послеоперационные инфекционные осложнения. –М.: «Практическая медицина», 2013. - 251-270.

Perapanova, T.S. Nosocomial urinary tract infections. Catheter-associated urinary tract infections Postoperative infectious complications. Moscow: "Practical Medicine". 2013, 251-270.

4. Сергеев, В.И. Факторы риска и профилактика внутрибольничных катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей / Сергеев В.И. // Зам. главного врача. 2016; 4 (119): 82-85.

Sergevnn, V.I. risk Factors and prevention of nosocomial boat-associated urinary tract infections. Deputy Chief Physician. 2016; 4 (119): 82-85.

5. Сушинский, В.Э. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов старших возрастных групп: особенности микробного статуса / Сушинский В.Э. // Клиническая геронтология. 2010; 9-10: 83.

Sushinsky, V.E. urinary tract Infections in patients of younger age groups: peculiarities of microbial status. Clinical gerontology. 2010; 9-10: 83.

6. Урология: клинические рекомендации. – 3-е изд., переработанное. – М.: Практическая медицина, 2014. - 320-369.

Urology: clinical recommendations. - 3rd ed., revised. Moscow: "Practical Medicine", 2014, 320-369.

7. Ярец, Ю.И. Хронические инфекции мочевыводящих путей: состояние проблемы/ Ярец Ю.И. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. -2015; -2 (14): -18-23. Yarets. Y.I. Chronic urinary tract infections: the state of the problem //Medical and biological problems of vital activity. 2015; 2 (14): 18-23.

8. Little, P. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. //The BMJ. 2010. (340), 199.

9. Flores-Mireles A.L., Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options.// Nature Reviews Microbiology. 2015. (13), 5: 269-284.

10. Matty, L. Urinary Tract Infections: How New Findings Create New Research Questions Current Opinion in Infectious Diseases.2016. (29), 1:70-72.

Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова, А.А. Таппахов,
М.Е. Андреев, Э.Э. Конникова

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО COVID-19: ТРЕТЬЯ И ЧЕТВЕРТАЯ ВОЛНЫ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.17

УДК 616-036.22

Проведен динамический анализ распространенности, заболеваемости, смертности и летальности от COVID-19 за период с 1 апреля 2021 г. по 30 сентября 2021 г. Самая высокая распространенность COVID-19 зарегистрирована в США, Великобритании, Франции. Китай отличается стабильно низкими уровнями распространенности и заболеваемости по новой коронавирусной инфекции. Рост доли полностью вакцинированных позволяет снизить заболеваемость COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиология, распространенность, заболеваемость, смертность, летальность

The dynamic analysis of prevalence, morbidity, mortality rate and case fatality rate from COVID-19 for the period from April 1, 2021 to September 30, 2021 was carried out. The highest prevalence of COVID-19 is registered in the USA, the UK, France. China has consistently low levels of prevalence and morbidity of new coronavirus infection. Increase in the proportion of fully vaccinated persons reduces morbidity of COVID-19.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, epidemiology, prevalence, morbidity, mortality rate, case fatality rate.

Введение. С момента объявления пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) прошло 1,5 года (11 марта 2020 г.) [4]. По состоянию на 30.09.2021, в мире всего заболело COVID-19 234 385 740, умерло 4 792 794 (2,04%), болеют 18 403 816 (7,9%) чел. [13]. Установлено, что SARS-CoV-2 склонен к генетической эволюции, адаптируясь к своим новым человеческим хозяевам с развитием мутаций с течением времени, что приводит к появлению множества вариантов. Периодическое геномное секвенирование вирусных образцов помогает обнаружить любые новые генетические варианты SARS-CoV-2, циркулирующие в сообществах, особенно в условиях глобальной пандемии. На основании последних эпидемиологических данных ВОЗ по состоянию на 22 июня 2021 г. с начала пандемии было выявлено четыре варианта (штамма) SARS-CoV-2 [5]:

Альфа (В.1.1.7): первый вариант проблемы, описанный в Соединенном

Королевстве (Великобритания) в конце декабря 2020 г.

Бета (В.1.351): впервые было сообщено в Южной Африке в декабре 2020 г.

Гамма (Р.1): впервые зарегистрирован в Бразилии в начале января 2021 г.

Дельта (В.1.617.2): впервые зарегистрирован в Индии в декабре 2020 г.

Выявленные новые генетические мутации SARS-CoV-2 также приводят к новым фенотипическим проявлениям заболевания. За время пандемии разработаны «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции», которые в России регулярно обновляются. На сегодняшний день действует 13.1 версия от 17.11.2021 г. [3]. Введение пограничных ограничений, социального дистанцирования и борьбы с инфекциями в некоторых условиях сократило пандемию, но такие меры не обеспечивают реального долгосрочного решения, учитывая, что SARS CoV-2 стал эндемическим вирусом [8]. Вакцинация может существенно снизить частоту тяжелых заболеваний, заболеваемость и смертность при условии достижения «коллективного иммунитета». К январю 2021 г. в производстве находилось более 10 вакцин с использованием ряда установленных и новых вакцинных технологий, включая новые подходы к мРНК [9]. Массовая вакцинация от COVID-19 в мире началась в ноябре 2020 г. [7]. В Российской Федерации массовая вакцинация от COVID-19 стартовала в декабре 2020 г., на тот момент мировым лидером по количеству людей, получивших первую дозу

вакцины были США. По состоянию на 14.09.2021 42,4% населения мира получили хотя бы одну дозу вакцины от COVID-19. Во всем мире было введено 5,79 млрд доз и 31,56 млн в настоящее время вводятся каждый день. Только 1,9% людей в странах с низким доходом получили хотя бы одну дозу [6].

В предыдущих двух статьях [1,2] нами был проведен анализ динамики распространения COVID-19 в Республике Саха (Якутия) в сравнении с другими регионами РФ и рядом зарубежных стран с начала пандемии до 04.01.2021 г. Поскольку пандемия продолжается, мы решили продолжить анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19 в тех же странах, которые были включены в предыдущее исследование, а также оценить влияние вакцинации на распространение новой коронавирусной инфекции.

Цель работы – анализ динамики эпидемиологической ситуации по COVID-19 за период с апреля 2021 г. по сентябрь 2021 г. в РФ, Республике Саха (Якутия) и ряде зарубежных стран.

Задачи:

1. Рассчитать темпы роста распространения COVID-19 в разных регионах за период с апреля 2021 г. по сентябрь 2021 г. (26 недель наблюдения).

2. Провести сравнительный анализ распространения COVID-19 за три анализируемых периода: I – с 1 января 2020 г. по 31 июля 2020 г. (29 недель наблюдения), II – с 1 сентября 2020 г. по 4 января 2021 г. (18 недель), III – с 1 апреля 2021 г. по 30 сентября 2021 г. (26 недель).

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора, tata2504@yandex.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, **ТИХОНОВА Ольга Гаврильевна** – ученый секретарь, **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., с.н.с.; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. УНЛ нейропсихологический исслед. Клиники СВФУ, **АНДРЕЕВ Михаил Егорович** – врач функциональной диагностики Клиники ЯНЦ КМП; **КОННИКОВА Эдилия Эдуардовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова

3. Сравнить показатели смертности и летальности от новой корона-вирусной инфекции за три анализируемых периода.

4. Изучить влияние вакцинации на распространенность COVID-19.

Материалы и методы исследования. Эпидемиологические данные SARS-CoV-2 были получены с помощью онлайн-платформы, собирающей данные от государственных учреждений в период с 1 апреля 2021 г. по 30 сентября 2021 г., охват составил 26 недель [10-18]. В исследование включены те же страны, в которых был проведен анализ в предыдущих двух статьях: Китай, США, Испания, Италия, Франция, Германия, Великобритания, Россия, Бразилия, Норвегия, Финляндия, Таиланд [1-2]. По РФ проведено сравнение данных в Москве, Санкт-Петербурге и Республике Саха (Якутия). Нами проанализированы следующие показатели: распространенность, заболеваемость COVID-19 за 26 недель, смертность в расчете на 100 тыс. населения, летальность (в %) за время наблюдения по состоянию на 30.09.2021 г.

Результаты и обсуждение. Анализ общего числа пациентов сравнимых стран в динамике, в пересчете на 100 тыс. населения (распространенность), за 26 недель наблюдения (конечная дата 30.09.2021 г.) показал, что самая высокая распространенность новой коронавирусной инфекции зарегистрирована в США – 13310,4, затем в Великобритании – 11345, во Франции – 10699, на четвертом месте Испания – 10631,2, на пятом Бразилия – 9820,4 случаев на 100 тыс. населения (рис. 1). Самый низкий показатель распространенности COVID-19 сохраняется в Китае – 6,9 случая на 100 тыс. населения (этот показатель остается на прежнем уровне). По сравнению с предыдущим периодом наблюдения (сентябрь 2020 г. – декабрь 2021 г.) отмечается повсеместно высокий уровень числа больных COVID-19, в США рост числа больных в 2 раза, в Великобритании – в 2,8, во Франции – в 2,6, в Испании – в 2,5, в Бразилии – в 2,8 раза.

Новые случаи коронавирусной инфекции нами также были рассчитаны на 100 тыс. населения по понедельно (рис. 2). В «красную» зону, по результатам анализа, вошли (более 100 случаев на 100 тыс. населения в неделю): США, Великобритания, Норвегия, Таиланд, Бразилия, где идет неуклонный рост числа заболевших и самые высокие показатели по рас-

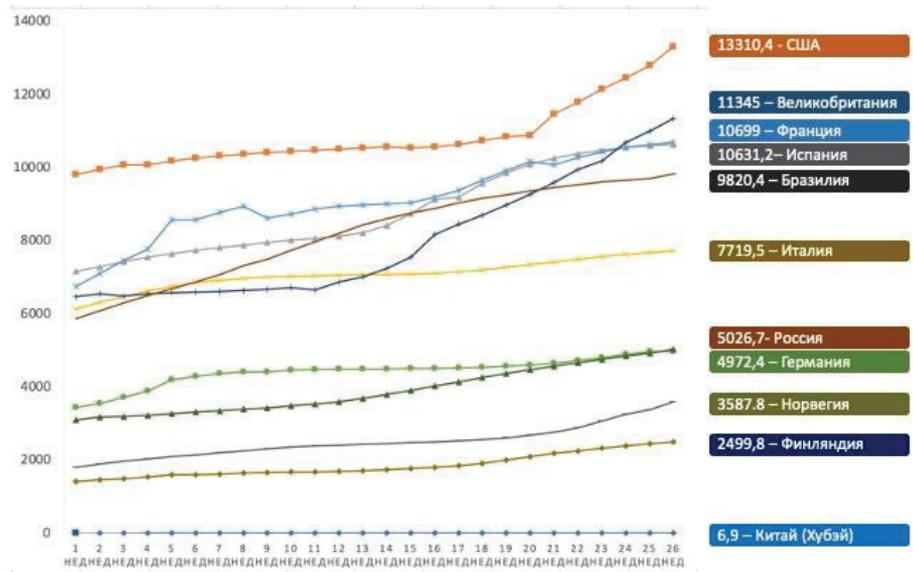


Рис. 1. Число подтвержденных случаев COVID-19 (на 100 тыс. населения) в сравниваемых странах в анализируемый период

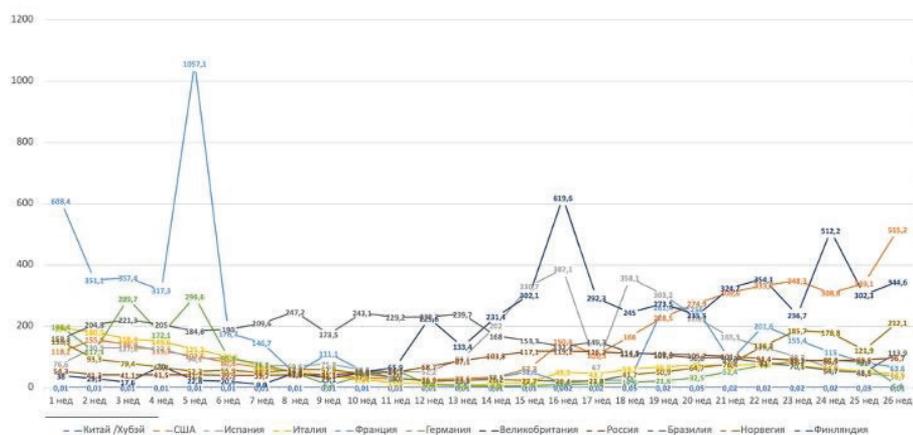


Рис. 2. Новые случаи COVID-19 (на 100 тыс. населения) на протяжении 26 недель (с 01.04.2021 по 30.09.2021) в сравниваемых странах

пространности, тенденции к снижению заболеваемости не отмечено. В «желтой» зоне (показатели еженедельной заболеваемости колеблются в пределах 40-90 случаев на 100 тыс.) находятся Италия, Франция, Финляндия, Россия. В «зеленой» зоне – Китай, Испания, Германия, где еженедельная заболеваемость ниже 40 на 100 тыс. населения. Так, в США в первую неделю наблюдения заболеваемость COVID-19 была на уровне 118,2, а на 26-й неделе повысилась до 515,2 на 100 тыс. В Великобритании заболеваемость за 26 недель наблюдения возросла с 38 до 344,6 на 100 тыс., в Норвегии – со 150,3 до 212,1 на 100 тыс. Значительный рост заболеваемости отмечается в Таиланде: с 0,9 до 127,9 на 100 тыс. населения за весь аналитический период, из «зеленой» зоны Таиланд перешел

в «красную» зону. Италия, Франция, Россия переместились из «красной» в «желтую» зону по еженедельному числу новых случаев COVID-19, то есть в этих странах значительно снизился еженедельный прирост больных. Испания и Германия из «желтой» и «красной» зон соответственно перешли в «зеленую» зону.

Учитывая такие изменения в показателях заболеваемости в анализируемых странах, мы решили провести оценку влияния вакцинации на количество новых случаев COVID-19. Вакцинация в большинстве стран, включенных в наше исследование, началась в декабре 2020 г. Так, в Великобритании дата начала вакцинации приходится на 13 декабря, в Китае, России – 15 декабря, США – 20 декабря, Германии, Италии, Норвегии, Франции – 27 декабря, Финляндии – 31 декабря 2020 г.,

Бразилии – 17 января 2021 г., Таиланде – 1 марта 2021 г.

Связь между долей полностью вакцинированных и заболеваемостью на 1-й и 26-й неделях нашего аналитического периода демонстрирует рис. 3. Как видим, в Испании, Италии, Франции, Германии, Финляндии отмечается снижение заболеваемости на фоне роста доли полностью вакцинированных жителей. Например, во Франции заболеваемость снизилась с 608,4 до 63,6 на 100 тыс. населения при достижении доли полностью вакцинированных до уровня 67,9%. В Германии за 26 недель зарегистрировано снижение заболеваемости с 198,4 до 5,4 на 100 тыс. населения, при этом доля полностью вакцинированных выросла с 5,1 до 63,8 %. При этом в таких странах, как США, Таиланд, Великобритания, Норвегия, отмечается рост заболеваемости COVID-19, несмотря на проводимую вакцинацию. Так, в США заболеваемость за 26 недель наблюдения увеличилась со 118,2 до 515,2 на 100 тыс. населения, а доля полностью вакцинированных достигла при этом 55,3%. В Великобритании отмечен рост заболеваемости с 38 до 344,6 на 100 тыс., доля полностью вакцинированных составляет к 26-й неделе наблюдения 65,7%. В Норвегии заболеваемость выросла со 150,3 до 212,1 на 100 тыс. на фоне достижения доли полностью вакцинированных до уровня 66,8%. В Таиланде из-за позднего начала вакцинации доля полностью вакцинированных достигла 22,7% и отмечен значительный рост заболеваемости – с 0,9 до 127,9 на 100 тыс. В России также отмечают медленные темпы вакцинации, по состоянию на 30.09.2021 полностью вакцинировано 28,9 % населения, рост заболеваемости за 26 недель составил с 54,3 до 96,7 на 100 тыс. В Китае заболеваемость за все три периода наблюдения не изменилась, оставаясь крайне низкой, при этом полностью вакцинировано по состоянию на 30.09.2021 72,8 % населения.

Мы рассчитали показатели смертности и летальности в сравниваемых регионах, взяв в расчет общее число умерших за 26 недель наблюдения по состоянию на 30.09.2021 (рис. 4). Самый высокий показатель смертности в Бразилии – 104,7, затем идет Россия – 62,7, потом Франция – 40,8 на 100 тыс. населения. Самый низкий показатель смертности оказался в Китае, составив 0,003 на 100 тыс. Следует отметить, что в сравнении с показателями смертности первой и второй

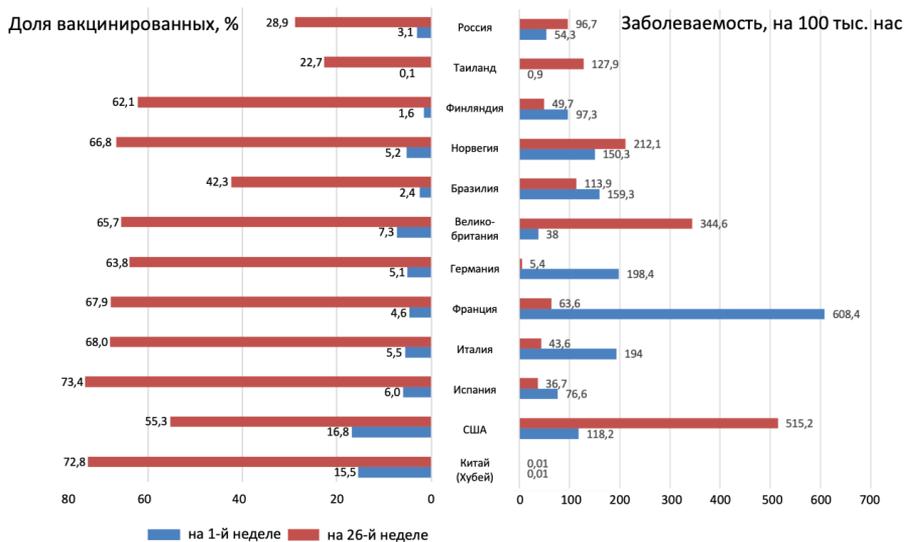


Рис. 3. Вакцинация и заболеваемость (на 100 тыс. населения) в сравниваемых странах на 1-й и 26-й неделях наблюдения

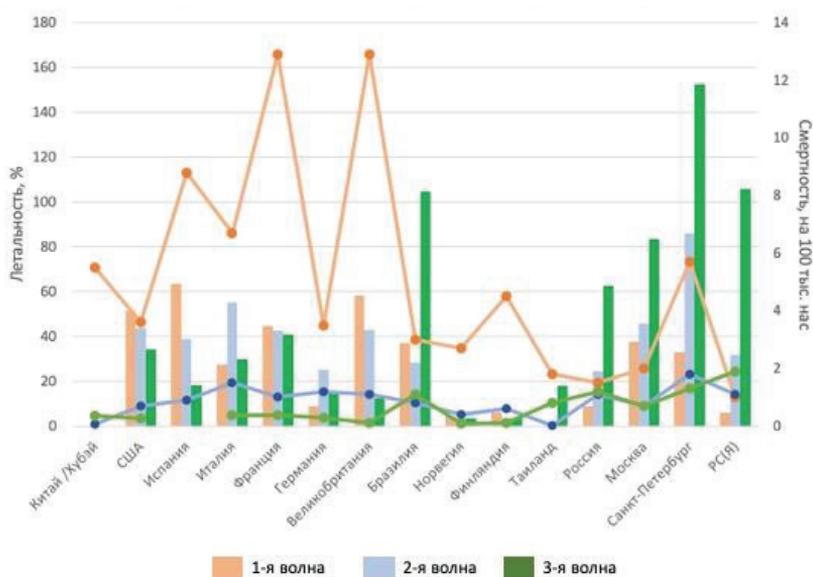


Рис. 4. Летальность и смертность от COVID-19 за все три периода наблюдения: линии – летальность, %, столбы – смертность на 100 тыс. населения

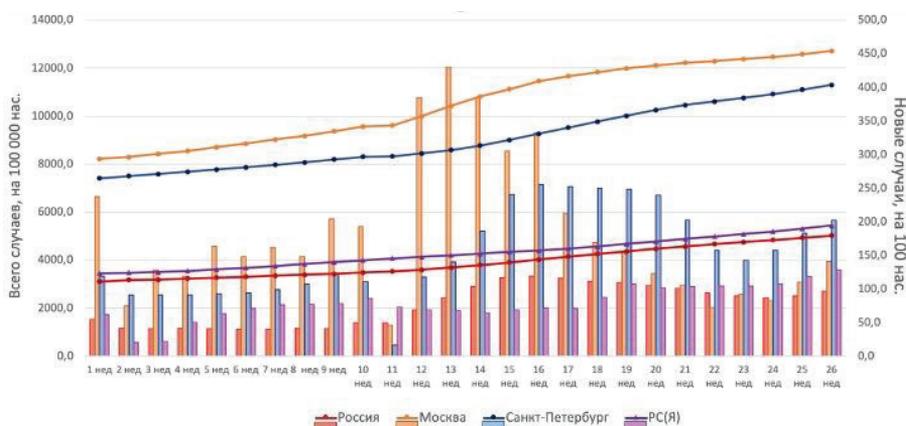


Рис. 5. Число подтвержденных и новых случаев COVID-19 в РС (Я) и России (на 100 тыс. населения) по состоянию на 30.09.2021

волны отмечается увеличение смертности в Бразилии и России. Летальность в странах, включенных в исследование, колебалась от 0,09 до 1,2 %, то есть мы отмечаем снижение этого показателя по сравнению с предыдущими двумя периодами наблюдения. Самая низкая летальность в Финляндии – 0,09 %. На первом месте по летальности находится Россия (1,2%), на втором – Бразилия (1,1 %), на третьем – Таиланд (0,8 %).

Смертность в Санкт-Петербурге составила 152,6, в Москве – 83,5, в Республике Саха (Якутия) – 105,7 на 100 тыс. Летальность в Санкт-Петербурге составила 1,3%, в Москве – 0,7, в Республике Саха (Якутия) – 1,9%. Показатели смертности в России, в таких крупных городах, как Санкт-Петербург и Москва, а также в РС(Я) значительно выросли в сравнении с предыдущими аналитическими периодами.

За анализируемый период в РС (Я) распространенность COVID-19 к 26-й неделе достигла 5444,8, а заболеваемость – 128,2 на 100 тыс. населения. При сравнении с эпидемиологической ситуацией в России показатели распространенности и заболеваемости в Республике Саха (Якутия) сопоставимы (рис. 5).

Заключение. За почти двухлетний период пандемии COVID-19 мы отмечаем продолжающийся рост числа заболевших, распространенность новой коронавирусной инфекции остается стабильно высокой. По данным нашего анализа, по распространенности лидируют США, Великобритания, Франция. В Китае за все три периода наблюдения распространенность COVID-19 остается на низком уровне, составляя 6,9 на 100 тыс. населения.

В таких странах, как Россия, Италия, Испания, Германия, Франция, за 26 недель наблюдения отмечается значительное снижение заболеваемости. В Таиланде, Норвегии, Бразилии, США, Великобритании регистрируется неуклонный рост заболеваемости.

Третья и четвертая волны новой коронавирусной инфекции в мире обусловлены распространением дельта-штамма SARS-CoV2 [12]. При анализе темпов вакцинации и влияния ее на заболеваемость в сравниваемых странах можно сделать заключение, что в тех странах, где идет снижение новых случаев COVID-19, сформировался коллективный иммунитет. В США, Норвегии, Великобритании, несмотря на достаточный охват населения вакцинацией, выявленный рост заболеваемости можно объяснить снятием ограничительных мероприятий. Также определенные вопросы могут возникнуть в плане того, все ли вакцины, применяемые в странах Европы, одинаково эффективны. В Бразилии рост числа заболевших и летальности связан с отсутствием ограничительных мер в стране. Китай продемонстрировал яркий пример эффективности строгих ограничительных мероприятий и культуры соблюдения моральных норм, явившихся ключевым фактором успеха в борьбе с COVID-19. Кроме того, по состоянию на 30.09.2021 среди сравниваемых стран Китай стоит на первом месте по охвату вакцинацией населения. Таким образом, только полный охват вакцинацией населения и соблюдение ограничительных мероприятий в совокупности могут внести позитивный вклад в снижение числа заболевших COVID-19 и скорую победу над пандемией.

Литература

ду над пандемией.

1. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19. / Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – 3 (71). – С. 63-37.

Попова Т.Е., Тихонова О.Г., Романова А.Н., et al. Analysis of the epidemiological situation for COVID-19. Yakut Medical Journal. 2020; 3 (71): 63-37. DOI 10.25789/YMJ.2020.71.17

2. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19: вторая волна. / Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – 1 (72). – С. 61-64.

Попова Т.Е., Тихонова О.Г., Романова А.Н.,

et al. Analysis of the epidemiological situation for COVID-19: second wave. Yakut Medical Journal. 2021; 1 (72): 61-64. DOI 10.25789/YMJ.2021.73.17

3. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 (17.11.2021).

Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1 (17.11.2021).

4. COVID-19 – новая глобальная угроза человечеству / Пшеничная Н.Ю., Веселова Е.И., Семенова Д.А. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2020. – №1. – С. 6-13.

Pshenichnaya NYu, Veselova EI, Semenova DA, et al. COVID-19 - a new global threat to humanity. Epidemiologia i infektsionnye bolezni: aktual'nye voprosy. 2020; 1: 6-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>

5. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 34033342 [https://www.gisaid.org/hcov19-variants/Our World in Data Coronavirus \(COVID-19\) Vaccinations. \[accessed on 1 March 2021\]; University of Oxford. 2021](https://www.gisaid.org/hcov19-variants/Our World in Data Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. [accessed on 1 March 2021]; University of Oxford. 2021)

6. The Implementation of Mass-Vaccination against SARS-CoV-2: A Systematic Review of Existing Strategies and Guidelines. Hasan T, Beardsley J, Marais BJ, Nguyen TA, Fox GJ. Vaccines (Basel). 2021 Apr 1;9(4):326. doi: 10.3390/vaccines9040326.

7. Torjesen I. Covid-19 will become endemic but with decreased potency over time, scientists believe. BMJ. 2021 Feb 18;372:n494. doi: 10.1136/bmj.n494

8. World Health Organisation. The COVID-19 Candidate Vaccine Landscape and Tracker. World Health Organisation; Geneva, Switzerland: 2021.

9. <https://covid19.who.int/region/amro/country/us>

10. <https://covid19.who.int/region/euro/country/it>

11. <https://covid19.who.int/region/wpro/country/cn>

12. <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>

13. <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/>

14. <https://ncov.blog/countries/us/>

15. <https://news.mail.ru/coronavirus/stat/world/>

16. <https://planetcalc.ru/8657/>

17. <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/italy/>

18. <https://zona.media/coronagraph>

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

А.Б. Рябов, А.В. Хижников, М.Ю. Рыков

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ
С ОПУХОЛЯМИ ПЕЧЕНИ: СРАВНЕНИЕ
РЕЗУЛЬТАТОВ ОТКРЫТЫХ
И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ**

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.18

УДК 616-006.04

Один из основных методов лечения пациентов с новообразованиями печени – хирургический. На сегодняшний день в медицине отмечается важная тенденция к уменьшению травматичности. Цель исследования – выбор оптимальной тактики хирургического лечения детей с опухолями печени. В анализ вошли результаты лечения пациентов с гепатобластомами, которым были выполнены лапароскопические резекции печени. Применение лапароскопических технологий позволило уменьшить время операции, снизить объем кровопотери и профилактировать развитие осложнений как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде, сократить сроки стационарного лечения, начать раннюю мобилизацию пациента, энтеральную нагрузку, химиотерапию, снизить лекарственную нагрузку, а также провести радикальную операцию.

Ключевые слова: детская онкология, лапароскопия, хирургическая онкология, гепатобластома, печень, лапаротомия

Surgery is one of the main methods of treating patients with liver neoplasms. Today in medicine there is an important tendency to reduce trauma. The aim of the study was to select the optimal tactics for the surgical treatment of children with liver tumors. The analysis included the results of treatment of patients with hepatoblastomas who underwent laparoscopic liver resections. The use of laparoscopic technologies made it possible to reduce the operation time, reduce the amount of blood loss and prevent the development of complications both intraoperatively and in the postoperative period, shorten the duration of inpatient treatment, start early patient mobilization, enteral load, chemotherapy, reduce the drug load, and carry out radical surgery.

Keywords: pediatric oncology, laparoscopy, surgical oncology, hepatoblastoma, liver, laparotomy

В последнее время, благодаря развитию методов визуализации и совершенствованию стандартов диспансерного наблюдения, число пациентов с новообразованиями различной локализации и этиологии стало возрастать. Поражения печени в структуре данной нозологической группы занимает одно из лидирующих мест, как за счет первичной локализации очага в паренхиме органа, так и из-за метастатического поражения. Наиболее оптимальным методом лечения пациентов с опухолями печени является их хирургическое удаление [1].

На сегодняшний день в медицине отмечается важная тенденция к уменьшению травматичности при лечении многих заболеваний, и одним из

вариантов решения данного вопроса является разработка и внедрение малоинвазивных хирургических техник, которые облегчают течение послеоперационного периода и реабилитацию, что немаловажно в детской практике. Однако, к сожалению, достоверных данных о применении лапароскопических технологий в детской практике у пациентов с опухолевыми поражениями нет. В статье приведены данные об оперативном лечении детей с различными онкологическими заболеваниями печени.

На основании новых данных о строении печени разработаны новые методики резекций печени с использованием принципов предварительного лигирования сосудисто-обословленных элементов определенных зон печени (доли, сегмента), либо выход на них через малососудистые зоны с перевязкой их в воротах или в плоскостях разделения печеночной ткани (фиссуральный метод), что позволило выполнять более радикальные операции на печени [2, 3].

Значимым моментом при резекции является способ диссекции ткани с целью выделения трубчатых структур до момента пересечения с последующим прецизионным клипированием или лигированием. В последнее десятилетие в специализированных зарубежных и отечественных клиниках широко используются ультразвуковые и водоструйные диссекторы-аспираторы.

Преимуществами использования данных технологий являются уменьшение времени оперативного вмешательства, снижение интраоперационной кровопотери и сокращение времени для достижения окончательного гемо- и холестаза в остающейся паренхиме печени [4-6]. Однако на сегодняшний день не существует доказательств превосходства того или иного технического средства над методом раздавливания паренхимы зажимом (clamp crushing) [7].

Первое сообщение о лапароскопической атипичной резекции печени по поводу очаговых образований солидного характера появилось в 1991 г. от Н. Reich и соавт. [4].

Спустя 5 лет, в 1996 г., S. Azagara и соавт. опубликовали сообщение о первой анатомической резекции печени в объеме левосторонней латеральной сегментэктомии по поводу аденомы печени [5].

Лапароскопические технологии активно стали внедряться в практику с середины 90-х гг. прошлого столетия и не обошли стороной гепатобилиарную хирургию. В первую очередь это было связано с разработкой эффективных высокоэнергетических платформ диссекции паренхимы печени (водоструйный и ультразвуковой диссекторы, Liga Sure, Tissue Link и т.д.), которые в лапароскопическом варианте позволили выполнять резекции печени относительно безопасно [7, 8].

РЯБОВ Андрей Борисович – д.м.н., зам. ген. директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России, научн. консультант ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская гор. клинич. б-ца Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>; eLibrary SPIN: 9810-5315, ryabovdoc@mail.ru, **ХИЖНИКОВ Александр Владимирович** – к.м.н., врач-детский онколог Научн.-клинич. центра детей и подростков ФМБА России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-651X>, eLibrary SPIN: 9516-2735; **РЫКОВ Максим Юрьевич** – д.м.н., доцент, проректор, зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» МЗ России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, eLibrary SPIN: 7652-0122.

Отсутствие большого числа наблюдений в педиатрической группе пациентов определяет актуальность данной проблемы.

Авторы не преследуют цель сравнить в данной статье результаты открытых и лапароскопических операций, поскольку группы пациентов несопоставимы по численности, что делает применение статистических методов некорректным. В статье приводится описание первого опыта выполнения лапароскопических резекций у пациентов с опухолями печени. Сравнение с группой пациентов, которым выполнялись операции с применением лапаротомии, приведено для наглядности.

Цель исследования – описать первый опыт выполнения лапароскопических резекций у пациентов с опухолями печени.

Материал и методы исследования. В период с 2014 по 2020 г. в Морозовской ДГКБ (г. Москва) выполнено 25 резекций печени, из них у 5 (20%) пациентов была применена лапароскопическая методика (табл. 1). Большую часть (16 чел.) составили мальчики. Возраст пациентов варьировал от 1 до 17 лет. Группа детей, оперированных с использованием лапароскопической техники, представлена меньшей возрастной категорией (от 3 до 9 лет).

В большинстве случаев (68%) нами наблюдались пациенты с гепатобластомой. В равной степени (по 8%) встречались гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), эмбриональная саркома печени и фокально-нодулярная гиперплазия (ФНГ), реже всего (по 4%) – аденома и гамартома (табл. 2).

Предоперационное обследование у пациентов включало:

- определение уровня онкомаркеров (АФП, ХГЧ);
- УЗ исследование с предварительной оценкой топографии и ангиоархитектоники опухоли;
- компьютерную томографию (КТ) с в/в контрастным усилением;
- магнитно-резонансную томографию (МРТ) с в/в контрастным усилением.

Результаты. У 16 (64%) пациентов диагностирована гепатобластома, причем у половины из них – в стадии PRETEXT III. Оперативное лечение данных пациентов производили с использованием лапаротомного доступа. Пациентам с аденомой (1 чел.) и гамартомой (1) печени выполнены лапароскопические операции. Пациентам с ГЦР (2), саркомой печени (2), ФНГ (2) выполнены открытые доступы.

При выполнении лапароскопиче-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, абс. число (%)

Показатель	Всего	Вид оперативного доступа	
		открытый	лапароскопический
Число пациентов	25 (100)	20 (80)	5 (20)
Девочки	9 (36)	7 (28)	2 (8)
Мальчики	16 (64)	13 (52)	3 (12)
Возраст, лет	1 – 17	1 – 17	3 – 9

Таблица 2

Морфология опухолей, абс. число (%)

Показатель	Всего	Вид оперативного доступа	
		открытый	лапароскопический
Всего	25 (100)	20 (80)	5 (20)
Гепатобластома:	17 (68)	14 (56)	3 (12)
PRETEXT I	4 (16)	2 (8)	2 (8)
PRETEXT II	5 (20)	4 (16)	1 (4)
PRETEXT III	8 (32)	8 (32)	0 (0)
Аденома	1 (4)	0 (0)	1 (4)
Гамартома	1 (4)	0 (0)	1 (4)
Гепатоцеллюлярный рак	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Саркома печени	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Фокально-нодулярная гиперплазия	2 (8)	2 (8)	0 (0)

ских оперативных вмешательств в 2 случаях выполнена бисегментэктомия, в 3 – сегментэктомия. В случае, когда предпочтение отдавалось лапаротомному доступу, вариантом выбора были гемигепатэктомия или расширенная гемигепатэктомия.

В ходе выполнения хирургического вмешательства предпочтение отдавали использованию различных современных методов достижения гемостаза – монополярная коагуляция, биполярная коагуляция (в том числе с измерением импеданса тканей). На этапах накопления опыта в данной

области неоднократно использовали водоструйную диссекцию, однако на сегодняшний день предпочтение отдается УЗ-диссекции.

Оценивая результаты оперативного лечения печени (табл. 3), стоит отметить, что длительность операции с лапароскопическим доступом составила 30-60 мин, т.е. значительно меньше в сравнении с лапаротомным (180-270 мин).

Объем интраоперационной кровопотери при лапаротомии составил 50 – 70 мл/кг, что более чем в 5 раз превышает аналогичный показатель при

Таблица 3

Результаты оперативного лечения, абс. число (%)

Критерий	Всего	Вид оперативного доступа	
		открытый	лапароскопический
Всего	25 (100)	20 (80)	5 (20)
Длительность операции, мин		180 – 270	30 – 90
Объем кровопотери, мл/кг		50 – 70	не более 10
Интраоперационная гемотрансфузия	7 (28)	7 (28)	0 (0)
Интраоперационные осложнения	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Летальность	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Повреждение внепеченочных желчевыводящих путей	1 (4)	1 (4)	0 (0)

лапароскопии. При открытых операциях в 28% случаев возникала необходимость интраоперационной гемотрансфузии, чего не потребовалось при лапароскопических резекциях. И только в группе пациентов, оперированных с применением открытого доступа, в 2 (8%) случаях отмечались интраоперационные осложнения: летальный исход (4%) и повреждение внепеченочных желчевыводящих путей (4%).

Протекание послеоперационного периода также отличается у детей, оперированных открытым доступом и лапароскопически (табл. 4).

Обсуждение. Выполнение КТ и МРТ даёт возможность наиболее точной оценки границ инвазии опухоли. Эти исследования дополняют друг друга и, по возможности, должны быть выполнены у каждого пациента. Кроме того, они могут быть использованы для выполнения неинвазивной волюмометрии у пациентов с распространенным опухолевым процессом (PRETEXT III) и для прогнозирования возможных послеоперационных осложнений.

На сегодняшний день диагноз может быть поставлен без морфологической верификации, на основании уровня онкомаркеров. У 2 пациентов удалось верифицировать диагноз по клинической картине. В 4 случаях потребовалась морфологическая верификация диагноза (табл. 2). Для этого у 2 детей была применена чрезкожная «tru-cut» биопсия под УЗИ навигацией и у 2 пациентов была выполнена лапароскопическая биопсия.

Важным преимуществом лапароскопического подхода является снижение травматичности операции и сокращение сроков реабилитации больных, наличие и использование специального оборудования в целях предупреждения массивного интраоперационного кровотечения, что, несомненно, отвечает всем требованиям современной хирургии.

На сегодняшний день место и принципы лапароскопических вмешательств в хирургии очаговых поражений печени четко определены:

1) для выполнения лапароскопических резекций печени требуется специализированное оборудование, включающее один из вариантов диссектора, а также прибор для осуществления окончательного гемостаза;

2) оптимальный объем для таких операций – это атипичные резекции «передних» или «лапароскопических» сегментов печени (III–VI сегменты), а также бисегментэктомии при относительно небольших по размеру очаговых поражениях печени;

3) резекция «сложных» сегментов (VII–VIII) возможна, однако для этого требуется специальное оборудование, которое может менять угол изгиба рабочей зоны инструмента, также здесь имеет место применение «гибридных» резекций.

Многие авторы рекомендуют выполнять лапароскопические атипичные резекции при новообразованиях диаметром менее 5 см, упоывая на то, что операции при больших по разме-

ру опухолях могут сопровождаться значительными техническими сложностями и повышается риск травматизации крупных по диаметру сосудов. Однако в настоящее время по мере накопления опыта подобных вмешательств многие хирурги успешно выполняют и анатомические резекции с удалением значительного по объему участка печени [9, 10].

Сегодня существует несколько способов классификации данного вида операций в зависимости от способа резекции, объема, доступа и степени.

Анализ доступной литературы показывает, что чаще других выполняется клиновидная (сегментэктомия) (45%) лапароскопическая резекция печени. Далее по частоте следуют анатомическая левая боковая секция (20%), правосторонняя гемигепатэктомия (9%), гемигепатэктомия слева (7%), 19 расширенных правосторонних гемигепатэктомий (0,7%), 3 расширенных левосторонних гемигепатэктомий (0,1%), 18 хвостатых лобэктомий (0,6%), 8 центральных резекций (0,3%). Данная статистика накоплена зарубежными коллегами, занимающимися лечением взрослого населения [11- 13].

Противопоказаниями к применению лапароскопического метода являются:

- пороки сердца, сопряженные с риском декомпенсации во время выполнения оперативного лечения в условиях пневмоперитонеума;
- наличие коагулопатий, осложненных тромбозами висцеральных сосудов органов брюшной полости;

Таблица 4

Течение послеоперационного периода

Критерий	Всего	Вид оперативного доступа	
		открытый	лапароскопический
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	1 – 3	3 – 5	1 – 3
Сроки активизации пациента (начало энтеральной нагрузки, вертикализация)		с 3 п/о сут	с 1 п/о сут
Длительность пребывания в стационаре, сут	5 – 14	12 – 14	5 – 8
Количество койко-дней до начала химиотерапии после операции	8 – 12	12	8
Длительность дренирования брюшной полости, сут	до 3 – 4	до 3 – 4	до 3 – 4
Длительность антибактериальной терапии, сут	7 – 14	12 – 14	7 – 10
Длительность анальгезии, сут	1 – 5	3 – 5	1 – 3
Длительность ферментемии, сут	до 4	до 4	до 4
Осложнения в п/о периоде, абс. число (%)	4 (16)	4 (16)	0 (0)
-желчеистечение	3 (12)	3 (12)	0 (0)
-кровотечение	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Радикальность, абс. число (%)	–	–	–
-R0	14 (56)	9 (36)	5 (20)
-R1	12 (48)	11 (44)	1 (4)
Всего, абс. число (%)	25 (100)	20 (80)	5 (20)

- наличие субкомпенсированной дыхательной недостаточности;
- избыточная масса тела;
- распространенный спаечный процесс в брюшной полости.

По литературным данным, в результате проведенной резекции печени лапароскопическим методом частота осложнений варьировала от 0 до 50%. Из 2804 пациентов было зарегистрировано 295 (10,5%) осложнений [14].

Из представленных осложнений чаще встречаются: желчеистечение, возможность массивного интраоперационного кровотечения, риск развития газовой эмболии. Кроме того, стоит отметить техническую сложность выполнения различных хирургических маневров лапароскопическим способом. Остановимся на некоторых осложнениях подробнее.

Оперативная кровопотеря, осложнения в послеоперационном периоде и длительность пребывания в стационаре были значительно меньше в лапароскопической группе пациентов, даже если они были сопоставимы по степени резекции и наличию злокачественных новообразований.

После открытых операций послеоперационные осложнения отмечены в 17 (51,5%) наблюдениях и приобретали более тяжелые формы, требовавшие более длительного лечения, в то время как после использования лапароскопического доступа осложненное течение наблюдалось у 13 (35,1%) пациентов [15].

Длительность пребывания в ОРИТ сокращается с 3-5 сут при открытых операциях до 1-3 сут при лапароскопических. Энтеральная нагрузка, вертикализация пациента при лапароскопических операциях возможны в ранние сроки (с 1 п/о сут). В послеоперационном периоде химиотерапия была начата на 8-е п/о сутки при малоинвазивных операциях и на 12-е при лапаротомных доступах, что сокращает количество койко-дней до начала химиотерапии после операции. Обезболивание детей в послеоперационном периоде проводили с использованием комбинированной анестезии в сочетании с продолжительной эпидуральной анестезией. При лапароскопической резекции печени длительность анальгезии составила 1-3 сут и антибактериальной терапии 7-10 сут, что почти вдвое меньше, чем при лапаротомной – 3-5 и 12-14 сут соответственно. Дренажирование брюшной полости и ферментемия продолжались в течение максимум 4 п/о сут. В п/о периоде осложнения встречались в 16% случаев: у 3 (12%) пациентов с

биломой и 1 (4%) с кровотечением. В группе пациентов, оперированных лапароскопическим доступом, в 5 (20%) случаях было выполнено радикальное оперативное лечение (R0), у 1 (4%) ребенка объем резекции составил R1. У детей, которым резекцию печени выполняли открытым доступом, радикальное оперативное лечение было выполнено в 9 случаях (36%), а объем R1 – у 11 пациентов (44%). Пациенты были выписаны из стационара вдвое быстрее при эндоскопических резекциях печени (на 5-8-е сут).

Потенциальными недостатками и ограничениями в использовании эндоскопических технологий при резекции печени являются значительная трудоемкость и трудозатратность, высокая стоимость обучения и подготовки специалиста, сложность контроля кровотечения в сравнении с открытой хирургией, повышенный риск газовой эмболии. Большой объем опухоли и опухоли с обширной сосудистой инвазией также могут препятствовать лапароскопическому доступу [16].

Ни в одном из клинических случаев после выполнения лапароскопической операции не наблюдалось летальных исходов, не потребовалось повторного оперативного вмешательства или гемотрансфузий. В структуре послеоперационных осложнений основную долю составили жидкостные скопления в зоне оперативного вмешательства, развившиеся у 8 (47,1%) больных. 5 пациентов удалось вылечить с использованием консервативной терапии, 3 было проведено аспирационное лечение. У 6 (35,3%) больных в послеоперационном периоде развился гидроторакс. Данное осложнение было купировано путем однократной плевральной пункции. Нижнедолевая пневмония на стороне вмешательства развилась у 1 (5,9%) пациента, нагноение послеоперационных ран у 1 (5,9%) [17].

Основную часть осложнений после использования лапаротомного доступа у 13 (31,7%) больных также составили жидкостные скопления в зоне оперативного вмешательства. При этом 7 пациентам потребовалось проведение 3-4-кратной пункции. Гидроторакс выявлен в 12 (29,3%) наблюдениях, из которых в 4 случаях выполнена плевральная пункция. У 7 (17,1%) больных были местные осложнения в виде серомы и нагноения послеоперационных ран. У 2 (4,9%) пациентов в послеоперационном периоде развилась пневмония, разрешившаяся после длительной консервативной те-

рапии. В числе тяжелых осложнений у 3 (7,3%) чел. в раннем послеоперационном периоде отмечено внутрибрюшное кровотечение [18].

Желчеистечение в послеоперационном периоде встречалось в 1,5% общего числа случаев. Данную группу пациентов обычно лечили консервативно с помощью чрескожных дренажей и/или эндобилиарных стентов. Частота данного осложнения в лапароскопических случаях не отличается от большинства открытых серий резекции печени [18].

Длительность стационарного лечения составила от 1,2 до 15,3 дней и варьировала как от доступа (лапаротомным способом около 5 дней, лапароскопическим – около суток в п/о периоде), так и от места жительства пациента (в США 1,9-2,9 дня, в Европе 3,5-8,3, в Азии 4,0-14,9 дня). Среднее время госпитализации составило 4 дня, что в среднем на 2 дня меньше, чем в случае открытого оперативного лечения. Следует учесть, что данных о взаимосвязи между объемом резекции и длительностью госпитализации в мировой литературе нет [17, 18].

По данным проанализированной нами литературы, среднее время оперативного вмешательства составило 360 мин. В послеоперационный период в 12% случаев понадобилось наблюдение в отделении интенсивной терапии, а 1 пациент скончался от сопутствующей патологии. Начало пероральной анальгетической терапии и физической активности более раннее при использовании малоинвазивной методики [17, 18].

В педиатрической группе пациентов показаниями к резекции печени являются: наличие новообразований печени, метастатические поражения, травмы печени, кистозные поражения.

Среди детского контингента описаны следующие случаи осложнений: образования серомы (2,8%), формирование гипертрофического рубца (2,8%). Инфекционные осложнения возникли в 5,6% [17, 18].

Развитие технологий и усовершенствование методов позволили применить робот-ассистированные технологии в детской хирургии. По данным Н. Reich, кровопотеря, развившиеся осложнения и смертность в послеоперационном периоде после проведения операции с использованием робот-ассистированных технологий не отличаются от выполнения лапароскопическим способом. Недостатками применения робот-ассистированных технологий являются большая дли-

тельность операции и высокая стоимость оборудования [15].

Итак, обобщая литературные данные и исходя из опыта и результатов проведенных в Морозовской ДГКБ операций, предпочтение при резекции печени у пациентов с доброкачественными образованиями и гепатобластомой PRETEXT I-II следует отдавать лапароскопическому способу. При выполнении резекции печени данным методом следует обратить особое внимание на следующие аспекты:

- использование 10 мм оптики для адекватной визуализации;
- предварительная объемная разметка границ резекции;
- преимущественное использование монополярной диссекции в режиме коагуляции для рассечения паренхимы;
- безопасное лигирование сосудистых структур с использованием импедансных методов биполярной коагуляции;
- постоянная дымоэвакуация аспиратором или через приоткрытый троакарный клапан;
- применение различных методов интраоперационного гемостаза с учетом характера и интенсивности кровотечения;
- извлечение резектата в эндомешке без фрагментации через мини-лапаротомный доступ.

Дети с гепатобластомой PRETEXT III могут быть потенциально оперированы с использованием малоинвазивных технологий, однако необходимы дальнейшее накопление опыта в дан-

ной области, сравнительный анализ результатов лечения.

Литература

1. Рыков М.Ю. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру/ Рыков М.Ю., Поляков В.Г. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2017; 62:(5): 69–79.
Rykov MYu., Polyakov VG. Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know? *Ros vestn perinatologii i pediatrii* 2017; 62:(5): 69–79.
2. Профилактика и лечение осложнений при резекциях очаговых образований печени / Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д. [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2013; 18 (3): 47-53.
Zarivchatsky MF, Mugatarov IN, Kamenskikh ED, Kosyak AA, Gavrilov OV, Malginov KE, Kolevatov AP. Prevention and treatment of complications with resections of focal lesions of the liver. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013; 18 (3): 47-53.
3. Shirabe K., Kajiyama K., Harimoto N., Tsujita E., Wakiyama S., Maehara Y. Risk factors for massive bleeding during major hepatectomy. *Wld. J. Surg.* 2010; 34 (7): 1555-1562.
4. Reich H., McGlynn F., DeCaprio J., Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol.* 1991; 78 (5): 956-958.
5. Azagra J.S., Goergen M., Gilbert E., Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg. Endosc.* 1996; 10 (7): 758-761.
6. Fabiani P., Katkhouda N., Lovine L., et al. Laparoscopic fenestration of biliary cysts. *Surg Endosc.* 1991; 1 (3): 162-165.
7. Rau H.G., Meyer G, Cohnert T.U. et al. Laparoscopic liver resection with the water-jet dissector. *Surg Endosc.* 1995; 9 (9): 1009-1012.
8. Moritz E. Laparoscopic fenestration of solitary giant cysts of the liver. *Chirurg.* 1991; 63 (4): 379-380.

9. Reggiani P., Antonelli B., Rossi G. Robotic surgery of the liver: Italian experience and review of the literature. *Cancer Medical Science.* 2013; 26 (7): 358.

10. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, et al. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg.* 2000; 232: 753–762.

11. Nguyen KT., Gamblin TC., Geller DA., World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Annals of Surgery.* 2009; 250(5): 831-841.

12. Старков Ю.Г., Вишневецкий В.А. и др. Результаты лапароскопических и традиционных операций при непаразитарных кистах печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (2): 46–52.

Starkov Yu.G., Vishnevsky V.A. and other Results of laparoscopic and traditional operations for nonparasitic liver cysts. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2010; 15 (2): 46-52.

13. Gayet B., Cavaliere D., Vibert E., Perniceni T., Levard H., Denet C., Christidis C., Blain A., Mal F. Totally laparoscopic right hepatectomy. *The American Journal of Surgery.* 2007; 194(5): 685-9.

14. Vibert E., Perniceni T., Levard H., Denet C., Shahri NK., Gayet B. Laparoscopic liver resection. *British Journal of Surgery.* 2006; 93(1): 67-72.

15. Chen DX, Wang SJ, Jiang YN, Yu MC, Fan JZ, Wang XQ. Robot-assisted gallbladder-preserving hepatectomy for treating S5 hepatoblastoma in a child: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2019. 7(7):872-880.

16. Hyunhee Kwona, Ju Yeon Leeb, Yu Jeong Choa, Dae Yeon Kima, Seong Chul Kima, Jung-Man Namgoonga. How to safely perform laparoscopic liver resection for children: A case series of 19. *Journal of Pediatric Surgery.* 2019; 54 (12): 2579–2584.

17. Taehoon Kim, Dae-Yeon Kim, Min Jeong Cho, Seong-Chul Kim, Jong Jin Seo, In-Koo Kim. Use of laparoscopic surgical resection for pediatric malignant solid tumors: a case. *Surgical Endoscopy.* 2011; 25 (5): 1484–1488.

18. Michelle A. Veenstra, Alan J. Koffron. Minimally-invasive liver resection in pediatric patients: initial experience and outcomes. *HPB (Oxford).* 2016. 18(6):518-22



Т.К. Давыдова, С.С. Шадрина, М.А. Варламова,
Н.А. Шнайдер, П.С. Гончарова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СПОРАДИЧЕСКИХ ФОРМ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО МОТОНЕЙРОНА В РС (Я)

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.19

УДК 616.8

В статье описано исследование длительности заболевания у пациентов с разной формой болезни двигательного нейрона (БДН) в РС (Я) в зависимости от этноса, возраста и гендерной принадлежности. Полученные результаты коррелируют с данными исследователей в мире и зависят от комбинированного или изолированного поражения мотонейрона.

Ключевые слова: болезни двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, первичный боковой склероз.

The article describes a study of the duration of the disease in patients with different forms of motor neuron disease (MND) in the Republic of Sakha (Yakutia), depending on ethnicity, age and gender. The obtained results correlate with the data of researchers in the world and depend on the combined or isolated lesion of the motor neuron.

Keywords: motor neuron diseases, amyotrophic lateral sclerosis, progressive muscle atrophy, primary lateral sclerosis.

Введение. Болезнь двигательного нейрона (БДН) – это группа нейродегенеративных заболеваний неясной этиологии, характеризующихся селективным поражением центральных и/или периферических мотонейронов с неизменным летальным исходом.

В настоящее время нет единой принятой международной классификации БДН.

В наиболее распространенных Североамериканской [16] и Британской [27] классификациях БДН, кроме разделений на спорадические и семейные формы БДН, указаны ее разновидности в зависимости от изолированного поражения периферического (прогрес-

сирующий бульбарный паралич, прогрессирующая мышечная атрофия) центрального (первичный боковой склероз) или смешанного поражения мотонейрона (боковой амиотрофический склероз). В российской модифицированной классификации БАС (БДН) Г. Левицкого и В. Скворцовой (2006) прогрессирующий бульбарный паралич, прогрессирующая мышечная атрофия, первичный боковой склероз также разделены от БАС, при котором имеется комбинированное поражение мотонейрона [2]. В классификации О.А. Хондариана БАС не разделяется от степени вовлеченности мотонейрона, но описаны его формы в зависимости от дебюта заболевания [4]. Многие исследователи придерживаются принципа разделения, где БДН разделяется на болезнь с «чистым» поражением нижнего мотонейрона – прогрессирующую мышечную атрофию (ПМА), с «чистым» поражением верхнего мотонейрона – первичный боковой склероз (ПБС) и комбинированным поражением нижнего и верхнего мотонейронов – боковой амиотрофический склероз (БАС) [6, 7, 19-21, 24, 25]. Некоторые авторы считают ПМА и ПБС атипичными формами БАС или его вариантами течения, считая, что единый молекулярный механизм может быть совместим с клинической неоднородностью [6, 10, 24].

Поскольку БАС является самым распространенным из болезней двигательного нейрона, мы приводим данные по его распространенности, так как ПМА и ПБС являются редкими формами БДН и данные об их распространенности в доступной литературе

нами не обнаружены. По данным исследователей с соавторами из Института нейроэпидемиологии и тропической неврологии (Франция), которые опубликовали в 2017 г. результаты сравнительного метаанализа по распространенности БДН в мире, общая совокупная заболеваемость БАС в мире составила 1,68 (1,50-1,85) на 100000 населения после стандартизации. Неоднородность была выявлена в стандартизированной заболеваемости БАС между Северной Европой –1,89 (1,46-2,32) на 100 000 населения – и Восточной Азией (Китай, Япония) – 0,83 (0,42-1,24) на 100 000 населения ($p = 0,00$) – и Южной Азией (Иран) – 0,73 (0,58-0,89) / 100 000 населения ($p = 0,02$). Напротив, однородные показатели были зарегистрированы в популяциях из Европы, Северной Америки и Новой Зеландии: объединенная стандартизованная заболеваемость БАС 1,81 (1,66–1,97) / 100000 населения для этих регионов [18]. В Якутии заболеваемость по состоянию на 2018 г. составила 0,5 случая на 100000 населения. Учитывая тяжесть состояния больных и отсутствие биомаркеров для раннего выявления БДН, специфического лечения, группа этих заболеваний представляет собой медико-социальную проблему для органов здравоохранения и социальной защиты населения и требует организации мультидисциплинарного подхода в ведении таких пациентов.

Клиническая картина вариантов течения БДН. Клиническая картина при разных формах БДН зависит от того, какой мотонейрон вовлечен в патологический процесс: перифериче-

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., в.н.с., руковод. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, tanya.davydova.56@inbox.ru; **ШАДРИНА Светлана Семеновна** – с.н.с. науч.-иссл. лаб. СВФУ им. М.К. Аммосова, svetlana.maksimo@mail.ru; **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с. ЯНЦ КМП, varlamova.m@yandex.ru; **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., в.н.с. Центра персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, проф., в.н.с. ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, N.A.Schnaider@yandex.ru; **ГОНЧАРОВА Полина Сергеевна** – клинический ординатор Центра персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, po.gon4arova@yandex.ru.

ский (нижний), центральный (верхний) или есть их смешанное поражение, а также от уровня поражения головного и спинного мозга. Пациенты с БДН могут иметь тревожные и депрессивные нарушения как в дебюте заболевания, так и на последующих этапах его развития. Тревожно-депрессивные расстройства можно отнести к немоторным проявлениям БДН [3].

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с поражением как верхних, так и нижних мотонейронов, что клинически проявляется симптомами бульбарного и псевдобульбарного паралича, гиперрефлексией, спастичностью, патологическими знаками, фасцикуляциями и мышечными атрофиями, которые постепенно приводят к полной обездвиженности. Поражение мотонейронов на шейном уровне приводит к параличу мышц диафрагмы и дыхательной мускулатуры, в результате которой развивается рестриктивная дыхательная недостаточность, приводящая к фатальному исходу спустя 3-5 лет после постановки диагноза. БАС чаще развивается в возрасте после 60 лет. БАС является самым тяжелым заболеванием из группы БДН, с быстрым прогрессированием, приводящим к смерти больного.

Первичный боковой склероз (ПБС) представляет собой заболевание прогрессирующей дисфункции верхних мотонейронов при отсутствии клинических признаков поражения нижних мотонейронов. ПБС – редкое заболевание, составляющее примерно 1-4% всех пациентов с заболеванием двигательных нейронов [23]. По данным RamnathSantoshRamanathan, SandeepRana (США, 2018 г.), средняя продолжительность симптомов составила 77,4 месяца [25]. РН Gordon 1, В Cheng et al. из Колумбийского Университета (США, 2006) считают, что клинически чистый ПБС можно определить по отдельным признакам поражения верхнего мотонейрона (ВМН) через 4 года после появления симптомов, и это синдром медленного прогрессирования с высоким уровнем функции. До четвертого года диагноз ПБС нельзя поставить с уверенностью, потому что у многих пациентов появляются признаки поражения нижнего мотонейрона (НМН). ПБС-доминантный БАС, определяемый преимущественно заболеванием ВМН с незначительными признаками НМН, имеет клиническую картину, аналогичную БАС, но более медленное прогрессирование [28]. В клинической картине выявляются спа-

стические парезы, гиперрефлексия, патологические знаки флексорной и экстензорной группы и псевдобульбарные признаки. Японские ученые в 2018 г., основываясь на полученных результатах, предположили, что может существовать спорадическая подгруппа БАС, которая медленно прогрессирует и не демонстрирует накопления фосфорилированного TDP-43 [8].

Прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА) – редкое заболевание нижних мотонейронов, которое начинается во взрослом возрасте, характеризуется клинически изолированным поражением нижних двигательных нейронов и имеет относительно доброкачественное течение.

ПМА проявляется вялыми парезами, атрофиями мышц, фасцикуляциями и гипорефлексией. Субклиническое поражение верхних мотонейронов выявляется при патологоанатомических, радиологических и нейрофизиологических исследованиях у значительного числа пациентов с ПМА. Пациенты с синдромами нижних мотонейронов и длительностью заболевания не менее 4 лет обычно имеют благоприятный прогноз, если поражение мышц имеет сегментарное распределение. У пациентов с генерализованным фенотипом прогрессирование неумолимо нарастает и в конечном итоге приводит к смерти из-за дыхательной недостаточности [5].

В большинстве случаев ПМА начинается со слабости в одной руке, которая переходит на другую и постепенно захватывает нижние конечности. На ранних этапах болезни обычно также наблюдаются судороги и подергивания в мышцах. Поражение мышц в развернутой стадии заболевания носит симметричный характер. Хотя не исключено, что в редких случаях заболевание протекает достаточно индивидуально. Так, польские исследователи (2016 г.) представили случай ПМА с односторонним поражением левых конечностей у 60-летнего мужчины, у которого не были получены доказательства нейрогенного поражения контралатеральных мышц и кортикоспинальных трактов [29]. В большинстве случаев процесс нейродегенерации при ПМА продолжает распространяться вверх, достигая мотонейронов шейного отдела спинного мозга и бульбарных ядер ствола мозга, вследствие чего развиваются дыхательная недостаточность и нарушения глотания и речи, которые приводят к летальному исходу.

Таким образом, изучение длительности клинических форм БДН важно не

только как прогностический критерий при преподнесении диагноза пациенту с БДН, но и для пролонгированных научных исследований при ПБС и ПМА, так как пациенты с этими

Материалы и методы. Мы ретроспективно проанализировали госпитальный регистр пациентов с БДН, а также их медицинские карты за период с 2006 по 2019 г., получивших медицинскую помощь в неврологическом отделении Республиканской больницы №2 и неврологическом отделении Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Всем пациентам были установлены диагноз БДН после исключения других заболеваний, которые могли иметь сходную клиническую картину.

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты с «достоверным БАС» согласно пересмотренным Эль-Эскориальным критериям [12];
- 2) наличие клинических признаков изолированного поражения нижнего мотонейрона, подтвержденных методом ЭНМГ без признаков поражения верхнего мотонейрона в течение 4 лет после появления первых симптомов;
- 3) наличие клинических признаков изолированного поражения верхнего мотонейрона без признаков поражения нижнего мотонейрона.

Критерий исключения: наличие семейного анамнеза по болезни Кеннеди, спинальной мышечной атрофии и наследственной спастической паралигии.

При постановке диагноза в клинической картине заболевания учитывалось сочетание признаков поражения нижнего и центрального мотонейронов или его отсутствие, темп развития заболевания. При этом поражение нижнего мотонейрона по возможности подтверждалось электрофизиологическим методом. Диагноз устанавливался только после исключения других заболеваний, имитирующих клинику БДН. Клинический метод включал изучение демографических данных пациентов, возраст дебюта, длительность заболевания и его клинические проявления; методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга; электронейромиография проводилась для подтверждения поражения нижнего мотонейрона.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответ-

ствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывались t-критерий Стьюдента и критерий F Фишера. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовались U-критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

У всех пациентов было получено информированное согласие перед проведением исследования.

Результаты и обсуждение. Период наблюдения за пациентами в среднем составил 48 месяцев. Соотношение мужчин и женщин составляло 1: 1,4. Пациенты с БАС составили 81,6% (n=80), ПБС 8,6% (n=8), ПМА - 10,2% (n=10). При этом значимых различий возраста в зависимости от пола не обнаружено ($p > 0,05$).

Но при анализе по формам оказалось, что ПБС значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин – 17,07% против 1,75% ($p = 0,006$). В частоте БАС и ПМА гендерных различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица).

Средний возраст дебюта составлял $52,8 \pm 10,42$ года, при этом самому старшему пациенту на момент появления симптомов было 74 года.

Медиана длительности БДН во всей группе (n=98) составила 36 месяцев,

Частота БДН в зависимости от пола

Gender	Form DMN PLS	Form DMN ALS	Form DMN PMA
Female (n=41)	7	30	4
	17,07%	73,17%	9,76%
Male (n=57)	1	50	6
	1,75%	87,72%	10,53%
All Grps	8	80	10
	$\chi^2 = 7,46; p = 0,006$	$\chi^2 = 3,37; p = 0,067$	$\chi^2 = 0,02; p = 0,9$

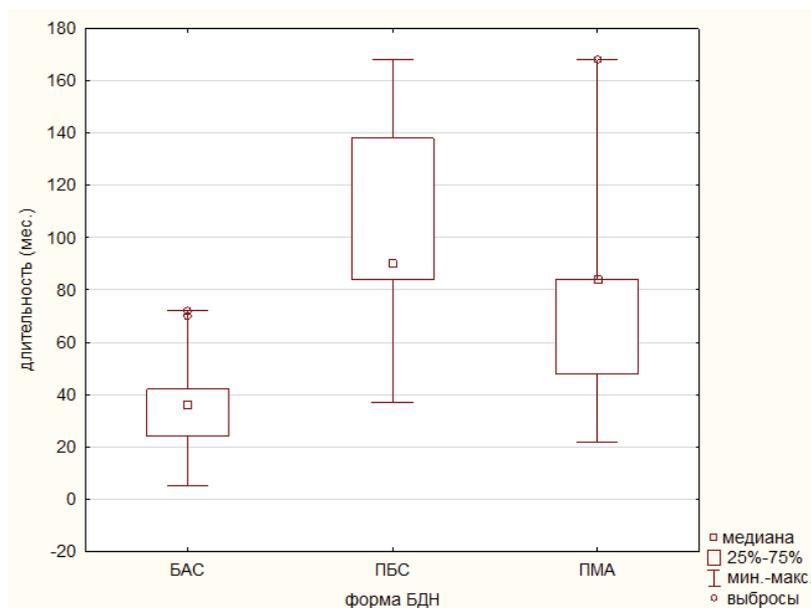


Рис. 1. Длительность заболевания при разных формах БДН

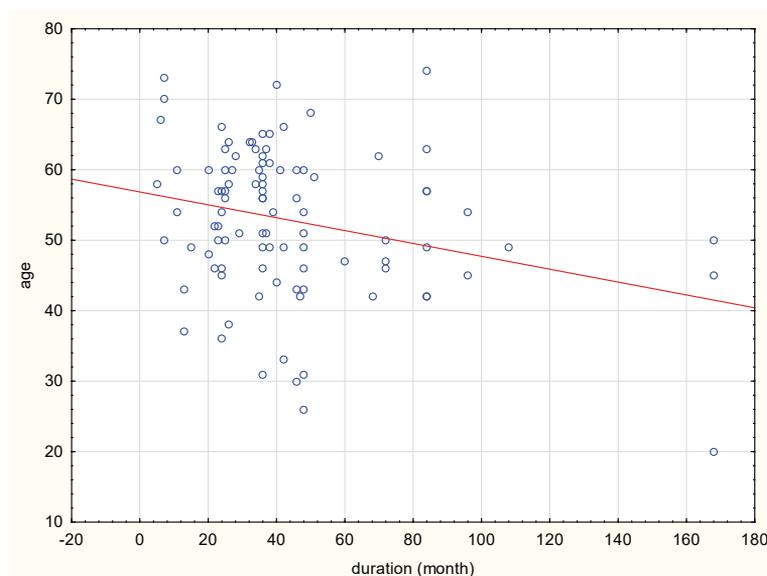


Рис. 2. Соотношение возраста и длительности заболевания при БДН (n=98)

при этом минимальная длительности составила 5 месяцев, а максимальная – 168 месяцев. При ПБС (n=8) медиана длительности составила 90 месяцев, при этом минимальная длительность составила 37 месяцев, максимальная

- 168 месяцев. При ПМА (n=10) медиана длительности составила 84 месяца, при этом минимальная длительность – 22 месяца, максимальная – 168 месяцев. На рис. 1 видно, что длительность заболевания БАС статистически

значимо меньше, чем при других формах: медиана длительности составляет 36 месяцев при БАС против 90 месяцев при ПБС и 84 месяцев при ПМА ($p < 0,00001$). При БАС летальный исход наступал в среднем через 36 месяцев от дыхательной недостаточности.

При ПБС спастический тетрапарез с симптомами псевдобульбарного паралича, приведший к неподвижности и полной зависимости от окружающих, наблюдался у 3 пациенток женского пола и 1 пациента мужского пола. В остальных 4 случаях наблюдались спастический нижний парапарез и сухожильная недостаточность в верхних конечностях с умеренным оживлением симптомов орального автоматизма. При этом ни у кого из пациентов не отмечалось пролежней. В 2 случаях летальный исход наступил вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, в 1 случае – от туберкулеза легких и в 1 случае – от осложнения гипостатической пневмонии.

При ПМА ($n=10$) в 1 случае заболевание имело быстро прогрессирующее течение и составило 38 месяцев. При первом обращении пациента обращало на себя внимание клинически изолированное поражение нижнего мотонейрона на всех уровнях спинного мозга, так как отмечался вялый тетрапарез с низкими рефлексами, т.е. больной обратился, когда заболевание перешло в генерализованную форму. Симптомы бульбарного паралича и симптом поражения верхнего мотонейрона отсутствовали. Нейрональное поражение было подтверждено игольчатой электромиографией. Через 6 месяцев после первого обращения больной в связи с ухудшением состояния был повторно госпитализирован. При осмотре у него были обнаружены бульбарные нарушения в виде поперхивания и расстройств глотания, вялый глубокий тетрапарез, выраженные явления дыхательной недостаточности. Пациент был прикован к кровати, полностью зависим от окружающих. Симптомов поражения центрального мотонейрона обнаружено не было. В связи с развитием рестриктивной дыхательной недостаточности больной был переведен на аппарат искусственной вентиляции легких, которую он продолжил после выписки из неврологического стационара в домашних условиях. Смерть наступила через 18 месяцев после 1-го обращения [1]. В данном случае, несмотря на то, что длительность заболевания составила чуть больше 3 лет, учитывая клиническую картину с «чистым» поражением

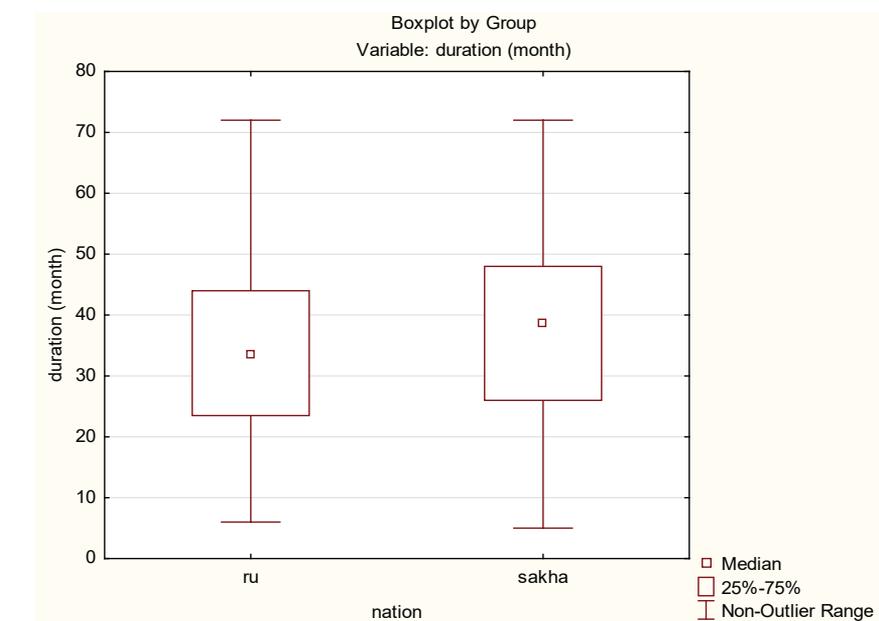


Рис. 3. Длительность БДН в этнических группах

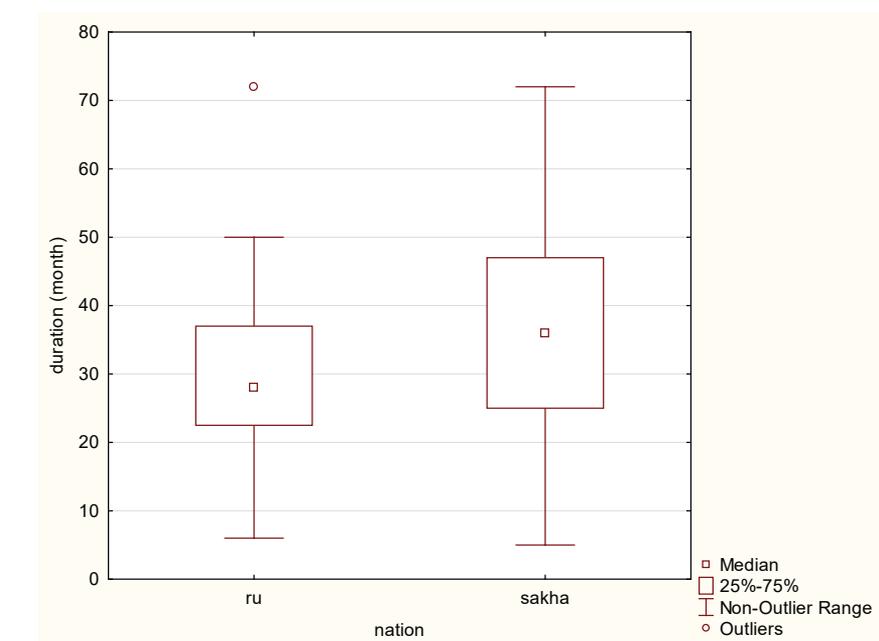


Рис. 4. Длительность БАС (мес.) в этнических группах

нижнего мотонейрона и быстрый темп развития нейродегенерации мотонейронов, данный пациент был внесен в группу с ПМА. Патологоанатомическое исследование не проводилось из-за отказа родственников от этого исследования. У всех пациентов с ПМА также не наблюдалось тазовых нарушений и пролежней.

На рис. 2 видно, что с увеличением возраста длительность заболевания при БДН статистически значимо сокращалась, т.е. получена отрицательная корреляция длительности с возрастом ($r_{sp} = -0,22$; $p = 0,03$).

При исследовании частоты заболеваний в этнических группах саха ($n=58$) и русские ($n=40$) при БАС, ПМА и ПБС, несмотря на преобладание якутской этнической группы (саха), различий в зависимости от принадлежности к определенному этносу не выявлено ($p > 0,05$).

На рис. 3 показано, что длительность БДН в группе саха значимо выше, чем в группе пациентов, принадлежащих к русской этнической группе, и составляет 38,5 месяца против 33,5 месяца соответственно ($p = 0,03$). При исследовании длительности при ПБС

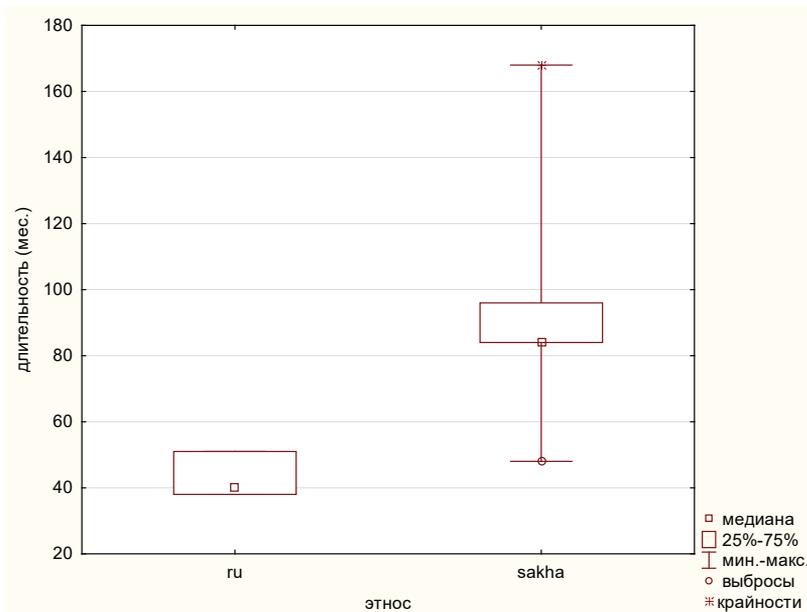


Рис. 5. Длительность ПМА (мес.) в этнических группах

этнических различий не выявлено ($p > 0,05$).

Длительность при БАС была значительно выше у якутов, чем у русских: медиана длительности составила 36,0 (25,0-47,0) месяцев и 28,0(22,5-37,0) месяцев соответственно ($p = 0,03$) (рис. 4).

На рис. 5 видно, что при исследовании длительности при ПМА медиана длительности ПМА была более чем в 2 раза выше у саха, чем у русских: 84,0 (84,0-96,0) месяца против 40,0 (38,0-51,0) месяцев соответственно ($p = 0,03$).

Таким образом, из проведенного исследования выявлена особенность в длительности заболевания при БДН: длительности при БАС и ПМА была значительно выше у представителей якутской национальности, чем у русских.

Заключение. Несмотря на вероятное единство патогенеза заболеваний группы БДН, все же есть необходимость в клиническом разделении заболеваний этой группы как для решения биоэтических проблем при преподнесении диагноза больному, так и организации многоцентровых научных исследований при ПБС и ПМА для определения причин, влияющих на длительность заболевания.

Литература

1. Давыдова Т.К. Сравнительный анализ спорадических случаев и семейной формы прогрессирующей мышечной атрофии за 30-летний период (1986-2016 гг.) в РС(Я) / Т.К. Давыдова, Т.Я. Николаева, Л.Т. Оконешикова // Якутский медицинский журнал. - 2018. - 4 (64). - С. 110-113.

Davydova TK, Nikolaeva TYa, Okonechnikova LT. Comparative analysis of sporadic cases and familial forms of progressive muscle atrophy over a 30-year period (1986-2016) in the Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2018; 4 (64): 110-113. DOI 10.25789/YMJ.2018.64.34.

2. Левицкий Г.Н. Боковой амиотрофический склероз: лечение и теоретические вопросы / Г.Н. Левицкий. - М.: Практическая медицина, 2010. - С. 562.

Levitsky GN. Amyotrophic lateral sclerosis: treatment and theoretical issues. M: Practical Medicine, 2010; 562

3. Нарушения эмоциональной сферы у пациентов с болезнью двигательного нейрона в Республике Саха (Якутия) / Т.К. Давыдова, С.С. Шадрина, Н.А. Шнайдер [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2021. - 1 (73). - С. 110-113.

Davydova TK, Shadrina SS, Schneider NA, et al. Disorders of the emotional sphere in patients with motor neuron disease in the Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2021; 1 (73): 110-113. DOI 10.25789/YMJ.2021.73.03

4. Хонджариан О.А. Боковой амиотрофический склероз / О.А. Хонджариан, Т.Л. Бунина, И.А. Завалишин. - М.: Медицина, 1978. - С. 264.

Hondkarian OA, Bunin TL, Zavalishin IA. Amyotrophic lateral sclerosis. M: Medicine. 1978: 264.

5. Van den Berg-Vos RM, Visser J, Kalmijn S, et al. A long-term prospective study of the natural course of sporadic adult-onset lower motor neuron syndromes Arch Neurol. 2009; 66(6): 751-757. DOI:10.1001/archneurol.2009.91

6. Juntas Morales R, Pageot N, Taieb G, et al. Adult-onset spinal muscular atrophy: An update. Rev Neurol (Paris). 2017; 73(5): 308-319. DOI:10.1016/j.neurol.2017.03.015

7. Yang X, Y. Ji, Wang W, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Molecular Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Strategies Antioxidants (Basel). 2021; 10(7): 1012. DOI: 10.3390/antiox10071012

8. Matsubara T, Oda M, Takahashiet T, et al. Amyotrophic lateral sclerosis of long clinical course clinically presenting with progressive muscular atrophy. Neuropathology. 2019;

Feb. 39(1): 47-53. DOI: 10.1111/neup.12523

9. Bu XL, Xiang Y, Guo Y. The Role of Iron in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Adv. Exp. Med. Biol. 2019; 1173: 145-152.

10. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, et al. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Cold Spring Harb Perspect Med. 2017; 7(8): a024117. Published 2017 Aug 1. DOI:10.1101/cshperspect.a024117

11. Maria Carmela Tartaglia, Ann Rowe, Karen Findlater, et al. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. Arch Neurol. 2007 Feb; 64(2): 232-6. DOI: 10.1001/archneur.64.2.232.

12. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000; 1: 293-299.

13. Forestier NLe, Meininger V. Primary lateral sclerosis: the era of international diagnosis criteria. Rev Neurol (Paris). 2009 May; 165(5): 415-29. DOI: 10.1016/j.neurol.2008.07.022. Epub2008 Oct 7.

14. Foster LA, Salajegheh MK. Motor neuron disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Am J Med. 2019; 132 (1): 32-37. DOI: 10.1016

15. Fullam T, Statland J. Upper Motor Neuron Disorders: Primary Lateral Sclerosis, Upper Motor Neuron Dominant Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Hereditary Spastic Paraplegia. Brain Sci. 2021 May 11; 11(5): 611. DOI: 10.3390/brainsci11050611.

16. Hudson A.J. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical evidence of differences pathogenesis and etiology. Amyotrophic lateral sclerosis: Concepts in Pathogenesis and Etiology. 1990; 108-143.

17. Liewluck T, David S Saperstein. Progressive Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015 Nov; 33(4): 761-73. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.005.

18. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. Curr Opin Neurol. 2019; 32(5): 771-776. DOI:10.1097/WCO.0000000000000730

19. Norris F, Shepherd R, Denys E, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. J Neurol Sci. 1993; 118(1): 48-55. DOI: 10.1016/0022-510x(93)90245-t.

20. Jeffrey M Statland, Richard J Barohn, April L McVey, et al. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurol Clin. 2015 Nov; 33(4): 735-48. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.006. Epub 2015 Sep 8.

21. Mitsumoto H, Nagy PL, Gennings C, et al. Phenotypic and molecular analyses of primary lateral sclerosis. Neurol Genet. 2015; 1(1): 3. Published 2015 Apr 14. DOI: 10.1212/01.NXG.0000464294.88607.dd.

22. Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM, et al. Primary Lateral Sclerosis. Neurol Clin. 2015; 33(4): 749-760. DOI:10.1016/j.ncl.2015.07.007.

23. Fournier ChN, Murphy A, Loci L, et al. Primary Lateral Sclerosis and Early Upper Motor Neuron Disease: Characteristics of a Cross-Sectional Population. J Clin Neuromuscul Dis. - 2016 Mar; 17(3): 99-105. DOI: 10.1097/CND.0000000000000102.

24. Meyer T, Münch C, van Landeghem FK, et al. Progressive muscle atrophy. A rarely diagnosed variant of amyotrophic lateral sclerosis. Nervenarzt. 2007; 78(12): 1383-1388. DOI:10.1007/s00115-007-2288-y.

25. Ramanathan RS, Rana S. Demographics and clinical characteristics of primary lateral sclerosis: case series and a review of literature.

Neurodegener Dis Manag. 2018; 8(1): 17-23. DOI:10.2217/nmt-2017-0051.

26. Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 2009; 73(20): 1686-1692. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3.

27. Swash M, Schwartz M. Neuromuscular diseases: a practical approach to diagnosis and

management. Springer. New York. 1988; 456.

28. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(5): 647-653. DOI:10.1212/01.wnl.0000200962.94777.71.

29. Bogucki A, Pigońska J, Szadkowska I, et al. Unilateral progressive muscular atrophy with fast symptoms progression. *NeuroNeurochir Pol*. 2016; 50(1): 52-4. DOI: 10.1016.

30. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017 Feb 1; 46(1): 57-74. doi: 10.1093/ije/dyw061. PMID: 27185810; PMCID: PMC5407171.

31. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis Orphanet J.Rare Dis. 2009; Feb. 3: 4:3. DOI: 10.1186/1750-1172-4-3.

М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, Л.Д. Олесова,
В.А. Макарова

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И НАРУШЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.20

УДК 61.616-06

Проведен анализ синдрома хронической усталости и уровня тревоги и депрессии у пациентов в возрасте от 20 до 72 лет, перенесших острую инфекцию COVID-19 от 3 до 12 мес. назад к моменту исследования. Женщины молодого и среднего возраста более подвержены вирусной пневмонии COVID-19 в тяжелой и критически тяжелой форме. Тяжелее перенесли COVID-19 по сравнению с женщинами мужчины в возрасте 32-51 и 61-70 лет. Тревожно-депрессивные расстройства и синдром хронической усталости могут развиваться на любом сроке постковидного периода от 3 мес. до 12 мес.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, тревожно-депрессивный синдром, синдром хронической усталости, шкала HADS.

The analysis of chronic fatigue syndrome and the level of anxiety and depression was conducted in 161 patients aged 20 to 72 years who had an acute infection with COVID-19 from 3 to 12 months ago. Young and middle-aged women are more susceptible to COVID-19 viral pneumonia in severe and critically severe form. Men are more severely affected by COVID-19 compared to women aged 32-51 and 61-70. Anxiety-depressive disorders and chronic fatigue syndrome can develop at any time in the post-ovarian period, from 3 months to 12 months.

Keywords: COVID-19, postcoid syndrome, anxiety-depressive syndrome, chronic fatigue syndrome, HADS scale.

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о глобальной пандемии COVID-19. Как любая крупная эпидемическая вспышка она вызвала негативные последствия у отдельных лиц и общества в целом, охватывая практически все стороны жизни. Неврологические нарушения, вызываемые коронавирусом человека, включая SARS-CoV-2, привлекают внимание исследователей.

Так, хроническая ангиоэнцефалопатия, структурная эпилепсия, паркинсонизм, лейкоэнцефалопатии, другие прогрессирующие формы нейродегенеративной и аутоиммунной патологии являются долгосрочными осложнениями со стороны центральной и периферической нервной системы у

лиц, перенесших COVID-19 [2]. Также описаны неврологические синдромы, которые развиваются в течение острого периода заболевания и после него и которые продолжаются более 12 нед. - длительный ковид (англ. Long-COVID) и постковидный синдром (ПКС). ПКС включен в новую редакцию Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где обозначен как "post-COVID-19 condition" под кодом U09.9 [1, 9].

Е.М. Amenta и соавт. [12], классифицируя проявления COVID-19, выделили остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции, органную дисфункцию, которая сохраняется после первоначального выздоровления, и новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции. Заболеваемость постковидным синдромом в целом составляет 10–35%, в то время как для госпитализированных пациентов она может достигать 85% [10]. Очень важна возможность развития ПКС у пациентов с легкой формой заболевания или бессимптомным течением, что необходимо учиты-

вать при ведении этих пациентов [11]. Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна. Усталость – наиболее распространенный симптом после COVID-19, частота которого среди госпитализированных пациентов составляет от 17,5 до 72%, а длительность в некоторых случаях превышает 7 мес. после начала болезни [13]. До 40% больных, госпитализированных с COVID-19, в течение 2–4 мес. после выписки отмечают снижение толерантности к физической нагрузке [5]. Указанные симптомы, а также боли в суставах и мышцах без видимой причины, головные боли, снижение памяти и концентрации внимания, бессонница, отсутствие ощущения отдыха после полноценного ночного сна, головокружение можно отнести к синдрому хронической утомляемости (СХУ), который может развиваться после перенесенной вирусной инфекции [4]. Также у больных с постковидным синдромом могут отмечаться эмоциональные нарушения, такие как тревога и депрессия, выявляемые у 40% пациентов даже через 6 мес. после COVID-19 [1]. По данным зарубежных и отечественных исследований, в

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач невролог Клиники ЯНЦ КМП, varlamova.m@yandex.ru. **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. **МАКАРОВА Виктория Алексеевна** – гл. врач Клиники «Дельта», г. Якутск.

период первой волны COVID-19 клинически завершённые тревожные и депрессивные расстройства (ТДР) диагностировались у 20-40% населения, в 20-35% случаев клинически значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства и острая реакция на стресс, нарушения сна встречались почти у 50% населения [3].

Существует большое количество теорий, объясняющих патогенез развития постковидных нарушений. Безусловно, одну из ведущих ролей играет дыхательная недостаточность с развитием гипоксии. Повреждение эндотелия, вызванное либо вирусной инвазией, либо воспалением, повышение свертываемости крови, склонность к коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям, повреждение микроциркуляторного русла также связаны с развитием постковидных нарушений [8]. Вирус может напрямую инфицировать нейроны на периферии или нейроны обонятельной чувствительности и таким образом использовать аксональный транспорт для получения доступа в центральную нервную систему (ЦНС). Молекулярный механизм, лежащий в основе клеточной инвазии SARS-CoV-2, связан с его способностью избирательно связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2. Эти рецепторы высоко экспрессируются как в глиальных клетках, так и в нейронах, что делает ЦНС потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 [7]. При этом экспериментальные исследования показали особую уязвимость гиппокампа с большой потерей нейронов в областях CA1 и CA3, что может быть напрямую связано с когнитивными нарушениями (КН) [15]. SARS-CoV-2 вызывает значительный иммунный ответ, вплоть до развития цитокинового шторма, который оказывает как острое, так и отсроченное воздействие на ЦНС. Нейровоспалительные процессы способны вызывать изменения в метаболизме нейротрансмиттеров, нарушения регуляции оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники», активируя микроглию, влияя на нейропластичность и вызывая структурные и функциональные изменения в головном мозге. Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины являются основой нарушения всех этих систем, становясь патогенетической основой развития КН и аффективных расстройств (АР) [14].

Сохраняющиеся или вновь возникающие симптомы, функциональные нарушения, связанные с COVID-19, в более 50% случаев, по данным анке-

тирования и анализу исходов заболевания в стационарах и поликлиниках, негативно отражаются на качестве жизни, мобильности и независимости обратившихся за медицинской помощью больных [2]. Качество жизни пациентов, перенесших COVID-19, страдает в первую очередь от синдрома хронической усталости и нарушений психоэмоциональной сферы, и знание не только отсроченных долгосрочных последствий коронавирусной инфекции необходимо для выработки терапевтических стратегий и профилактики указанных осложнений.

Цель исследования – изучить синдром хронической усталости и тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после перенесенного COVID-19 через 3-12 мес. после заболевания и выявить их взаимосвязь со степенью поражения легких.

Материалы и методы исследования. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский НЦ комплексных медицинских проблем» (протокол №52 от 24 марта 2021 г.) и проведено при условии добровольного информированного согласия участников.

Принявшие в исследовании участие 161 чел. в возрасте от 20 до 72 лет, переболевшие COVID-19 от 3 до 12 мес. назад, были разделены на 4 возрастные группы: молодой возраст – 18-44 года, средний – 45-59, пожилой – 60-74, старческий возраст – 75-89 лет.

Материалами исследования послужили медицинские карты пациентов с протоколами КТ легких, анкеты, которые включали жалобы пациентов в постковидном периоде и данные неврологического статуса.

Критерии включения: пациенты, перенесшие COVID-19, подтвержденные сведениями медицинской документации; пациенты, находящиеся в постковидном периоде от 3 до 12 мес. и более; возраст пациентов от 18 до 72 лет; пациенты, давшие добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: пациенты, находящиеся в раннем постковидном периоде до 3 мес.; возраст пациентов менее 18 лет; пациенты, отказавшиеся от участия в данном исследовании.

Методы исследования: 1. Клинический метод включал изучение демографических данных пациентов, возраст, длительность заболевания и его клинических проявлений со стороны нервной системы. 2. Анкетирование. В анкету были включены вопросы об утомляемости в течение дня, нару-

шениях ритма сна, болях в мышцах, головной боли, озноб, нарушение зрения, нарушение чувствительности, нарушение обоняния и вкуса, шаткость походки, головокружение, нарушение памяти, перепады АД, расстройство ЖКТ. 3. Исследование по госпитальной шкале тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) по балльной системе (0-21 баллов). Пациенты с тревогой и депрессией были разделены по 2 группам соответственно: субклинически выраженный синдром тревоги/депрессии (от 8-10 баллов) и выраженный синдром тревоги/депрессии (11 баллов и выше) по шкале HADS. 4. Нейровизуализация – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ). По данным протоколов КТ легких пациенты были разделены по степени пораженности легких на 5 групп: «КТ-0» (нулевая) – отсутствие признаков вирусной пневмонии; «КТ-1» (легкая) – наличие зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение менее 25% объёма лёгких; «КТ-2» (среднетяжелая) – наличие зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение от 25 до 50% объёма лёгких; «КТ-3» (тяжелая) – зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение от 50 до 75% объёма лёгких; «КТ-4» (критическая) – диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Вовлечение более 75% объёма лёгких. 5. Статистический метод – накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количествен-

Таблица 1

Распределение по возрастным группам и группам КТ, абс. число / %

Возраст. группа, лет	Группа КТ					Итого:
	1	2	3	4	5	
18-44	24 42,86	9 16,07	9 16,07	1 1,79	13 23,21	56
45-59	24 42,86	11 19,64	9 16,07	1 1,79	11 19,64	56
60-74	12 25,00	21 43,75	8 16,67	4 8,33	3 6,25	48
75-89	0 0,00	1 100,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1
Итого:	60	42	26	6	27	161

Примечание. Хи-квадрат Пирсона: 23,1998, $df=12$, $p=,026077$.

Таблица 2

Группы КТ у мужчин и женщин, абс. число / %

Пол	Группа КТ					Итого:
	1	2	3	4	5	
Мужчины	19 27,94	15 22,06	20 29,41	4 5,88	10 14,71	68
Женщины	41 44,09	27 29,03	6 6,45	2 2,15	17 18,28	93
Итого:	60	42	26	6	27	161

Примечание. Хи-квадрат Пирсона: 18,0689, $df=4$, $p=,001196$.

ных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Все пациенты ($n=161$) были разделены по срокам постковидного синдрома на 4 группы:

от 3 мес. до 6 мес.; от 6 до 9; от 9 до 12; более 12 мес. Этнически 159 пациентов (98,7%) были якуты, 2 – русские (1,3%). Женщин было 93 чел. (57,5%), мужчин – 68 (42,5%). Работающих было 125 чел. (77,6%).

В настоящем исследовании статистически значимых различий по полу среди обследованных пациентов не выявлено. Медиана (Me) возраста в общей группе обследуемых составила 53 года (42,0-61,0), при этом у мужчин Me возраста составила 51 год (40,0-60,5), у женщин – 54 года (42,0-62,0). Таким образом, мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, что позволило проводить сравнительный анализ данных КТ по возрасту в общей группе (табл. 1). Анализ показал, что среди исследуемых легкую форму COVID-19 (КТ-1) перенесли пациенты в молодом и среднем возрасте, по 42,86% ($n=48$) в обеих группах, это чаще по сравнению с пациентами пожилого возраста, доля которых составила 25% ($n=12$). В старческом возрасте КТ-1 не было зарегистрировано. Наибольшая доля пациентов с перенесенной вирусной пневмонией средней степени тяжести (КТ-2) оказалась среди пожилого возраста – 43,75% ($n=21$) по сравнению с другими возрастными группами. В то же время вирусную пневмонию COVID-19 в тяжелой форме (КТ-5) чаще перенесли пациенты молодого и среднего возраста по сравнению с пациентами пожилого возраста ($p=,026077$).

Нами также было проведено раздельное исследование в зависимости от гендерной принадлежности обследуемых. У мужчин наибольшая медиана возраста выявлена при КТ- 4,

она составила 67,0 (61,0; 70,0) лет. При этом 50% мужчин в группе с КТ - 5 были в возрасте до 39,5 года (32,0; 51,0). Таким образом, мужчины в нашем исследовании в возрасте от 32 лет до 51 года и от 61 года до 70 лет были наиболее подвержены развитию вирусной пневмонии с тяжелым течением ($N=14,65$; $p=0,006$).

При исследовании зависимости поражения легких от возраста по группам КТ среди женщин было установлено, что наибольшая медиана возраста выявлена при КТ-3 и составила 61,5 (57,0; 70,0) года, наименьшая медиана – при КТ- 4: 50% женщин были моложе 43,5 (24,0; 63,0) года. В то же время в группах с КТ-1 и КТ-2 встречались единичные случаи заболевания в возрасте старше 70 лет. Половину случаев заболевания с КТ-5 составили женщины моложе 50 лет. Таким образом, тяжелой и критически тяжелой вирусной пневмонии COVID-19 чаще были подвержены женщины более молодого возраста. А для более старшего возраста характерны легкая и среднетяжелая формы пневмонии ($N=13,21$; $p=0,01$).

Табл. 2 показывает, что при сравнении групп КТ значительно чаще КТ-1 встречается у женщин: в 44,09 % случаев не было обнаружено признаков вирусной пневмонии, в то время как

у мужчин доля КТ-1 составила только 27,94%. КТ-3 чаще встречалась у мужчин – 29,41% против 6,49% у женщин. Таким образом, мужчины статистически значимо тяжелее перенесли COVID-19 по сравнению с женщинами. Полученные результаты коррелируют с данными других исследователей [5].

Сроки развития симптомов СХУ и ТДР в постковидном периоде.

Нами были исследованы следующие симптомы синдрома хронической усталости: усталость, не зависящая от физической нагрузки, снижение работоспособности, нарушение памяти, головокружение, боли в мышцах и суставах, шаткая походка, головная боль, нарушение сна, увеличение лимфоузлов. При установке диагноза СХУ учитывался временной период появления симптомов от 3 мес. и более, а также наличие минимум четырех симптомов из перечисленных выше, хотя некоторые авторы рекомендуют применять при установке диагноза основные 3 критерия и дополнительный 1 критерий СХУ с временным сроком 6 или более месяцев подряд [4]. Тревожно-депрессивные расстройства определяли по шкале HADS. Эмоциональные нарушения из числа пациентов с постковидным синдромом (161чел.) имели 46 (27,9%), из них 12 мужчин (26,1) и 34 женщины (73,9 %). Депрессивные

расстройства отмечены у 40 (24,8%) пациентов, при этом у 30 (18,6) отмечена субклиническая выраженная депрессия, у 10 (6,2%) – клинически значимая. Тревожные нарушения были выявлены у 39 (24,2%) пациентов, у 25 (15,5) из них отмечена субклинически выраженная тревога, а у 14 (8,7%) – клинически значимая. При этом степень депрессии и тревоги не зависела от степени поражения легких ($p=0,6$).

СХУ выявлен у 40 (24,8%) пациентов, из них 18 (45,0) мужчин и 22 женщины (55,0%). В результате исследования в общей группе ($n=161$) в 46,5% ($n=75$) случаев пациентам (38 женщин и 37 мужчин) не установлен диагноз СХУ и ТДР в постковидном периоде. В эту группу вошли пациенты, которые отмечали чувство беспокойства и страха, которые появились до болезни и были связаны со страхом заболевания COVID-19 пациентом и его близкого окружения, а также другими причинами, хотя у этих пациентов клинически значимые тревога и депрессия на фоне сниженного настроения доминировали после перенесенного COVID-19. Также в эту группу вошли пациенты, у которых были жалобы на головные боли, утомляемость, снижение памяти, нарушение сна и до развития COVID-19, связанные с различными неврологическими проявлениями других заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, травмы головного мозга, шейный остеохондроз). Нами было проведено отдельное исследование развития СХУ и ТДР в зависимости от сроков постковидного периода.

При изучении сроков развития симптомов СХУ и ТДС в постковидном периоде статистически значимых результатов в зависимости от пола не получено. У остальных обследуемых ($n=86$) симптомы СХУ и ТДС проявлялись на всех сроках постковидного периода, при этом ни один из сроков не преобладал над другими. Также нами была изучена зависимость симптомов СХУ и ТДР от степени поражения легких. При этом ни один симптом при СХУ и ТДР от данных КТ не зависел, кроме шаткой походки. Жалобу на шаткость походки предъявляли 92 пациента. Шаткость в постковидном периоде чаще встречалась у женщин среднего возраста, чем в молодом и пожилом возрастах. Можно предположить, что шаткая походка у женщин среднего возраста связана с вегетативной дисфункцией нервной системы, обусловленной перенесенным COVID-19, в то время как в пожи-

лом возрасте этот симптом можно объяснить сопутствующими сосудистыми заболеваниями, а в молодом возрасте отсутствием сопутствующих сосудистых заболеваний.

Выводы:

1. Мужчины в возрасте от 32 лет до 51 года и от 61 года до 70 лет в нашем исследовании были наиболее подвержены развитию вирусной пневмонии с тяжелым течением.

2. У женщин перенесенная вирусная пневмония средней степени тяжести оказалась чаще в группе пожилого возраста по сравнению с другими возрастными группами. В то же время в тяжелой и критической тяжелой форме вирусную пневмонию COVID-19 перенесли пациентки молодого и среднего возраста.

3. Мужчины статистически значимо тяжелее перенесли COVID-19 по сравнению с женщинами.

4. Тревожно-депрессивные расстройства и синдром хронической усталости могут развиваться на любом сроке постковидного периода от 3 мес. до 12 мес.

5. Шаткость в постковидном периоде чаще встречалась у женщин среднего возраста, чем в молодом и пожилом возрастах.

Данное исследование проведено в рамках инициативного проекта Якутского научного центра комплексных медицинских проблем «Комплексная оценка здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)».

Литература

1. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме / А. Н. Боголепова, Н. А. Осиновская, Е. А. Коваленко, Е. В. Махнович // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 88-93. – DOI 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93.
2. Постковидные неврологические синдромы / В.В. Белопасов, Е.Н. Журавлева, Н.П. Нугманова [и др.]. – Клиническая практика. – 2021. – Т. 12. – №2. – С. 69-82. doi: 10.17816/clinpract71137.
3. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 / М. А. Самушия, С.М. Крыжановский, А.А. Рагимова [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии

им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №4. – вып. 2. – С. 49-54 doi.org/10.17116/jnevro202112104249

Samushia MA, Kryzhanovsky SM, Ragimov AA, et al. Psychoemotional disorders and sleep disorders in patients with COVID-19. *Jhurnal Nevrologii i psykhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021; 121 (4) 2: 49-54. doi.org/10.17116/jnevro202112104249

4. Путилина М.В. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №8. – С. 125-130 doi.org/10.17116/jnevro2021121081125

Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. *Jhurnal Nevrologii i psykhiatrii im. S.S. Korsakov*. 2021; 121(8): 125-130. doi.org/10.17116/jnevro2021121081125

5. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact medRxiv preprint. doi: 10.1101/2020.12.24.20248802; this version posted April 5, 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v3>

6. Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, et al. Characteristics of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Middle-Aged Adults Gender. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021; 13(4): 16-24. doi: 10.17691/stm2021.13.4.02.

7. Baig A, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosc*. 2020 Apr 1; 11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122

8. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 12;9 (5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497

9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026

10. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary health-care professionals *Arch Med Res*. 2021 May 4. S0188-4409(21)00081-3. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010. Online ahead of print.

11. Goërtz YMJ, van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. eCollection 2020 Oct.

12. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Post-acute COVID-19: An overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509. eCollection 2020 Dec.

13. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt EG, et al. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368

14. Rhie SJ, Jung EY, Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J Exerc Rehabil*. 2020;16:2-9. doi: 10.12965/jer.2040016.008. eCollection 2020 Feb.

15. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020 May 28;2(2):fcaa069. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa069. eCollection 2020.

С.Д. Ефремова, Е.Д. Охлопкова, А.А. Григорьева,
Л.Д. Олесова, А.Н. Романова

ПОКАЗАТЕЛИ АНТИТЕЛ IgM И IgG К SARS-COV-2 У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА ПОСЛЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ОТ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.21

УДК 578.834.1.57.083.3

Проведено исследование антител IgM и IgG к SARS-COV-2 у жителей г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) до 3, 6, 9 и 12 месяцев назад. По результатам исследования, серопревалентность у переболевших COVID-19 составила 100%. Антитела IgG и IgM к SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 сохранялись до 12 месяцев и зависели от постковидного срока, возраста и тяжести поражения легких по данным КТ.

Ключевые слова: IgG, IgM, SARS-CoV-2, антитела, COVID-19.

A study of IgM and IgG antibodies to SARS-COV-2 was carried out in 161 residents of Yakutsk at the age of 20 to 72 years old who had a new coronavirus infection COVID-19 from 3, 6, 9 and 12 months ago. The aim of the work was to evaluate serum immunoglobulins IgM and IgG to SARS-COV-2 in persons who have had COVID-19, depending on the duration and severity of the disease. The intensity of the immune response was assessed using the coefficient of positivity (CP) as the ratio of the optical density of the sample to the critical value of the optical density. According to the results of the study, the seroprevalence in all 4 groups of Covid-19 patients was 100%. Antibodies IgG and IgM to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 persisted up to 12 months and depended on the postcoid period, age and severity of lung lesions on CT.

Keywords: IgG; IgM; SARS-CoV-2; antibodies; COVID-19

Введение. С 19 декабря 2019 г. после первой вспышки новой коронавирусной инфекции в г. Ухань (Китай), заболевание стремительно распространилось и в течение нескольких месяцев охватило весь мир. В апреле 2020 г. первые случаи заболевания были диагностированы в России, в Республике Саха Якутия – в марте.

В настоящее время для диагностики инфекции COVID-19 проводят лабораторный RT-PCR (ПЦР) тест на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в образцах, взятых из носа и горла, но метод ПЦР не всегда позволяет определить наличие заражения, так как существует вероятность получения ложноотрицательных результатов [7, 10]. Одним из дополнительных методов своевременной диагностики на ранней стадии заболевания новой коронавирусной инфекции считается иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела (АТ) к SARS-CoV-2 [1,4]. Совместное тестирование на обнаружение АТ класса М и G имеет большое значение для эпидемиологического прогноза и понимания

лечения инфекции SARS-CoV-2 [13].

Механизмы развития иммунной реакции организма на коронавирус SARS-CoV-2 изучаются. В некоторых исследованиях приводятся данные о наличии АТ М и G у лиц не только с положительным, но и отрицательным результатом ПЦР через 1-3 недели с момента заражения вирусом, а также у беременных матерей и новорожденных, тяжелобольных и умерших пациентов [1,6,12,14]. С момента попадания коронавируса в организм последними, через 5-6 недель, синтезируются иммуноглобулины G (IgG), которые сохраняют информацию о коронавирусе, т.е. являются архивом памяти перенесенных инфекций, в большинстве случаев пожизненно либо на несколько лет. Остается неясным, формируется ли стойкий иммунитет, что требует углубленного изучения. Но в любом случае выявление IgG свидетельствует о факте попадания коронавируса в организм и иммунном ответе организма. В настоящее время в различных источниках приводятся данные о наличии АТ у переболевших COVID-19 от 3 месяцев до года назад [7,8]. Большой интерес вызывают сроки сохранения высокого уровня антител после перенесенной COVID-19, что требует дальнейшего изучения устойчивости, ослабления и продолжительности защиты антител к SARS-CoV-2.

Цель исследования: оценка содержания сывороточных иммуноглобулинов IgM и IgG к SARS-COV-2 у жителей г. Якутска, переболевших COVID-19, в

зависимости от срока и тяжести заболевания.

Материалы и методы. На базе Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем проведено обследование 161 чел., перенесшего лабораторно подтвержденную с помощью ПЦР инфекцию COVID-19, с разной степенью поражения легких. Возраст варьировал от 20 до 72 лет, из них лица молодого возраста (20-44 лет) составили 56 чел. (34,8%), среднего (45-59 лет) – 53(32,9%), пожилого (60-74 года) – 51(31,7%) и старческого возраста (75-90 лет) – 1(0,6%) соответственно. Женщины составили 101 (62,7%) и мужчины – 60 (37,1%).

Критерием исключения из группы являлись лица с признаками ОРВИ и активной инфекцией COVID-19 на момент исследования. Данные о степени поражения легких по типу «матового стекла» были оценены по результатам компьютерной томографии (КТ), взятым из выписных эпикризов: КТ0 (нулевая) – отсутствие проявлений; КТ1 (легкая) – распространенность поражения менее 25% объема лёгких; КТ2 (среднетяжелая) –25-50%; КТ3 (тяжелая) 50-75%; КТ4 (критическая) – более 75%. Все обследуемые были разделены на 4 группы в зависимости от продолжительности выздоровления с момента перенесенного заболевания: до 3, 6, 9 и до 12 месяцев назад. Исследование было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» №52 от 24 марта 2021 г. и выполнено с информирован-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – н.с., Nastiagroryeva@gmail.com, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., oles@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru.

ного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Материалом исследования служила сыворотка венозной крови. Забор крови проводили из локтевой вены в 8-10 ч натощак. Проведено качественное определение антител М и G против SARS-CoV-2 иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на фотометре «Униплан» (фирма «Пикон», РФ) согласно инструкции фирмы производителя. Интенсивность иммунного ответа оценивали с помощью коэффициента позитивности (КП) как отношение оптической плотности образца к критическому значению оптической плотности, который отражает относительное количество соответствующих антител в образце. Этот показатель позволяет отслеживать динамику уровня антител в крови человека с помощью исследования образцов, взятых в разное время, и таким образом уточнять иммунный статус пациента. По значению коэффициента качества теста образец считали с отрицательным или пограничным (КП менее 1,1), положительным (КП от 1,2 и выше) результатом. Оценивали серопревалентность (присутствие АТ G) и наличие серологических маркеров острой инфекции (IgM). Также определяли уровень ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) на биохимическом анализаторе «Сапфир» (Япония).

Обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26. Данные дескриптивного анализа представлены в таблицах в виде Me (медиана), Q1 и Q3 (квартили 25% и 75%). Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и ANOVA для независимых выборок при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Критическое значение уровня статистической значимости различий

Таблица 1

Показатели серопозитивности IgG в зависимости от КТ

Уровень КТ	КП Me (Q1 – Q3)	Уровень КП IgG, n/%			Всего «+» абс. число/%
		низкий	средний	высокий	
КТ 0	10,30 (4,04;11,53)	5/18,5	8/29,6	14/51,9	27/16,8
КТ 1	11,44 (6,00;11,60)	6/10,0	16/26,7	38/63,3	60/37,3
КТ 2	11,52 (11,13;11,69) ¹ p=0,005; ² p=0,038;	3/7,1	4/9,5	35/83,3	42/26,1
КТ 3	11,59 (11,38;11,77) ¹ p=0,001; ² p=0,007	-	3/11,5	23/88,5	26/16,1
КТ 4	11,59 (11,42;11,59) ¹ p=0,021	-	-	6/100	6/3,7
Все		14/87	31/19	116/72	161/100

Примечание. n - количество переболевших; «+»-количество лиц с наличием (АТ); 1 - статистически значимые отличия с КТ0; 2 - значимость отличий с КТ1.

(р) принималось равным 5%. Корреляционный анализ данных проводили по методу Пирсона.

Результаты и обсуждение. Положительный результат на иммуноглобулины предполагает, что человек потенциально подвергался воздействию SARS-CoV-2. По результатам исследования серопревалентность во всех 4 группах переболевших COVID-19 составила 100 %, гендерных отличий не имела, что согласуется с литературными данными [9]. Однако АТ IgG не у всех находились на высоком уровне и существенно отличались.

По значению КП IgG всех переболевших разделили на три подгруппы. Низкий КП от 1 до 3,49 был выявлен у 8,7%, средний уровень антител от 3,5 до 9,99 зафиксирован у 19,3%, высокий – от 10 и более обнаружили у 72,0% переболевших (табл.1). Между уровнем КП IgG и группами, перенесшими COVID-19 с различной степенью тяжести (по КТ), и возрастными группами была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь ($r=0,309$, $p<0,000$; $r=0,312$, $p<0,000$) соответственно. Среднее значение КП IgG увеличилось в зависимости от степени поражения легких и статистически значимо отличалось между группами КТ0 с КТ2, КТ3, КТ4 ($p=0,005$; $p=0,001$; $p=0,007$) и

КТ1 с КТ2, КТ3 ($p=0,038$; $p=0,0210$). По нашим данным, частота встречаемости высокого содержания IgG увеличивается от КТ1 к КТ4, у обследуемых с КТ3 и КТ4 лиц с низким содержанием IgG не выявлено. В возрастных группах статистически значимые отличия КП IgG были выявлены между лицами молодого и среднего возраста с пожилыми ($p=0,001$ и $p=0,017$) (табл. 2). В группе пожилого возраста отмечается наиболее значительная частота встречаемости IgG с высоким значением КП, что, возможно, связано с высокой тяжестью заболевания в данной возрастной группе. По литературным данным, тяжесть течения COVID-19, по данным протокола КТ, имела прямую связь с возрастом, в группах молодого возраста чаще встречалась легкая форма поражения легких с КТ1, в группах среднего и пожилого возраста с поражением легких с КТ2 и КТ3 [3].

В зависимости от срока перенесенного заболевания Covid-19 получена обратная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,238$; $p<0,002$). Частота встречаемости лиц с высоким содержанием КП IgG оставалась максимально высокой в 3 группах: среди переболевших от 3 месяцев назад у 12(80%), от 6 – у 58 (77,3%), до 9 месяцев – 36(75%). У тех, кто переболел до года назад, ча-

Таблица 2

Показатели серопозитивности IgG в разных возрастных группах

Возрастная группа	КП Me (Q1 – Q3)	Уровень КП IgG, n/%			Всего «+» абс. число/%
		низкий	средний	высокий	
Молодые	11,42 (4,90-11,60)	9/16,1	14/25,0	33/58	56/34,8
Среднего возраста	11,42 (7,84;11,56)	5/9,4	11/20,8	37/69,8	53/32,9
Пожилые	11,59 (11,47;11,72) ¹ p=0,000; ² p=0,017;	-	6/11,8	45/88,2	51/31,7

Примечание. n - количество переболевших; «+» - количество лиц с наличием АТ; 1 - статистически значимые отличия с группой молодого возраста; 2 - значимость отличий с группой среднего возраста.

Таблица 3

Показатели серопозитивности IgG в зависимости от постковидного срока

Постковидный срок, мес.	КП Ме (Q1 – Q3)	Уровень КП IgG n/%			Всего «+» абс. число/%
		низкий	средний	высокий	
До 3	11,28(11,52;11,62) ¹ p=0,005	1/6,7	2/13,3	12/80,0	15/9,3
До 6	10,88 (11,50;11,66) ¹ p=0,001	4/5,3	13/17,3	58/77,3	75/46,6
До 9	10,20 (11,47;11,59) ¹ p=0,004;	5/10,4	7/14,6	36/75,0	48/29,8
До 12	4,34 (9,4;11,60)	4/17,4	9/39,1	10/43,5	23/14,3

Примечание. «+» – количество лиц с наличием АТ; 1- статистически значимые отличия с постковидным сроком до 12 месяцев.

стота АТ снижается – 10(43,5%), что не противоречит литературным данным, антитела могут сохраняться до 1 года [11]. Встречаемость низкого и среднего содержания КП IgG повышается с увеличением постковидного срока (табл. 3). IgG, как правило, являются основным фактором гуморального звена иммунной защиты, противодействующим развитию инфекционного процесса в организме. Наличие специфических иммуноглобулинов класса G, появившихся у человека в результате перенесенного заболевания или вакцинации, в большинстве случаев свидетельствует о формировании у него стерильного иммунитета к соответствующей бактериальной или вирусной инфекции [4].

Когда инфекционное заболевание проходит без осложнений, появившиеся АТ к IgM в первой недели острой инфекции должны постепенно уменьшаться и через месяц исчезнуть. Удельный вес серологического маркера острой инфекции IgM у переболевших COVID-19 составил 62,1%, отрицательный результат IgM был выявлен у 61(37,9%) чел., низкий КП – от 1,2 до 2 у 41 (25,5%), средний КП – от 2,1 до 4,9 у 36 (22,4%) и высокий уровень КП - выше 5 у 23(14,3%) обследованных (рис.1). Возможно, эти результаты связаны с ослабленной иммунной реакцией или сильной атакой вируса SARS-CoV-2 у тяжелобольных пациентов и с неспецифической реакцией антител класса M, приводящей к ложноположительному результату. К неспецифической реакции с тест-системой могут привести процессы, связанные с воспалением в организме: острые и хронические воспалительные процессы, аутоиммунные заболевания, проблемы с щитовидной железой, беременность и т.д. Наши данные согласуются с литературными данными, что при коронавирусе IgM могут сохраняться длительное время (до 1,5-3 месяцев от появления симптомов, когда вируса уже нет) [8].

КП IgM / %

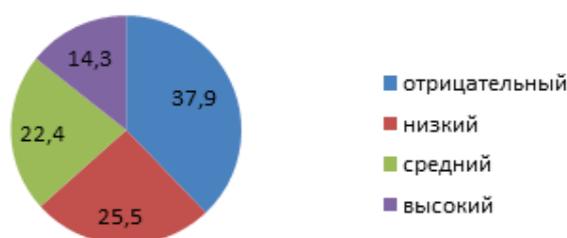


Рис. 1. Уровень КП IgM у переболевших COVID-19, %

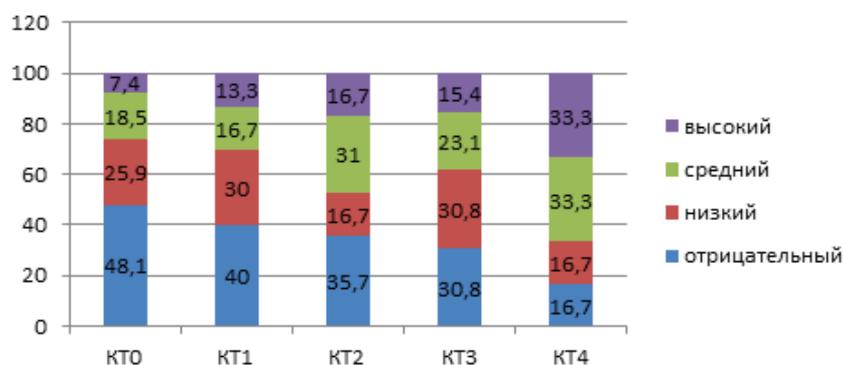


Рис. 2. Частота встречаемости лиц с разным уровнем КП IgM в зависимости от тяжести заболевания по КТ, %

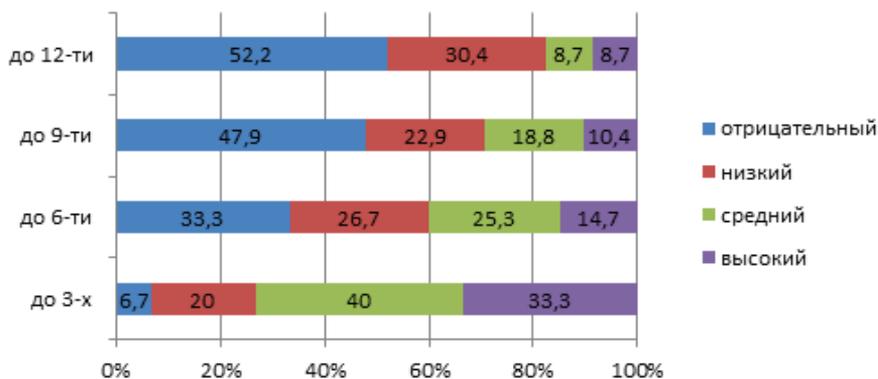


Рис. 3. Частота встречаемости лиц с разным уровнем КП IgM в зависимости от постковидного срока, %

Также уровень IgM имел прямую корреляционную связь с тяжестью заболевания (КТ) ($r=0,192$; $p<0,014$), ревматоидным фактором (РФ) ($r=0,191$; $p<0,016$) и обратную связь со сроком перенесенного заболевания ($r=-0,240$; $p<0,002$), что, возможно, связано с поражением COVID-19 суставов. Отличий в содержании СРБ в группах выявлено не было. Отрицательный результат КП IgM чаще наблюдался в группе обследованных с КТ0 (48,1%) и постепенно уменьшался: КТ1 – 40,0%, КТ2 – 35,7%, КТ3 – 30,8, КТ4 – 16,7% (рис. 2). С увеличением постковидного срока частота встречаемости лиц с отрицательным результатом IgM увеличивается, а со средним и высоким уровнем КП IgM уменьшается.

Наибольшая частота встречаемости высокого уровня IgM отмечается у переболевших до 3 месяцев (33,3%), далее с увеличением продолжительности сроков выздоровления наблюдается снижение (рис. 3).

Выводы:

1. Высокий уровень серопревалентности сохраняется у лиц, перенесших COVID-19 с более тяжелой формой поражения легких, так как максимальная серопозитивность отмечена у 100% переболевших с КТ4, у 88,5 – с КТ3, 83,3% - с КТ2.

2. Содержание антител иммуноглобулина G к SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 зависит от возраста: высокий уровень серопревалентности установлен в группе лиц пожилого возраста (60-74 года) – у 88,2% и среднего (45-59 лет) – у 69,8%.

3. Антитела Ig G к SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 сохраняются до 12 месяцев, и частота высокого уровня антител снижается с течением времени. Максимальный уровень се-

рвалентности у переболевших до 3 месяцев назад выявлен у 80%, до 6 месяцев - у 77,3, до 9 – у 75,0, до 12 – у 43,3%.

4. Наличие антител IgM к SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 зависит от постковидного срока, тяжести поражения легких по КТ и возможности получения ложноположительных результатов, связанных с повышением ревматоидного фактора.

Литература

1. Антитела IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 у новорожденных от матерей с COVID-19 / А.А. Семешкин, В.И. Вечорко, Б.В. Силаев [и др.] // Вестник РГМУ. - 2020. - №3. - С. 31-34. doi:10.24075 / vrgmu. 2020.036

Antibodies IgM and IgG to the SARS-CoV-2 virus in newborns from mothers with COVID-19 / A. A. Semeshkin, V. I. Vechorko, B. V. Silaev [et al.] // VESTNIK RSMU. - 2020. - №3. -P. 31-34. doi: 10.24075 / vrgmu. 2020.036

2. Диагностическая характеристика серологических тестов для выявления случаев SARS-CoV-2 / О. В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, О.И. Мирюгина [и др.] // Клиническая лаборатория диагностики. - 2021.-66 (4): 210-212. doi:10.51620 / 0869-2084-2021-66-4-210-212.

Diagnostic characteristics of serological tests for the detection of SARS-CoV-2 cases / O.V. Petrova, D.K. Tverdokhlebova, O.I. Murygina [et al].

3. Отдаленные симптомы COVID-19 у жителей г. Якутска / Л.Д. Олесова, В.А. Макарова, А.И. Яковлева [и др.] // Якутский медицинский журнал. -2021.- №3(75). - С.66-69/

Long-term symptoms of COVID-19 in residents of Yakutsk / L. D. Olesova, V. A. Makarova, A.I. Yakovleva [et al.] // Yakutsk Medical Journal. -2021.- No. 3 (75). - P.66-69

4. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике / В.И. Офицеров // Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест» Кольцово, 2005.-35 с.

Ofitserov V.I. Immunoglobulin G Subclasses: Possibilities of Use in Diagnostic Practice / V.I. Ofitserov // Closed Joint Stock Company "Vector-Best" Koltsovo, 2005.-35p.

5. Татаева З.М. Количественная оценка содержания антител к SARS-CoV-2 в плазме доноров / З.М. Татаева, А.У. Атаева Е.Б. Жибурт // Справочник заведующего КДЛ, № 9.-2021 http://www.transfusion.ru/2021/09-15-3.pdf

Quantitative assessment of the content of antibodies to SARS-CoV-2 in the plasma of donors / Z. M. Tataeva, A. U. Ataeva E.B. Zhiburt // Handbook of the head of the CDL, No. 9.-2021 http://www.transfusion.ru/2021/09-15-3.pdf

6. Antibody seroconversion in asymptomatic and symptomatic patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / Chuanhao Jg, Yali Wg, Min Hu [et al.] //Clin Transl Immunology. -2020. -v.9 (9): e1182. doi:10.1002 / cti 2.1182

7. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2 / Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, [et al.] //Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 25;6(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.

8. Immunologic memory to SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients at 1-year postinfection / Hongyan H, Yandi Z 2, Guoxing T, [et al.] // J Allergy Clin Immunol 2021 Sep 15; S0091-6749(21)01392-0. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.008.

9. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies / Bart G P, Shahab J, Anique A, [et al.] // BMJ Open 2021 Jan 11;11(1): e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640.

10. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 / Zhe Du, Fengxue Zhu, Fuzheng Guo // J Med Virol.- 2020.- 92(10):1735-1738. doi: 10.1002/jmv.25820

11. Ai Tang Xiao Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report / Ai Tang Xiao, Chun Gao, Sheng Zhang // J Infect. 2020 Jul; 81(1): 147–178. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012

12. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19) / L. Guoo, L. Ren, S. Yang [et al.] // Clin Infect Dis. 2020. Jul 28;71(15): 778-785. doi: 10.1093/cid / ciaa310.

13. Seropositivity rate and diagnostic accuracy of serological tests in 2019-nCoV cases: a pooled analysis of individual studies / C-C Guo, J-Q Mi, H Nie // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(19):10208-10218. doi: 10.26355/eurrev_202010_23243. 14. Tantuoyir M.M. Serological tests for COVID-19: Potential opportunities /M. M. Tantuoyir, N. Rezaei // Cell Biol Int. 2021 Apr;45(4):740-748. doi: 10.1002/cbin.11516.

Е.Ю. Златник, А.Б. Сагакянц, О.П. Шатова,
А.А. Заболотнева, С.А. Апполонова, Н.Е. Москалева,
И.О. Мешков, С.А. Румянцев, А.В. Шестопапов

МЕТАБОЛИТЫ ТРИПТОФАНА В СЫВОРОТКЕ И КАЛЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.22

УДК: 616-006.699

Цель работы: изучение содержания метаболитов триптофанового обмена в сыворотке крови и кале у больных НМРЛ для дальнейшей оценки возможности коррекции функционального состояния микробиоты и ее значимости в обеспечении эффективности лечения. Исследованы уровни метаболитов триптофана в сыворотке крови и кале больных НМРЛ и здоровых доноров. В сыворотке больных по сравнению с донорами показано статистически значимое снижение уровней триптофана, его доминантных метаболитов микробного происхождения, триптамина, серотонина и в тенденции – ксатнуреновой кислоты при повышении уровня хинолиновой кислоты (в тенденции). В кале больных обнаружена только тенденция к повышению уровня индола по сравнению с донорами. Мы связываем снижение уровня триптофана и его доминантных метаболитов в сыворотке больных НМРЛ, с его утилизацией опухолевыми клетками.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, здоровые доноры, метаболиты триптофана, сыворотка крови, кал.

Our aim is to study the content of tryptophan metabolites in blood serum and feces in patients with NSCLC for further estimation of possible correction of microbiomes' functional state and its role in the providence of the efficiency of treatment. The levels of tryptophan metabolites in blood serum and feces of 100 patients with NSCLC in comparison with 100 healthy donors were studied. A number of differences were obtained: in serum of patients a statistically significant decrease in the levels of tryptophan, its' dominant metabolites of microbiotic origin - tryptamine, serotonin, downtrend for xanthurenic acid along with an increase of the levels of quinolinic acid (in tendency). In feces the levels of indole in patients had an uptrend in comparison with donors. We consider that the decrease of tryptophan and its' dominant metabolites in serum of patients with NSCLC may be due to the utilization of tryptophan by tumor cells.

Keywords: non-small cell lung cancer, healthy donors, tryptophan metabolites, blood serum, feces

ФГБУ "НМИЦ онкологии" МЗ России (г. Ростов-на-Дону): **ЗЛАТНИК Елена Юрьевна** – д.м.н., проф., гл. н.с. <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, Author ID (Scopus): 6603160432, Author ID (РИНЦ): 327457, SPIN-код: 4137-7410, https://elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=327457, elena-zlatnik@mail.ru, **САГАКЯНЦ Александр Борисович** – к.б.н., доцент, зав. лаб., SPIN-код: 7272-1408, Author ID (РИНЦ): 426904, Researcher ID (WOS): M-8378-2019, Author ID (Scopus): 24329773900, ORCID: 0000-0003-0874-5261; ЛФ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»: **ШАТОВА Ольга Петровна** – к.м.н., доцент SPIN-код: 5670-0793, AuthorID: 786647, ORCID: 0000-0003-4265-1293, **ЗАБОЛОТНЕВА Анастасия Александровна** – к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0001-5389-7833, **РУМЯНЦЕВ Сергей Александрович** – биохимик, SPIN-код: 1433-2016, AuthorID: 216741 ORCID: 0000-0002-7418-0222, **ШЕСТОПАЛОВ Александр Вячеславович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, SPIN-код: 3730-9726, AuthorID: 92580, ORCID: 0000-0002-1428-7706; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России: **АППОЛОНОВА Светлана Александровна** – к.х.н., зав. лаб. SPIN-код: 5189-5496, AuthorID: 153451 ORCID: 0000-0002-9032-1558, **МОСКАЛЕВА Наталья Евгеньевна** – к.б.н., в.н.с., SPIN-код: 1210-2210, AuthorID: 152176 ORCID: 0000-0002-7309-8913; **МЕШКОВ Иван Олегович** – аналитик ФГБУ "ЦСП" ФМБА России, ORCID: 0000-0002-7358-6108.

Введение. Кинурениновый путь метаболизма триптофана (IDO1/TDO2-KYN-AhR) играет важную роль в канцерогенезе, опухолевом росте, формировании иммунологического микроокружения опухолей, и может быть потенциальным таргетом для лечения онкологических заболеваний. В последние годы описано значение для канцерогенеза и опухолевого роста системы регуляции клеточной дифференцировки, ключевыми компонентами которой являются ферменты кинуренинового пути катаболизма триптофана – индоламиндиоксигеназа (IDO1), триптофандиоксигеназа (TDO2), кинуренин (KYN), его метаболиты и арилгидрокарбонный рецептор (AhR), лигандом которого он является. Эта система играет важную роль в регуляции иммунной системы (активирует Tregs, подавляя эффекторные Тклетки, дендритные клетки, участвует в мукозальном иммунитете) [8, 14]. Вместе с тем AhR активирует экспрессию PD1 в CD8+Т-лимфоцитах. Учитывая, что современным направлением иммунотерапии онкологических заболеваний является применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), в частности, системы PD-1/PDL-1, ее эффективность во многом зависит от состояния иммунной системы больных. Источником лигандов AhR являются не только эндогенные метаболиты триптофана, но метабо-

литы кишечной микрофлоры, в частности, микробные кинуренины [7], продукция которых зависит от фазового метаболического состояния бактерий [5, 6]. Показано, что некоторые виды опухолей (рак простаты, рак молочной железы, опухоли ЦНС, лимфомы и др.) продуцируют большое количество кинуренина, и его высокий уровень коррелирует с неблагоприятным прогнозом [12], т.к. система IDO1/TDO2-KYN-AhR участвует в формировании иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, которое позволяет опухоли избежать иммунного ответа. В кишечнике система IDO1/TDO2-KYN-AhR, вероятно, является одним из центральных регуляторов взаимодействия микробиоты и мукозального барьера и возможным таргетом для лечения заболеваний, при которых оно нарушено. Таким образом, благодаря механизму IDO1/TDO2-KYN-AhR формируется двухкомпонентная модель макроорганизм-микробиота, которая в организме онкологических больных трансформируется в трехкомпонентную модель: макроорганизм – опухоль – микробиота.

Исследование данной системы позволит приблизиться к решению таких проблем, как противодействие избеганию опухоли иммунного ответа и развитие метаболических осложнений у онкологических больных. Учитывая высокую заболеваемость немелко-

клеточным раком легкого (НМРЛ), его тяжелое течение и недостаточную эффективность используемых методов его терапии, в мире ведется активный научный поиск новых подходов к лечению на основании углубленного исследования биологических характеристик опухоли, среди которых важное место занимает метаболизм триптофана [1, 4, 11].

Целью нашей работы явилось изучение содержания различных метаболитов триптофанового обмена в сыворотке крови и кале у больных НМРЛ.

Материалы и методы исследования. В исследование включены две группы: 1-я – 100 здоровых лиц (21 мужчина и 79 женщин) без злокачественных или других хронических заболеваний в возрасте 23-70 лет (Ме 33,82); 2-я – 100 больных с диагностированным НМРЛ различной морфоло-

гии и стадией TNM. Из 100 больных НМРЛ в возрасте 36-81 лет (Ме 61,2), среди которых было 76% мужчин и 24% женщин, I стадия диагностирована у 6%, II – у 22%, III – у 32%, IV – у 10% пациентов. Критериями включения больных в исследование были: отсутствие приема антибиотиков, пре- и/или пробиотических препаратов в течение 3 мес. и подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения для здоровых доноров были: возраст младше 18 лет, наличие онкологических и тяжелых соматических заболеваний, любые заболевания желудочно-кишечного тракта, любые острые респираторные вирусные заболевания, психозы, алкоголизм, наркомания, беременность и период лактации. У всех лиц, включенных в исследование, до начала лечения были взяты

пробы крови и кала. Образцы сыворотки, полученной из крови и кала, взятого в пробирку с этанолом, хранили до проведения исследования в биобанке «НМИЦ онкологии» при -20°C и -80°C соответственно.

Количественный анализ метаболитов триптофана в сыворотке крови и кале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим определением (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 («Agilent inc.», США) [2]. Хроматографическое разделение проводили с использованием аналитической колонки Discovery PFP HS F5 (2,1*150 мм; 3 мкм). Состав подвижной фазы: фаза А – 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде дионизированной; фаза В – 100% ацетонитрил для хроматографии. Градиент подвижной фазы от

Содержание триптофана и его метаболитов в сыворотке и кале здоровых доноров и больных НМРЛ, нмоль/л

Образец	Исследуемый метаболит	Пациенты с НМРЛ, чел.	Пациенты контр. группы, чел.	Пациенты с НМРЛ Ме [НҚ ...LQ]	Контр. группа Ме [НҚ ...LQ]	p-величина	Скоррект. p-величина
Кровь	5-гидроксииндолацетат	97	95	63,8 [88,9 ... 39,1]	54,3 [67,2 ... 41,4]	0,035	0,322
	Антралиловая кислота	97	95	13 [22,6 ... 10,6]	15,7 [20,9 ... 12,4]	0,075	0,644
	Индол-3-акрилат	98	96	7,4 [14,4 ... 4,2]*	14,5 [23,9 ... 8,3]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Индол-3-ацетат	99	96	1532 [2143 ... 984]	1793 [2249 ... 1353]	0,006	0,075
	Индол-3-бутират	99	96	11 [15 ... 6,4]	10,4 [14,9 ... 7,8]	0,622	1,000
	Индол-3-карбоксальдегид	99	96	37,3 [53,7 ... 30,3]*	56,3 [79 ... 43,8]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Индол-3-лактат	99	96	564 [713 ... 436]	662 [890 ... 518]	0,007	0,075
	Индол-3-пропионат	99	96	405 [849 ... 230]*	870 [1363 ... 481]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Кинуренин	99	96	2483 [3033 ... 2075]	2541 [2988 ... 2131]	0,950	1,000
	Кинуреновая кислота	98	96	14,1 [20,3 ... 10,8]	15,5 [19,2 ... 10,4]	0,960	1,000
	Ксантуреновая кислота	99	96	1,6 [2,7 ... 0,915]	2,7 [4,1 ... 1,3]	0,004	0,064
	Серотонин	99	96	414 [661 ... 264]*	648 [898 ... 500]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Триптамин	99	96	0,107 [0,163 ... 0,071]*	0,221 [0,337 ... 0,125]	Менее 0,001	Менее 0,001
	Триптофан	99	96	18705 [22675 ... 15332]*	24062 [27806 ... 19792]	Менее 0,001	Менее 0,001
Хинолиновая кислота	99	96	118 [179 ... 78,1]	93,7 [126 ... 69,4]	0,004	0,064	
Фекалии	5-гидроксииндолацетат	97	95	0,109 [0,511 ... 0,043]	0,207 [0,529 ... 0,06]	0,191	1,000
	Антралиловая кислота	99	96	0,106 [0,169 ... 0,078]	0,106 [0,149 ... 0,08]	0,816	1,000
	Индол	99	96	327 [595 ... 186]	243 [368 ... 157]	0,007	0,075
	Индол-3-акрилат	98	96	1,2 [2,3 ... 0,677]	1,6 [2,6 ... 0,815]	0,115	0,875
	Индол-3-ацетат	99	96	6,1 [14,4 ... 2,8]	4,2 [9,1 ... 2,1]	0,018	0,180
	Индол-3-бутират	99	96	0,447 [0,721 ... 0,284]	0,384 [0,677 ... 0,228]	0,153	1,000
	Индол-3-карбоксальдегид	99	96	1,7 [3,5 ... 1,1]	1,8 [3,3 ... 0,861]	0,596	1,000
	Индол-3-лактат	97	96	0,178 [0,361 ... 0,118]	0,196 [0,436 ... 0,128]	0,691	1,000
	Индол-3-пропионат	99	96	3,6 [6,3 ... 1,5]	2,9 [7,1 ... 1,4]	0,836	1,000
	Кинуренин	99	96	0,184 [0,478 ... 0,106]	0,206 [0,379 ... 0,109]	0,938	1,000
	Кинуреновая кислота	99	96	3,3 [8,3 ... 1,2]	2,9 [7 ... 1,2]	0,439	1,000
	Ксантуреновая кислота	99	94	1,7 [4 ... 0,255]	1,1 [2,5 ... 0,256]	0,210	1,000
	Триптамин	99	96	0,18 [0,924 ... 0,062]	0,117 [0,569 ... 0,055]	0,117	0,875
	Триптофан	97	95	39,1 [81,3 ... 18]	38,5 [84,7 ... 20,1]	0,899	1,000
Хинолиновая кислота	99	96	2,3 [4,6 ... 1,1]	2,6 [5,4 ... 1,4]	0,219	1,000	

* Статистически значимые различия при $p \leq 0,05$ в сравнении с группой здоровых доноров.

1 до 10 % в течение 4 мин, далее до 90% В к 9-й мин анализа. Скорость потока подвижной фазы 0,40 мл/мин. Для детектирования использовался масс-спектрометрический детектор на основе MPM Agilent 6460 с тройным квадруполом («Agilent inc.», США) и ионизацией электрораспылением. Полученный сигнал обрабатывался с помощью программного обеспечения Masshunter («Agilent inc.», США). Концентрацию метаболитов рассчитывали методом внутреннего стандарта (2-гидроксиникотиновая кислота). Аналитические стандарты были подготовлены с использованием искусственной матрицы, содержащей бычий сывороточный альбумин и хлорид натрия. Изученные метаболиты были добавлены в матрицу и приготовлены в соответствии с методом анализа. Для подготовки образцов сыворотки крови к 100 мкл сыворотки добавляли внутренний стандарт (2-гидроксиникотиновую кислоту), белки осаждали ацетонитрилом, супернатант выпаривали и повторно растворяли в 10%-ном метаноле в воде с добавлением аскорбиновой кислоты для предотвращения окисления анализируемых веществ. Образцы кала лиофилизировали до сухого остатка, затем навеску массой 5 мг экстрагировали 50%-ным водным раствором метанола с добавлением внутреннего стандарта и аскорбиновой кислоты. После центрифугирования образец анализировали методом ВЭЖХ-МС / МС.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием языка программирования R версии 4.1.0 и среды анализа данных Rstudio версии 1.4.1717. Основные статистические характеристики выборки представлены в виде медианы (Me), верхнего (HQ) и нижнего (LQ) квартиля (Me [HQ ...LQ]). Перед межгрупповым сравнением показателей проводили очистку данных от «выскакивающих значений», которые считали сомнительными наблюдениями. Для выявления статистически значимых различий между группами использовали критерий Манна-Уитни. Для устранения ошибки пере-предсказания полученные значения r-величин корректировались по методу Бенджамини-Йекутиэли. Межгрупповые различия признавались статистически значимыми при значении скорректированной r-величины менее 0,05. Считалось, что между группами существуют различия на уровне тенденции, если значение скорректированной r-величины

находились в диапазоне от 0,05 до 0,1.

Результаты и обсуждение. В результате исследования нами было показано, что в обеих исследованных группах главными – доминантными – продуктами метаболизма триптофана, которые определяются в плазме крови в высоком содержании, являются: кинуренин, индол-3-ацетат, индол-3-пропионат, индол-3-лактат и серотонин (таблица).

Как видно из таблицы, у больных НМРЛ происходит статистически значимое снижение содержания самого триптофана в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами. У них же были статистически значимо снижены уровни триптамина, серотонина, индол-3-пропионата, индол-3-акрилата и индол-3-карбоксальдегида, выявлена тенденция к снижению уровней индол-3-ацетата, и индол-3-лактата; большинство этих метаболитов имеет микробиотическое происхождение. Среди метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана в крови обнаружены тенденции к повышению количества хинолиновой кислоты, и к снижению – ксантуреновой кислоты.

При исследовании содержания метаболитов триптофана в кале у здоровых доноров и у больных НМРЛ нами установлено, что у последних наблюдается тенденция к повышению содержания индола, а статистически значимых изменений не найдено (таблица).

Следует отметить, что доминантным метаболитом триптофана в кишечнике, как в норме, так и у больных НМРЛ, является индол. Интересно, что в отличие от сыворотки, в которой у больных регистрируется тенденция к снижению индол-3-ацетата, в образцах кала не выявлено его изменений по сравнению с донорами. Индол-3-ацетат может быть метаболизирован до хинолиновой кислоты через антралиловую кислоту в энтероцитах и иммунных клетках кишечника, на что указывает тенденция к повышению уровня хинолиновой кислоты в сыворотке больных.

Таким образом, в сыворотке крови больных НМРЛ концентрации почти всех доминантных метаболитов триптофана снижаются, тогда как концентрация предшественника НАД⁺ – хинолиновой кислоты в тенденции возрастает. Хинолиновая кислота считается токсичной [3], она является важным регулятором синтеза провоспалительных цитокинов и образуется в высоких концентрациях в макрофагах [10], видимо, внося вклад в формирова-

ние воспалительного микроокружения опухоли.

В литературе содержатся противоречивые данные относительно оценки содержания метаболитов триптофана у онкологических больных. Так, одни исследователи описывают статистически значимое повышение содержания как триптофана, так и кинуренина [13], а другие демонстрируют повышение уровня кинуренина и снижение содержания триптофана в сыворотке крови у онкобольных [9]. Такие отличия можно объяснить тем, что изучались различные типы опухолей, а также тем, что опухоли являются гетерогенными по клеточному составу и особенностям метаболизма. Вероятно, и особенность микробиоты вносит такие различия, однако это пока остается не изученным.

Заключение. Снижение уровней триптофана и его доминантных метаболитов в сыворотке больных НМРЛ, по-видимому, не связано с нарушением микробиотического синтеза в кишечнике или потребления данной аминокислоты с пищей, а обусловлено утилизацией триптофана опухолевыми клетками, поскольку его содержание в кале больных соответствует таковому у здоровых доноров. Возможно, это указывает на активацию индольного пути метаболизма триптофана или отражает снижение всасывания данных метаболитов в кишечнике при НМРЛ. Полученные нами данные свидетельствуют, что не только опухоли желудочно-кишечного тракта, но и анатомически отдаленные опухоли, в частности рак легкого, могут служить «триптофановой ловушкой», а повышенный уровень хинолиновой кислоты характеризует дисбаланс триптофанового обмена с образованием токсичных метаболитов у данного контингента больных.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы по договору 0373100122121000031 на выполнение научно-исследовательской работы по проекту «Изучение системы IDO1/TDO2-KYN-AhR в системе хозяин-микробиота-опухоль при злокачественных новообразованиях с целью разработки пролекарства для их лечения», от 01.06.2021 г. с ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Литература

1. Кит О.И. Молекулярно-генетические и фенотипические особенности больных аденокарциномой легкого жителей юга России / О.И. Кит, Д.И. Водолажский, А.Ю. Максимов, Ю.Н.

Лазутин [и др.] // Молекулярная медицина. - 2016. - Т. 14, № 6. - С. 35-40. [Kit OI.

Molecular genetic and phenotypic characteristics of patients with lung adenocarcinoma among inhabitants of the south of Russia / Kit OI, Vodolazhsky DI, Maksimov AYU, Lazutin YuN [et al.] // Molecular medicine. - 2016. - Vol. 14, № 6. - P. 35-40.

2. Особенности сопряжения кишечного и сывороточного пулов индоллов при ожирении / Шестопалов А.В., Шатова О.П., Заболотнева А.А. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2021. - Т. 24, № 10. - С. 3-12. Doi: 10.29296/25877313-2021-10-01

Coupling features of intestinal and serum indole pools in obesity / Shestopalov A.V., Shatova O.P., Zabolotneva A.A., Gaponov A.M., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Makarov V.V., Yudin S.M., Romyantsev A.G., Roumiantsev S.A. // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. - 2021. - Т. 24, № 10. - С. 3-12. Doi: 10.29296/25877313-2021-10-01.

3. Heyes MP. Quinolinic acid and inflammation // Ann N Y Acad Sci. 1993. - Vol. 679. - P. 211-6. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18300.x

4. Hsu YL. Lung cancer-derived galectin-1 contributes to cancer associated fibroblast-mediated cancer progression and immune suppression through TDO2/kynurenine axis / YL Hsu, JY

Hung, SY Chiang [et al.] // Oncotarget. - 2016. - Vol. 7, № 19. - P. 27584-98. Doi: 10.18632/oncotarget.8488

5. Kasper SH. Chemical inhibition of kynureninase reduces pseudomonas aeruginosa quorum sensing and virulence factor expression / SH Kasper, RP Bonocora, JT Wade [et al.] // ACS Chem. Biol. - 2016. - Vol. 11, № 4. - P. 1106-1117. Doi: 10.1021/acschembio.5b01082

6. Kennedy PJ. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis / PJ Kennedy, JF Cryan, TG Dinan [et al.] // Neuropharmacology. 2017; 112:399-412. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002

7. Lamas B. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity / B Lamas, JM Natividad, H Sokol // Mucosal Immunology. - 2018. - Vol. 11, № 4. - P. 1024-38. Doi: 10.1038/s41385-018-0019-2

8. Lamas B. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligand / B Lamas, ML Richard, V Leducq [et al.] // Nature medicine. - 2016. - Vol. 22, № 6. - P. 598-605. Doi: 10.1038/nm.4102

9. Lanser L. Inflammation-induced tryptophan breakdown is related with anemia, fatigue, and depression in cancer / L Lanser, P Kink, EM Egger [et al.] // Front Immunol. - 2020. - Vol.

11. - P. 249. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00249

10. Lugo-Huitrón R. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets / R Lugo-Huitrón, P Ugalde Muñiz, B Pineda [et al.] // Oxid Med Cell Longev. - 2013. - Vol. 2013. - P. 104024. Doi: 10.1155/2013/104024

11. Mandarano M. Kynurenine/tryptophan ratio as a potential blood-based biomarker in non-small cell lung cancer / M Mandarano, E Orecchini, G Bellezza [et al.] // Int J Mol Sci. - 2021. - Vol. 22, № 9. - P. 403. Doi: 10.3390/ijms22094403

12. Ninomiya S. Tumor indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs / S Ninomiya, N Narala, L Huye [et al.] // Blood. - 2015. - Vol. 125, № 25. - P. 3905-16. Doi: 10.1182/blood-2015-01-621474

13. Onesti CE. Tryptophan catabolism increases in breast cancer patients compared to healthy controls without affecting the cancer outcome or response to chemotherapy / CE Onesti, F Boemer, C Josse [et al.] // J Transl Med. - 2019. Vol. 17, № 1. - P. 239. Doi: 10.1186/s12967-019-1984-2

14. Schiering C. Feedback control of AHR signaling regulates intestinal immunity / C Schiering, E Wincent, A Metidji [et al.] // Nature. - 2017. Vol. 542, № 7640. - P. 242-5. Doi: 10.1038/nature21080

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.23

УДК 616-001.18:611.018.5-

07(=1.571.56-81)

А.В. Ефремова, В.А. Алексеев, А.А. Григорьева, С. Чинти

МАРКЕРЫ БРАУНИНГА У ВЗРОСЛЫХ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ В УСЛОВИЯХ ЕСТЕСТВЕННОГО ХОЛОДА

В данной работе проведен анализ профиля экспрессии в мононуклеарных клетках периферической крови маркеров активности бурой жировой ткани (CIDEA, PRDM 16), маркеров браунинга белых адипоцитов (HOXC9, Slc27A1) и маркера β -окисления жирных кислот (Cpt1a) у коренных жителей Якутии, проходчиков алмазодобывающей компании, которые в течение 3 мес. находились в условиях естественного холода. Для определения метаболического статуса были оценены антропометрические данные, уровень глюкозы и липидный профиль крови исследуемых.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, холод, термогенез, браунинг, Якутия, ожирение.

In this work the expression profile in peripheral blood mononuclear cells of markers of brown adipose tissue activity (CIDEA, PRDM 16), markers of browning of white adipocytes (HOXC9, Slc27A1) and the marker of β -oxidation of fatty acids (Cpt1a) was analyzed in 150 indigenous residents of Yakutia, miners of a diamond mining company, who were exposed to natural cold for 3 months. To determine the metabolic status, anthropometric data, glucose level and blood lipid profile of were evaluated.

Keywords: brown adipose tissue, cold, thermogenesis, browning, Yakutia, obesity.

Введение. Ожирение характеризуется aberrантно повышенным количеством белой жировой ткани, возникающим в результате дисфункциональной регуляции энергетиче-

ского баланса [13]. Модуляция потребления и расхода энергии чрезвычайно сложна и является результатом интеграции многочисленных нейроэндокринных и экологических сигналов. Экспозиция на холоде является одним из главных доступных стимуляторов, способствующих расходу энергии за счет активации термогенных путей и таким образом обеспечивающей выживание в неблагоприятных температурных условиях [8, 12]. Известно, что холод способствует β -адренергической стимуляции через симпатическую

нервную систему, которая, в свою очередь, индуцирует термогенез, активируя при этом бурую жировую ткань (БЖТ) [7, 8, 12]. Активация БЖТ способствует окислению жиров для получения тепла, при этом вырабатывается повышенная экспрессия белка UCP1 [8]. Известно, что при стимуляции холодом белые адипоциты могут трансдифференцироваться в бежевые и коричневоподобные адипоциты (фенотип с повышенной экспрессией UCP1) в процессе, известном как браунинг, приводящем к выработке тепла [3]. Важно отметить,

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с. a.efremova01@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с., **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с.; **ЧИНТИ Саверио** – MD, проф. Политехнического университета дель Марке, директор Центра по изучению ожирения, cinti@univpm.it

что во время процесса браунинга также происходит пролиферация и дифференцировка предшественников бурых адипоцитов, способствующих росту популяции теплопродуцирующих клеток [14, 32]. В ряде исследований было показано, что активация БЖТ на моделях мышей способна предотвращать от таких заболеваний, как ожирение, диабет 2-го типа и атеросклероз [2, 6]. Таким образом, изучение регуляции БЖТ было особенно важным в качестве потенциальной мишени для лечения ожирения [14, 17]. Известно, что взрослые люди имеют различный объем и количество БЖТ, которое уменьшается в зависимости от возраста и ИМТ [11, 33]. Изучение активации и браунинга БЖТ у человека не является простым из-за нескольких ограничений. Наиболее часто используемым методом, доступным для этой цели, является исследование поглощения (18)F-ФДГ (2-дезоксид-2-[18F]фтор-d-глюкозы) методом позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), которая, помимо различных технических ограничений, является дорогостоящей и сложной.

В поиске альтернативных методов оценки активации БЖТ у людей нам показалось интересным исследование Палоу и его коллег, которое было проведено на самках крыс. Результаты этой работы показали, что экспрессия регуляторов активности БЖТ (CIDEA, Prdm16), браунинга белой жировой ткани (Hoxc9 и Slc27a1) и β -окисления жирных кислот (Cpt1a) в обеих тканях коррелирует с экспрессией одних и тех же маркеров в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) при стимуляции холодом [23]. Авторы пришли к выводу, что эти гены можно считать подходящими маркерами для оценки активности БЖТ в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), избегая использования инвазивных процедур [23]. Однако было не ясно, возможна ли экспрессия данных маркеров в МКПК человека и изменяется ли она в зависимости от воздействия холода. Проведенное ранее нами исследование показало, что подвергшиеся холодному воздействию взрослые коренные жители Якутии демонстрируют большую β -адренергическую активацию и потемнение висцеральных жировых депо по сравнению с группой сравнения, проживающей в термонейтральных условиях [12]. Целью нашего исследования являлась оценка экспрессии генов маркеров

браунинга в МКПК у подвергшихся холодному воздействию взрослых коренных жителей Якутии по сравнению с контрольной группой, а также оценка различий в метаболическом статусе между исследуемыми группами.

Материал и методы исследования. Исследование проведено в 2015 г. в Верхоянском и Анабарском районах Якутии в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации по этическому обращению с людьми. Протокол был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (протокол № 46 от 7 мая 2015 г.).

В исследование вошли 150 здоровых мужчин-проходчиков, коренной национальности, занятых открытой добычей алмазов в Анабарском районе Якутии (Полярная зона, группа холодного воздействия), и 29 здоровых контрольных испытуемых, проживающих в г. Якутске (городская зона) в термонейтральных условиях. Испытуемые, включенные в группу воздействия холодом, проводили в среднем 8 ч в день, работая в шахте в течение 3 мес. (с декабря по февраль) при средней температуре $-45/-52^\circ\text{C}$. Было проведено анкетное интервью, чтобы оценить количество времени, проведенного в холодных условиях, исходя из профессиональных обязанностей. 29 здоровых мужчин были включены в контрольную группу летом (август), когда средняя температура воздуха составляла от $+16^\circ\text{C}$ до $+18^\circ\text{C}$. Аналогичным образом, во время забора крови координатор исследования провел анкетное интервью, чтобы убедиться, что никто из лиц, принадлежащих к контрольной группе, не подвергался воздействию холода в течение последних 3 мес. перед исследованием. Для этой цели использовался специальный вопросник, подготовленный исследовательской группой. Здоровые контрольные испытуемые были набраны через клинику Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Лица с документально подтвержденным диагнозом метаболического заболевания, такого как метаболический синдром, диабет 2-го типа, дислипидемия, или любого другого хронического заболевания, а также принимающие любые лекарственные средства, которые могли бы повлиять на метаболизм глюкозы или липидов, были исключены из этого исследования. Перед зачислением в исследование все участники под-

писали форму письменного согласия.

Масса тела и рост исследуемых измерялись стандартными весами и стадиометром соответственно. Индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) рассчитывали путем деления массы тела (кг) на рост (м) в квадрате. Окружность талии (см) измеряли в положении стоя в средней точке расстояния от нижнего края реберной дуги до подвздошного гребня подвздошной кости. Окружность бедра (см) измеряли в положении стоя на уровне больших вертелов бедренных костей.

Образцы крови были взяты у испытуемых натощак утром между 8:00 и 11:00 ч. Отбор проб проводили в феврале для группы холодного воздействия и в августе для контрольной группы, после 3 мес. воздействия холодных и термонейтральных условий соответственно. После сбора образцы немедленно замораживали при температуре -60°C и транспортировали в лабораторию Якутского научного центра комплексных медицинских проблем.

Показатели глюкозы, триглицеридов (тг), общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью автоматизированного биохимического анализатора Labio 200 (Mindray Medical International Limited, Nanshan, Shenzhen 518057, Китай) с использованием наборов Biocon (Biocon, Electronic City, 560100 Bangalore (Индия)). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) оценивали по следующим формулам:

$$\text{ЛПНП} = \text{общий холестерин} - \text{ЛПОНП} - \text{ЛПВП};$$

$$\text{ЛПОНП} = (\text{тг})/2,2.$$

Коэффициент атерогенности (Ка) рассчитывали по формуле [16]:

$$\text{Ка} = (\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}.$$

Сбор МКПК и количественный ПЦР анализ. Образцы цельной крови были собраны в вакутейнеры с ЭДТА. МКПК выделяли методом градиентного разделения с использованием набора OptiPrepTM (D1556, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, (США)) в соответствии с инструкциями производителя и модификациями, ранее описанными в исследовании Палоу [19]. Качество полученных образцов РНК было оценено на нанофотоме-

тре IMPLLEN P-300 (Германия). После определения качества образцы РНК хранились при температуре -80 °С.

Экспрессия генов в МКПК была определена методом RT-PCR SFX96 (Германия). Обратная транскрипция была проведена на термоциклере T-100 Thermal Cycler («Bio-Rad»). Условия реакции были следующие: 5 мин при 25°C, 30 мин при 42°C и 5 мин при 85°C. Каждая ПЦР проба состояла из разбавленной пробы кДНК (1:5), прямого и обратного праймера (1µМ), раствора SYBR Green PCR Master Mix («Bio-Rad») и DEPC воды, общий объем составил 20 µl.

Условия ПЦР реакции: 15 мин при 95 °С, 1 мин при 60°C и 15 с при 95°C. Праймеры, использованные в данной работе, представлены в табл. 1.

Статистический анализ. Нормальность переменных оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Из-за малого размера выборки был применен непараметрический метод. Для суммирования переменных использовались медианный и интерквартильный диапазоны (IQR). Для оценки различий использовался критерий суммы рангов Уилкоксона между двумя группами. Для исследования различий между группами была применена непараметрическая ANCOVA со сглаженной регрессией и тестом Юнга и Боумана. Маркеры и биохимические переменные были зависимыми переменными, а возраст и ИМТ - ковариатами. Была выполнена одна модель для каждой зависимой переменной. Непараметрическая ANCOVA была также применена для оценки влияния количества часов холодного воздействия на распределение каждого маркера и биохимических переменных у испытуемых, подвергшихся холодному воздействию, используя ИМТ в качестве ковариата. На основе распределения времени холодной экспозиции были рассмотрены четыре класса: 1 или 2 ч, 4 или 4,5 ч, 8 или 10 ч, 11 ч. Для проверки гипотез применялся метод коррективов Р–значения Бенджамини-Хохберга. Для биохимических переменных также рассматривалось взаимодействие между классами холодного воздействия и ИМТ. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали p<0,05.

Результаты и обсуждение. Всего в этом исследовании приняли участие 179 чел.: 29 из них принадлежали к контрольной группе, а 150 исследуемых - к группе с холодным воз-

Таблица 1

Последовательность нуклеотидов праймеров, использованных для реал-тайма ПЦР

Gene	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')
Cidea	ATCGGCTCCTTAACGTGAA	AACCGCAGCAGACTCCTCA
Cpt1a	TCCACGATTCCACTCTGCTC	CAGCAACCCCGTGGCC
Hoxc9	CAGCAACCCCGTGGCC	CCGAGGTCCCTGGTAA
Prdm16	CCCAACAAGTACAGCCTGGA	GCGGATGAGGTTGGACTTCC
Slc27a1	GCGATATACCAGGAGCTGCA	TCTTGAAGGTGCCTGTGGTG
GAPDH (reference gene)	GTCGGAGTCAACGGATTTGGT	AGTGATGGCATGGACTGTGG

Примечание. Cidea, cell death-inducing DNA fragmentation factor- α -like effector A; Cpt1a, carnitine palmitoyl transferase 1a; Hoxc9, homeo box C9; Prdm16, PR domain containing protein-16; Slc27a1, solute carrier family 27.

действием. Распределение каждой переменной было асимметричным, поэтому был выбран непараметрический статистический подход. Средний возраст исследуемых составил 32 года (IQR: 28; 38). Среди лиц, подвергшихся воздействию холода, 35% подвергались воздействию холода менее 5 ч, причем 21% испытуемых подвергались воздействию холода менее 2 ч; 65% подвергались воздействию холода более 5 ч, а 55% - в течение 11 ч. Не было обнаружено существенных различий в возрасте, окружности талии (ОТ) и соотношении окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) между двумя группами. Параметры массы тела, роста, ИМТ и окружности бедер были значительно ниже в группе холодного воздействия по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Исследование экспрессии генов в МКПК выявило достоверно более низкие уровни экспрессии CIDEA и более высокие уровни экспрессии HOXC9 в группе холодного воздействия по сравнению с контрольной группой, в то время как достоверных различий в экспрессии других мар-

керов обнаружено не было (табл. 3). После поправки на возраст (а также с поправкой на ИМТ и без нее) циркулирующий общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП и триглицериды, а также коэффициент атерогенности были сопоставимы между двумя группами в анализах. Однако в группе с холодным воздействием уровень циркулирующей глюкозы был значительно выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

В табл. 4 приведены результаты анализа, проведенного в группе холодного воздействия, и, в связи с количеством пропущенных значений маркеров, мы сравнили испытуемых, подвергавшихся воздействию холода менее 11 ч, и испытуемых, подвергавшихся воздействию холода в течение 11 ч. Четкой тенденции в скорректированных медианах и статистически значимых различий в распределении маркеров не наблюдалось. Это можно объяснить высокой вариабельностью распределения маркеров в каждой исследуемой группе. Статистически значимая разница между исследуемыми группами наблюдалась для таких показателей, как ИМТ,

Таблица 2

Антропометрические характеристики исследуемых групп

	Контрольная группа n=29	Группа холодового воздействия n=150	p
Возраст [лет, median (IQR)]	34 (29;38)	32 (28;38,5)	0,522
Рост [см, median (IQR)]	174 (171;176)	172 (168;176)	0,011
Масса тела [кг, median (IQR)]	75 (73;81)	70 (64;78)	<0,001
ИМТ [кг/м ² , median (IQR)]	25,61 (23,84; 27,04)	24,06 (22,15; 26,51)	0,023
ОТ [см, median (IQR)]	92 (84;96)	85 (78;95)	0,082
ОБ [см, median (IQR)]	100 (99; 102)	95 (92; 101)	0,001
ОТ/ОБ [median (IQR)]	0,91 (0,85; 0,93)	0,89 (0,85; 0,95)	0,872

Экспрессия генов маркеров браунинга и утилизации жирных кислот в МКПК и биохимические показатели при воздействии холодом

Маркеры МКПК	Контрольная группа n=29	Группа холодового воздействия n=150	RSE	Coefficient	p*
	Adj.Median (CI 95%)	Adj.Median (CI 95%)			
<i>CIDEA</i>	0,49 (0,43;0,58)	0,30 (0,22; 0,43)	0,467	0,019	0,042
<i>PRDM16</i>	2,97 (1,99;3,64)	1,74 (0,66; 3,42)	3,727	0,362	0,622
<i>SLC27A1</i>	1,30 (0,92; 1,88)	1,12 (0,73; 1,78)	3,772	0,125	0,761
<i>HOXC9</i>	0,96 (0,61;1,18)	1,75 (0,90; 2,42)	2,891	0,271	0,038
<i>CPT1A4</i>	2,40 (1,73; 2,83)	2,30 (0,55; 2,99)	4,167	0,155	0,931
Биохимические показатели					
<i>Глюкоза (ммоль/л)</i>	4,42 (4,35; 4,69)	5,29 (5,22; 5,36)	0,851	0,121	0,025
<i>Триглицериды (ммоль/л)</i>	1,27 (1,00; 1,61)	1,22 (1,08; 1,47)	0,563	0,016	0,763
<i>Общий холестерин (ммоль/л)</i>	5,12 (4,71; 5,54)	4,99 (4,81; 5,17)	0,728	0,019	0,888
<i>ЛПНП (ммоль/л)</i>	3,30 (2,95;3,63)	3,08 (2,79;3,20)	0,842	0,191	0,856
<i>ЛПВП (ммоль/л)</i>	1,21 (1,02; 1,41)	1,59 (1,13; 1,99)	0,534	0,011	0,557
<i>ЛПОНП (ммоль/л)</i>	0,71 (0,58; 0,84)	0,55 (0,49; 0,62)	0,474	0,021	0,899
<i>Ka</i>	3,42 (2,56; 4,51)	3,33 (2,61; 4,07)	0,062	0,062	0,878

Примечание. В табл.3-4: RSE – остаточная стандартная ошибка; Adj. Mediana – скорректированная медиана со сглаженной регрессией; CI 95% - 95% доверительный интервал; Ka – коэффициент атерогенности.

* непараметрический тест ANCOVA с помощью сглаживающей регрессии с корректировкой р-значения Бенджамини-Хохберга; каждая модель была скорректирована с учетом возраста и ИМТ.

общий холестерин и коэффициент атерогенности, для которых скорректированные медианы уменьшались при увеличении количества часов нахождения на холоде.

Это первое исследование, посвященное изучению экспрессии генов регуляторов активации бурых, бежевых адипоцитов и окисления жирных кислот в МКПК у людей, которые хронически подвергались воздействию экстремально низких температур. Наши данные показали, что исследуемые, подвергшиеся холодному воздействию, экспрессировали более низкие уровни маркера бурых адипоцитов *CIDEA* и более высокие уровни маркера бежевых адипоцитов *HOXC9* по сравнению с контролем, в то время как экспрессия других изученных нами генов достоверно не различалась между группами. Интересно, что люди, подвергшиеся воздействию холода в этом исследовании, имели более высокий уровень глюкозы в крови, но более низкие уровни массы тела, ИМТ и окружности бедер по сравнению с контролем, что, возможно, отражало более здоровый метаболический статус. Полученные нами данные доказали, что определенные маркеры бурых и бежевых адипоцитов могут быть обнаружены в МКПК человека и изменяются в зависимости от воздействия холода, потенциально отражая изменения в

активации БЖТ, процесса браунинга в белой жировой ткани и связанном с ними метаболическом статусе исследуемых.

Повышенные энергетические затраты, связанные с индуцированной холодом активацией БЖТ и браунинга, привлекли огромный интерес к ее потенциалу в лечении ожирения и метаболических заболеваний [9, 11,14, 19, 32]. На самом деле, в последние десятилетия были предприняты многочисленные исследования по выявлению регуляторов браунинга и альтернативных маркеров, ответственных за активацию БЖТ [11, 14, 15, 17, 20, 28, 32]. Однако поскольку для оценки браунинга доступны только инвазивные методы [18], изучение этих процессов в организме человека имеют ограничения. Поэтому определение маркеров браунинга или ассоциированных с браунингом метаболических изменений имеет научную ценность. В работе Villarroya и соавт. были обнаружены циркулирующие «батонины» [30], хотя ни один из них не был признан действительным маркером активации БЖТ. Интересно, что данные Палоу показали, что индуцированные холодом изменения экспрессии нескольких генов, регулирующих браунинг и окисление жирных кислот БЖТ и белой жировой ткани у крыс, отражаются изменениями экспрессии тех же маркеров в МКПК,

указывая на внимание к новым потенциальным аналитическим маркерам в МКПК [23]. Тем не менее это открытие никогда не было исследовано и подтверждено на людях.

Недавнее наше исследование показало, что у взрослых жителей Якутии, подвергшихся холодному воздействию, наблюдается более интенсивное потемнение висцеральных жировых депо по сравнению с лицами, живущими в термонейтральных условиях [12]. Одна из задач исследования заключалась в поиске ответа на вопрос, проявляют ли жители Якутии, принадлежащие к одной и той же популяции, также дифференциальную экспрессию МКПК маркеров, идентифицированных Палоу и его коллегами. Испытуемые, подвергшиеся холодному воздействию, включенные в наше исследование, экспрессировали более высокие уровни маркера бежевых адипоцитов *HOXC9* и более низкие количества маркера коричневых адипоцитов *CIDEA* по сравнению с контролем. Этот вывод в некоторой степени согласуется с выводами Палоу и его коллег, чьи исследования проводились на самках крыс разного возраста (1, 2, 4 и 6 мес.), подвергавшихся воздействию холода в течение одной недели [23]. Согласно нашим результатам, фактически холодное воздействие приводит к значительному увеличению экспрессии в МКПК

Таблица 4

Маркеры МКПК и биохимические показатели в группах сравнения в зависимости от времени экспозиции

Длительность экспозиции в условиях холода, ч									
	1-2 ч		4-4,5 ч		8-10 ч		11 ч		p
ИМТ [Median (CI 95%)]	n=31 31	26,26 (23,51;28,54)	n=21 21	25,51 (24,57;26,39)	n=14 14	24,33 (23,70; 25,39)	n=82 82	23,12 (21,73; 24,49)	<0,05
Маркеры МКПК									
CIDEA [Adj. median (CI 95%)]	1	-	8	0,36 (0,11;0,82)	7	0,33 (0,01; 0,848)	22	0,30 (0,02; 0,58)	0,974+
PRDM16[Adj. median (CI 95%)]	15	0,64(0,12; 2,55)	16	2,57 (0,74; 4,39)	8	0,85 (0,15; 3,46)	43	1,77 (0,68; 2,89)	0,684+
SLC27A1[Adj. median (CI 95%)]	6	0,18 (0,01; 2,74)	7	1,68 (0,05; 4,14)	8	3,05 (0,78; 5,26)	20	1,20 (0,03; 2,59)	0,799+
HOXC9 [Adj. median (CI 95%)]	24	2,02 (0,61; 3,42)	14	1,78 (0,11; 3,50)	11	3,33 (1,24; 5,41)	52	1,68 (0,72; 2,64)	0,524+
CPT1A4 [Adj. median (CI 95%)]	9	0,27 (0,08; 3,44)	9	2,58 (0,15; 5,80)	8	4,25 (0,86; 7,64)	22	2,29 (0,26; 4,32)	0,668+
Биохимические параметры									
Глюкоза (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	5,10 (4,74; 5,47)	20	5,28 (4,86; 5,70)	14	5,46 (4,91; 6,02)	82	5,20 (4,98; 5,42)	0,831
Триглицериды (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	0,96 (0,75; 1,18)	20	0,98 (0,74; 1,23)	14	1,29 (0,96; 1,61)	82	1,22 (1,09; 1,35)	0,217
Общий холестерин (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	4,99 (4,71; 5,27)	20	4,63 (4,31; 4,96)	14	4,39 (3,96; 4,72)	82	4,43 (4,16; 4,68)	<0,05
ЛПНП (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	2,93 (2,58; 3,27)	20	3,22 (2,83; 3,62)	14	2,87 (2,36; 3,89)	82	3,10 (2,90; 3,31)	0,881
ЛПВП (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	1,78 (1,35; 2,16)	20	1,19 (0,95; 1,49)	14	1,26 (0,93; 1,68)	82	1,38 (1,25; 1,51)	0,679
ЛПОНП (ммоль/л) [Adj. median (CI 95%)]	31	0,45 (0,35; 0,55)	20	0,48 (0,36; 0,59)	14	0,56 (0,41; 0,72)	82	0,56 (0,50; 0,62)	0,558
Ka [Adj. median (CI 95%)]	31	3,34 (2,97; 3,72)	21	3,04 (2,46; 3,46)	14	2,61 (2,04; 3,18)	82	2,64 (2,41; 2,86)	<0,05

НОХС9 у взрослых крыс (4 и 6 мес.) [23]. Считается, что этот маркер специфичен для бежевых жировых депо, и известно, что его экспрессия увеличивается при стимуляции браунинга (при введении росиглитазона) [31].

Таким образом, увеличение НОХС9 в МКПК людей, подвергнутых холодному воздействию, может отражать изменения экспрессии в их жировых депо, что делает его потенциальным кандидатом для использования в качестве маркера браунинга. Наши данные согласуются с результатами исследований по секвенированию РНК, показывающими, что БЖТ человека имеет сигнатуру экспрессии генов, напоминающую сигнатуру бежевых адипоцитов [25].

С другой стороны, Палоу и его коллеги не обнаружили существенных изменений экспрессии CIDEA в МКПК у взрослых крыс, подвергшихся воздействию холода, но они выявили

только явное снижение уровня мРНК этого маркера в БЖТ [23]. CIDEA широко экспрессируется на поверхности липидных капель бурых адипоцитов и отвечает за образование крупных липидных капель через стимулирование липидного обмена между ними [4]. Экспрессия CIDEA адипоцитов увеличивается в условиях, благоприятствующих отложению триглицеридов [22], что является противоположным явлением по сравнению с тем, что происходит при активации БЖТ. Согласно некоторым исследованиям, на самом деле он антагонизирует экспрессию UCP1 [26].

Более низкая экспрессия CIDEA в МКПК в исследованной группе, подвергшейся холодному воздействию, по сравнению с контролем может отражать аналогичные различия в экспрессии этого маркера БЖТ, уровни которого снижались после воздействия низких температур на живот-

ных моделях [23]. Оценка экспрессии CIDEA в МКПК имеет потенциал большой клинической значимости при изучении активации БЖТ человека и требует дальнейшего изучения. В нашем исследовании мы не смогли обнаружить различий в экспрессии Cpt1a4, Scl27a и PRDM16 у лиц, подвергшихся воздействию холода, при сравнении с контрольной группой. Это открытие контрастирует с исследованием Палоу и его коллег, которые наблюдали повышенную экспрессию Cpt1a4 и Scl27 у самок взрослых крыс при воздействии холода [23]. Различия в наших выводах и выводах Палоу можно объяснить несколькими факторами, например различными экспериментальными моделями, полом, возрастом, исследуемыми условиями и вариабельностью этих маркеров в исследуемых группах. Группа, подвергшаяся холодному воздействию в настоящем исследовании, также

имела более низкую массу тела, ИМТ и окружность бедер, что, возможно, отражало более здоровый метаболический статус [1]. Хотя мы не обнаружили существенных различий в уровнях холестерина между нашими двумя группами, наши данные показали более низкие уровни ИМТ, общего холестерина и коэффициента атерогенности с увеличением ежедневного времени воздействия холода. Это открытие согласуется с данными, свидетельствующими об увеличении утилизации липидов и улучшении липидного профиля, индуцированного активацией БЖТ, вызванной холодной стимуляцией [5,6,10]. С другой стороны, другие сообщения выявили U-образную зависимость между температурой окружающей среды и сердечно-сосудистым риском, причем последняя возрастает при температурах ниже -1°C и выше 20°C [21]. Однако в большинстве этих исследований анализировались температуры в диапазоне от ~ -15 до -30°C , отличающиеся от нашего исследования, в котором подвергшиеся воздействию холода люди подвергались воздействию температур ниже -30°C . Кроме того, опытная группа, подвергшаяся воздействию холода, имела более высокий уровень глюкозы натощак по сравнению с контрольной группой. Хотя это открытие может показаться нелогичным, учитывая, что острая активация БЖТ увеличивает поглощение глюкозы, уровни глюкозы в плазме крови не изменяются при остром воздействии холода у людей. Таким образом, возможно, что у лиц с нормальной гликемией хроническая стимуляция БЖТ требует более высоких базальных уровней глюкозы для ее использования, не приводя к метаболическим нарушениям (нарушенной глюкозе натощак или инсулинорезистентности). Следует отметить, что уровень глюкозы натощак в обеих наших группах находился в пределах нормы.

Группа, подвергшаяся холодовому воздействию в настоящем исследовании, также имела более низкий уровень массы тела, ИМТ и окружность бедер, что, возможно, отражало более здоровый метаболический статус [1]. Хотя мы не обнаружили существенных различий в уровнях холестерина между нашими двумя группами, наши данные показали более низкие уровни ИМТ, общего холестерина и коэффициента атерогенности с увеличением ежедневного времени воздействия холода.

Это открытие согласуется с данными, свидетельствующими об увеличении утилизации липидов и улучшении липидного профиля, индуцированного активацией БЖТ, вызванной стимуляцией холодом [5, 6].

Заключение. В заключение следует отметить, что это первое исследование, демонстрирующее, что мононуклеарные клетки периферической крови человека экспрессируют маркеры бурых адипоцитов и браунинга, уровни мРНК CIDEA и HOXC9 варьируют в зависимости от воздействия холода. Основываясь на наших результатах, мы полагаем, что экспрессия CIDEA в МКПК человека может отражать его экспрессию в БЖТ в состоянии хронической активации, в то время как экспрессия HOXC9 может отражать экспрессию белых адипоцитов, подвергающихся трансдифференцировке от белого к бурому адипоцитогенезу, что делает оба маркера потенциально полезными маркерами активации БЖТ и процесса браунинга, заслуживающими дальнейшего изучения и валидации.

Литература

1. Armamento-Villareal, R.; Wingkun, N.; Aguirre, L.E.; Kulkarny, V.; Napoli, N.; Colleluori, G.; Qualls, C.; Villareal, D.T. The FTO gene is associated with a paradoxically favorable cardiometabolic risk profile in frail, obese older adults. *Pharm. Genom.* 2016; 26: 154–160. [CrossRef]
2. Bachman, E.S.; Dhillon, H.; Zhang, C.Y.; Cinti, S.; Bianco, A.C.; Kobilka, B.K.; Lowell, B.B. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297: 843–845. [CrossRef]
3. Barbatelli, G.; Murano, I.; Madsen, L.; Hao, Q.; Jumez, M.; Kristiansen, K.; Giacobino, J.P.; De Matteis, R.; Cinti, S. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298: E1244–E1253. [CrossRef]
4. Barneda, D.; Planas-Iglesias, J.; Gaspar, M.L.; Mohammadyani, D.; Prasanna, S.; Dormann, D.; Han, G.S.; Jesch, S.A.; Carman, G.M.; Kagan, V.; et al. The brown adipocyte protein CIDEA promotes lipid droplet fusion via a phosphatidic acid-binding amphipathic helix. *Elife* 2015; 4, e07485. [CrossRef] [PubMed]
5. Bartelt, A.; Bruns, O.T.; Reimer, R.; Hohenberg, H.; Ittrich, H.; Peldschus, K.; Kaul, M.G.; Tromsdorf, U.I.; Weller, H.; Waurisch, C.; et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat. Med.* 2011; 17: 200–205. [CrossRef]
6. Berbee, J.F.; Boon, M.R.; Khedoe, P.P.; Bartelt, A.; Schlein, C.; Worthmann, A.; Kooijman, S.; Hoeke, G.; Mol, I.M.; John, C.; et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolemia and protects from atherosclerosis development. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6356. [CrossRef]
7. Cannon, B.; Nedergaard, J. Brown adipose

tissue: Function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 277–359. [CrossRef] [PubMed]

8. Cinti, S.; Graciotti, L.; Giordano, A.; Valerio, A.; Nisoli, E. COVID-19 and fat embolism: A hypothesis to explain the severe clinical outcome in people with obesity. *Int. J. Obes.* 2020. [CrossRef] [PubMed]

9. Cinti, S. Anatomy and physiology of the nutritional system. *Mol. Asp. Med.* 2019; 68: 101–107. [CrossRef] [PubMed]

11. Chondronikola, M.; Volpi, E.; Borsheim, E.; Porter, C.; Annamalai, P.; Enerback, S.; Lidell, M.E.; Saraf, M.K.; Labbe, S.M.; Hurren, N.M.; et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014; 63: 4089–4099. [CrossRef] [PubMed]

12. Cypess, A.M.; Lehman, S.; Williams, G.; Tal, I.; Rodman, D.; Goldfine, A.B.; Kuo, F.C.; Palmer, E.L.; Tseng, Y.H.; Doria, A.; et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1509–1517. [CrossRef] [PubMed]

13. Efremova, A.; Senzacqua, M.; Venema, W.; Isakov, E.; Di Vincenzo, A.; Zingaretti, M.C.; Protasoni, M.; Thomsen, M.; Giordano, A.; Cinti, S. A large proportion of mediastinal and perirenal visceral fat of Siberian adult people is formed by UCP1 immunoreactive multilocular and paucilocular adipocytes. *J. Physiol. Biochem.* 2019. [CrossRef]

14. Giordano, A.; Nisoli, E. Neuroendocrinology of Energy Balance. In *Obesity. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*; Endocrinology, 5; Sbraccia, P., Finer, N., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018.

15. Giordano, A.; Frontini, A.; Cinti, S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15: 405–424. [CrossRef]

16. Goody, D.; Pfeifer, A. MicroRNAs in brown and beige fat. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2019; 1864: 29–36. [CrossRef] [PubMed]

17. Ikewuchi, C.J.; Ikewuchi, C.C. Alteration of Plasma Lipid Profiles and Atherogenic Indices by *Stachytarpheta jamaicensis* L. (Vahl). *Biochemistry* 2009, 21. [CrossRef]

18. Inagaki, T.; Sakai, J.; Kajimura, S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017; 18: 527. [CrossRef] [PubMed]

19. Jung, S.M.; Sanchez-Gurmaches, J.; Guertin, D.A. Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. In *Brown Adipose Tissue*, 1st ed.; Handbook of Experimental Pharmacology, 251; Pfeifer, A., Klingenspor, M., Herzig, S., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; 4–23.

20. Nedergaard, J.; Cannon, B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: Therapeutic visions. *Cell Metab.* 2010; 11: 268–272. [CrossRef] [PubMed]

21. Madsen, L.; Myrmet, L.S.; Fjaere, E.; Oyen, J.; Kristiansen, K. Dietary Proteins, Brown Fat, and Adiposity. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1792. [CrossRef]

22. Wang, Q.A.; Tao, C.; Gupta, R.K.; Scherer, P.E. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat. Med.* 2013; 19: 1338–1344. [CrossRef]

23. Madaniyazi, L.; Guo, Y.; Williams, G.; Jaakkola, J.J.K.; Wu, S.; Li, S. The nonlinear association between outdoor temperature and cholesterol levels, with modifying effect of individual characteristics and behaviors. *Int. J.*

Biometeorol. 2020; 64: 367–375. [CrossRef] [PubMed]

24. Puri, V.; Ranjit, S.; Konda, S.; Nicoloro, S.M.; Straubhaar, J.; Chawla, A.; Chouinard, M.; Lin, C.; Burkart, A.; Corvera, S.; et al. Cidea is associated with lipid droplets and insulin sensitivity in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 7833–7838. [CrossRef] [PubMed]

25. Reynes, B.; Garcia-Ruiz, E.; Oliver, P.; Palou, A. Gene expression of peripheral blood mononuclear cells is affected by cold exposure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015; 309: R824–R834. [CrossRef] [PubMed]

26. Rosenwald, M.; Perdikari, A.; Rulicke, T.; Wolfrum, C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15: 659–667. [CrossRef]

27. Shinoda, K.; Luijten, I.H.; Hasegawa, Y.; Hong, H.; Sonne, S.B.; Kim, M.; Xue, R.; Chondronikola, M.; Cypess, A.M.; Tseng, Y.H.; et al. Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown adipocytes. *Nat. Med.* 2015; 21: 389–394. [CrossRef]

28. Slayton, M.; Gupta, A.; Balakrishnan, B.; Puri, V. CIDE Proteins in Human Health and Disease. *Cells* 2019; 8: 238. [CrossRef]

29. Shimizu, T.; Yokotani, K. Acute cold exposure-induced down-regulation of CIDEA, cell death-inducing DNA fragmentation factor- α -like effector A, in rat interscapular brown adipose tissue by sympathetically activated β 3-adrenoreceptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 387: 294–299. [CrossRef]

30. Yoneshiro, T.; Aita, S.; Matsushita, M.; Kayahara, T.; Kameya, T.; Kawai, Y.; Iwanaga, T.; Saito, M. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J. Clin. Investig.* 2013; 123: 3404–3408. [CrossRef] [PubMed]

31. Van Marken Lichtenbelt, W.D.; Vanhommerig, J.W.; Smulders, N.M.; Drossaerts, J.M.; Kemerink, G.J.; Bouvy, N.D.; Schrauwen, P.; Teule, G.J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1500–1508. [CrossRef] [PubMed]

32. Villarroya, F.; Cereijo, R.; Villarroya, J.; Giral, M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13: 26–35. [CrossRef] [PubMed]

33. Walden, T.B.; Hansen, I.R.; Timmons, J.A.; Cannon, B.; Nedergaard, J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite,” and white adipose tissues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012; 302: E19–E31. [CrossRef] [PubMed]

34. Wang, W.; Ishibashi, J.; Trefely, S.; Shao, M.; Cowan, A.J.; Sakers, A.; Lim, H.W.; O'Connor, S.; Doan, M.T.; Cohen, P.; et al. A PRDM16-Driven Metabolic Signal from Adipocytes Regulates Precursor Cell Fate. *Cell Metab.* 2019; 30: 174–189. [CrossRef] [PubMed]

35. Zingaretti, M.C.; Crosta, F.; Vitali, A.; Guerrieri, M.; Frontini, A.; Cannon, B.; Nedergaard, J.; Cinti, S. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J.* 2009; 23: 3113–3120. [CrossRef] [PubMed]

И.В. Кононова, М.П. Кириллина, С.И. Софронова,
Ф.А. Захарова

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕГИОНОВ, ОСТРО НУЖДАЮЩИХСЯ В ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.24

УДК 616-006.06:614.1

Для выявления территорий Арктики, в которых необходимо проведение срочных мероприятий для профилактики рака шейки матки (РШМ), в том числе вакцинопрофилактики, проведен сравнительный анализ заболеваемости РШМ между Архангельской, Мурманской областями, Республиками Карелия, Коми, Саха (Якутия), Красноярским краем, Чукотским, Ямало-Ненецким и Ненецким автономными округами и Россией в целом. В анализ включены годовые показатели заболеваемости РШМ на 100 тыс. населения, стандартизованные по возрасту. Множественный и парный ранговый анализы, а также расчет изменений ежегодной базисной заболеваемости РШМ, показали, что профилактика РШМ является важной задачей на всех этих территориях, и наиболее остро в ней нуждается население Ненецкого автономного округа, которое характеризуется значительной долей коренных жителей и этнических меньшинств.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, этносы, коренное население, Север.

To identify territories of the Arctic in which urgent measures are needed for prevention of cervical cancer (CC), including vaccine prevention, a comparative analysis of cervical cancer incidence was carried out among the Arkhangelsk, Murmansk regions, the republics Karelia, Komi, Sakha (Yakutia), Krasnoyarski Krai, Chukotka, Yamalo-Nenets and Nenets Autonomous Okrugs and Russia as a whole. The analysis includes the annual cervical cancer incidence rates per 100 thousand populations, standardized by age. Multiple and paired rank analyzes, as well as the calculation of changes in the annual baseline cervical cancer incidence, showed that cervical cancer prevention is an important task in these territories, and the population of the Nenets Autonomous Okrug, which is characterized by a significant proportion of indigenous people and ethnic minorities, needs it most urgently.

Keywords. HPV, vaccination, immunization, ethnic groups, indigenous population, North

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, **ЗАХАРОВА Федора Аполлоновна** – д.м.н., проф. Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова.

Введение. Разработка и доступность вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ) предоставили исключительную возможность для профилактики ВПЧ-ассоциированного рака, к которому относят рак шейки матки (РШМ), орофарингеальный, анальный, вагинальный раки, рак вульвы и рак полового члена [7].

28 стран Европейского региона ВОЗ добавили вакцинацию против ВПЧ в свои расписания плановой иммунизации [10], также как США и Канада [6,7].

В глобальной стратегии ВОЗ на период 2020-2030 г. для ускорения элиминации РШМ признается исключительная важность включения иммунизации против ВПЧ в национальные здоровьесберегающие программы всех стран мира. ВОЗ подчеркивает, что для элиминации РШМ все страны должны достичь и поддерживать заболеваемость РШМ на уровне менее 4 случаев на 100 000 женщин в год. Среди мероприятий по ликвидации РШМ ВОЗ отмечает путь полной вакцинации

90% девочек к возрасту 15 лет к 2030 г. во всех странах мира [8].

В Российский национальный календарь профилактических прививок и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденных Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н., иммунизация против ВПЧ в текущее время еще не вошла [2]. При этом в Российской Федерации в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и смертности от них РШМ имеет значительную долю - например, в 2020 г. заболеваемость РШМ и смертность от него заняли 4-е место в структуре всех ЗНО у женщин, и показатель заболеваемости РШМ значительно превышал целевой, установленный ВОЗ, и составил 14,1 случая на 100 тыс. населения [9].

Если иммунизация против ВПЧ станет доступна населению - войдет в Российский национальный календарь прививок или в здоровьесберегающие программы зонального и регионально-го уровней, то на старте вакцинации может сложиться дефицит вакцин, поэтому необходимо выделить территории, куда они должны быть доставлены в первую очередь. По нашему мнению, для этого нужно определить территории с самой высокой заболеваемостью РШМ и смертностью от него, наличием статистической сопряженности между ними при наличии роста этих показателей. В соответствии с этими критериями в предыдущем нашем исследовании мы установили, что среди государственных образова-

ний (ГО), расположенных в Сибири, в первую очередь в проведении профилактических мероприятий в отношении РШМ, в том числе вакцинопрофилактике, нуждаются Республика Тыва - критически, Кемеровская область, Республика Бурятия и Забайкальский край. Важно отметить, что для этих ГО по сравнению с остальными, включенными в группу сравнения, характерна значительная доля коренного населения и этнических меньшинств [1,4].

Значительная доля коренного населения и этнических меньшинств также присутствует на территориях российской Арктики. Поэтому в этом исследовании была поставлена цель - выяснить, характерна ли также большая уязвимость в отношении РШМ для мультиэтничных территорий Арктики и какие ГО, поселения которых отнесены к сухопутным территориям Арктической зоны Российской Федерации (АЗРФ), в первую очередь нуждаются в проведении профилактических мероприятий в отношении РШМ, в том числе иммунизации против ВПЧ. К АЗРФ причислены поселения Архангельской (АО) и Мурманской областей (МО), Республик Карелия (РКа), Коми (РКо) и Саха (Якутия) (РС(Я)), Красноярского края (КК), Чукотского (ЧАО), Ямало-Ненецкого (ЯНАО) и Ненецкого (НАО) автономных округов [5]. Для достижения цели были поставлены следующие задачи - сравнить показатели заболеваемости РШМ этих ГО с общероссийскими, а также провести сравнительный внутригрупповой анализ для выявления ГО с самой высокой заболеваемостью РШМ и самыми вы-

сокими значениями базисного роста. Результаты такого анализа могут выявить ГО, в которых сложилась наиболее негативная ситуация в отношении заболеваемости РШМ.

Материалы и методы исследования. Источником показателей заболеваемости РШМ явились работы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, опубликованные с 2012 по 2020 г. на портале для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru». Для сравнительной оценки заболеваемости РШМ использовался показатель заболеваемости РШМ на 100 тыс. населения, стандартизованный в соответствии с мировым распределением населения по возрасту (СПЗ РШМ) [3].

Государственные образования, показатели которых вошли в исследование, – АО, ЧАО, ЯНАО, НАО, МО, РКа, РКо, АО, КК, РС(Я) и Россия в целом. Ретроспективный временной интервал – с 2011 по 2019 г., так как данные заболеваемости РШМ в ЯНАО стали доступны с 2011 года. Локализация рака - шейка матки (С53).

Так как годовые значения СПЗ РШИ не имели нормального распределения, для выявления различий во множественных выборках был использован двухфакторный ранговый анализ Фридмана. Для выявления различий в парных выборках был использован критерий знаковых рангов Вилкоксона. Для выявления парных различий значений средних был использован Т-тест.

Таблица 1

Годовые значения СПЗ РШМ в ГО, расположенных на сухопутных территориях АЗРФ и в России в целом в период 2011-2019 гг.

Год	РФ		АО с НАО		АО		МО		РКа		РКо		КК		ЧАО		РС(Я)		ЯНАО		НАО	
	Значение	Ошибка																				
2011	13,70	0,12	15,52	1,41			11,01	1,37	35,67	3,00	17,16	1,74	14,94	0,88	22,14	9,06	16,68	1,70	15,27	2,01		
2012	13,90	0,12	15,90	1,43			10,33	1,32	24,61	2,49	15,71	1,62	16,10	0,91	36,99	11,80	16,58	1,69	17,83	2,85		
2013	14,17	0,12	16,15	1,42			11,21	1,44	22,72	2,39	17,41	1,70	17,29	0,94	24,86	9,42	20,30	1,84	11,41	1,76		
2014	14,47	0,12	18,89	1,56			17,15	1,76	24,57	2,46	16,53	1,65	19,73	1,00	20,91	7,47	19,59	1,83	15,26	2,35		
2015	15,01	0,12	17,84	1,53			19,80	1,92	22,90	2,43	16,48	1,69	20,62	1,03	22,90	8,13	19,20	1,79	22,88	3,06		
2016	15,45	0,12			18,32	1,63	16,26	1,70	22,58	2,52	17,13	1,72	18,90	0,99	21,30	7,62	22,85	1,94	20,39	2,59	8,01	5,85
2017	15,76	0,13			17,78	1,57	17,73	2,02	19,94	2,28	23,50	2,04	21,06	1,03	13,11	5,92	20,20	1,82	15,96	2,59	29,37	10,69
2018	15,80	0,12			23,69	1,85	20,76	1,94	20,06	2,23	16,77	1,79	21,49	1,03	9,01	5,20	21,57	1,89	12,53	1,94	31,38	9,61
2019	15,38	0,12			28,85	2,17	17,00	1,81	14,64	1,79	17,75	1,76	21,03	1,04	11,28	5,64	18,38	1,75	12,69	1,91	32,50	10,39

Примечание. Расшифровку аббревиатур в табл.1-2 и рис. 1-2 см. в тексте

Значения изменений ежегодной базисной заболеваемости РШМ (ЕБЗi) вычислялись как отношение разницы между текущим годовым значением СПЗi РШМ (i - [2017;2019]) и значением показателя в 2016 г. (СПЗ0) к значению этого же показателя (СПЗ0), который был принят за постоянный базовый:

$$ЕБЗi = (СПЗi - СПЗ0) / СПЗ0.$$

Значения СПЗ РШМ в 2016 г. были приняты за базовые, так как именно в этом году стали доступны отдельные данные заболеваемости РШМ в АО и НАО. До 2015 г. такие данные учитывались совместно.

Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Если $0,05 < p \leq 0,1$, различия считались имеющими тенденцию к их наличию.

Результаты и обсуждение. Значения СПЗ РШМ в АО, МО, РКa, РКo, КК, ЧАО, РС(Я), ЯНАО, НАО и России в целом в период 2011-2019 гг. представлены в табл. 1. Поскольку данные заболеваемости РШМ в ЯНАО стали доступны с 2011 г., а показатели заболеваемости РШМ в АО и НАО учитывались совместно до 2015 г. включительно – их разделение произошло только в 2016 г., первоначально мы выделили 2 временных периода для проведения внутригруппового сравнительного анализа. Первый период наблюдения – 2011-2015 гг., в группе сравнения показатели заболеваемости РШМ АО и НАО учитывались совместно, и период 2016-2019 гг., с разделенными данными АО и НАО.

Двухфакторный ранговый анализ Фридмана в период наблюдения – 2011-2015 гг., выявил неоднородность значений СПЗ РШМ среди ГО ($p=0,000$), в то время как в период 2016-2019 гг. имела лишь тенденция к наличию неоднородности ($p=0,065$). Но когда мы исключили 2016 г. из исследуемого временного периода, то есть период изменился на 2017-2019 гг., анализ выявил неоднородность показателей с требуемым уровнем значимости ($p=0,006$). Поэтому как итог для сравнительного анализа был выделен период 2017-2019 гг.

Средние ранги СПЗ РШМ в ГО, поселения которых относят к сухопутным территориям АЗРФ, в эти периоды времени представлены на рис. 1.

Множественный и парный ранговый анализы позволили нам выявить ГО с максимальной заболеваемостью РШМ в период 2011-2015 гг. – ЧАО и РКa, различий значений их СПЗ РШМ не выявлено ($p=0,715$). Значения СПЗ РШМ в ЧАО и РКa превысили аналогичные в АО совместно с НАО, МО, РКo, КК,

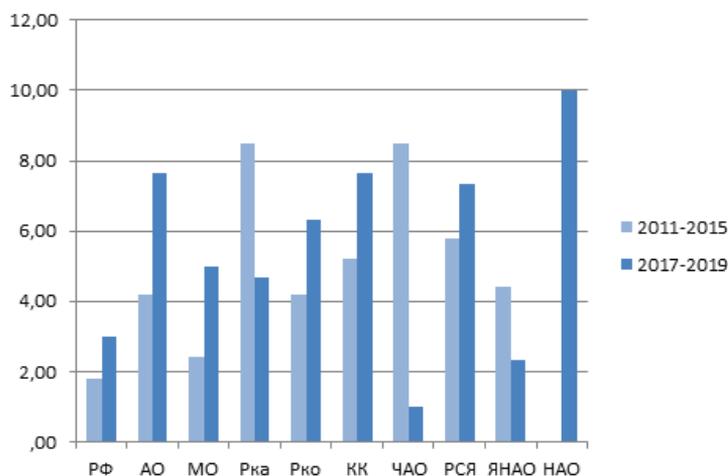


Рис. 1. Средние ранги СПЗ РШМ в ГО, поселения которых относят к сухопутным территориям АЗРФ

ЧАО, РС(Я) и ЯНАО ($p=0,043$ рангового анализа в парах перечисленных ГО с ЧАО, $p=0,043$ в парах перечисленных ГО с РКa).

В период 2017-2019 гг. максимальные уровни заболеваемости РШМ в группе сравнения выявлены в АО, НАО, РКo, КК и РС(Я), их СПЗ РШМ однородны ($p=0,155$ множественного рангового анализа). В результате проведенного парного рангового анализа СПЗ РШМ в этой группе также не было зафиксировано различий (p не достиг требуемого уровня значимости ни в одной паре, составленной из показателей этих ГО). Однако нужно отметить, что заболеваемость РШМ в НАО имела тенденцию быть максимальной в этой группе ($p=0,109$ рангового анализа в парах всех восьми ГО с НАО), в то время как заболеваемость РШМ в АО, РКo, КК и РС(Я) превысила с такой же значимостью аналогичный по-

казатель меньшего количества ГО: показатели заболеваемости РШМ в КК и РС(Я) превысили показатели четырех ГО – МО, РКa, ЧАО и ЯНАО, показатели в АО превысили показатели трех ГО – МО, ЧАО и ЯНАО, показатели в РКo превысили показатели двух ГО – ЧАО и ЯНАО.

В 2011-2015 гг. в шести субъектах из восьми, таких как АО совместно с НАО, РКa, РКo, КК, ЧАО и РС(Я), значения СПЗ РШМ превысили общероссийские показатели ($p=0,043$ рангового анализа во всех парах показателей этих территорий с общероссийскими). Показатели МО и ЯНАО не имели значимых различий с общероссийскими ($p=0,686$ рангового анализа в паре МО-РФ и $p=0,225$ в паре ЯНАО-РФ).

В период 2017-2019 гг. показатели заболеваемости РШМ в 6 субъектах из 9 – АО, НАО, МО, РКo, КК и РС(Я) были близки к тенденции превышения

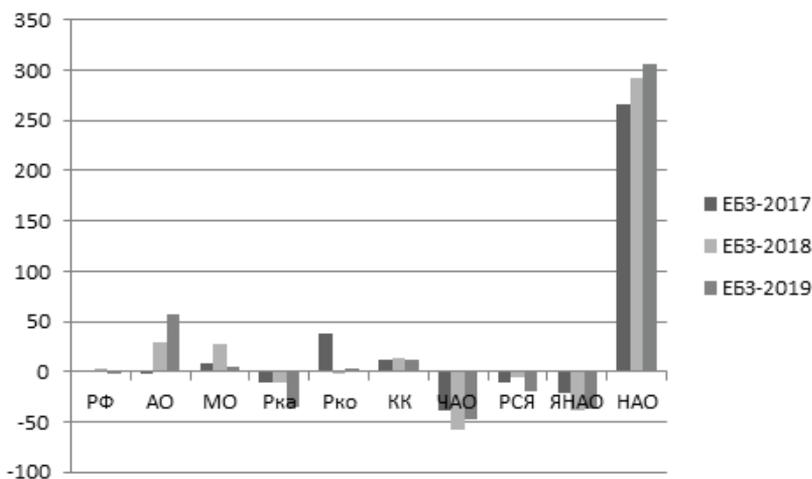


Рис. 2. Изменения базисной заболеваемости РШМ в ГО, поселения которых относят к сухопутным территориям АЗРФ, в 2017-2019 гг. по отношению к 2016 г., %

Таблица 2

Итоговые баллы показателей, характеризующих заболеваемость РШМ в ГО, расположенных на сухопутных территориях АЗРФ, в период 2011-2019 гг.

	АО	МО	Рка	Рко	КК	ЧАО	РС(Я)	ЯНАО	НАО
Максимальные СПЗ РШМ	1		1	1	1	1	1		1,5
Изменения базисной заболеваемости	2		-1	1	0,5		-0,5	-2	2,5
Максимальный рост базисной заболеваемости									1
Итоговый балл	3	0	0	2	1,5	1	0,5	-2	5

общероссийских показателей ($p=0,109$ рангового анализа во всех парах показателей этих ГО с общероссийскими). Заболеваемость РШМ в ЧАО была близка к тенденции быть ниже общероссийской ($p=0,109$ парного рангового анализа), в то время как показатели РКа и ЯНАО не имели значимых различий с общероссийскими ($p=0,285$ рангового анализа показателей этих ГО в паре с общероссийскими).

Таким образом, в 5 из 9 ГО – АО, НАО, РКо, КК и РС(Я) заболеваемость РШМ в 2011-2015 гг. значимо превысила общероссийскую с сохранением тенденции к этому в период последних трех лет – 2017-2019 гг. Заболеваемость РШМ в ЧАО и РКа, будучи максимальной в 2011-2015 г. среди ГО, выбранных для этого исследования, значительно превысила общероссийскую, но в 2017-2019 гг. «уступила» свои предыдущие позиции и не различалась с общероссийской. Заболеваемость РШМ в МО и ЯНАО значимо не различалась с общероссийской в 2011-2015 гг. и в 2017-2019 гг.

Расчитанные изменения базисной заболеваемости РШМ в ГО, поселения которых относят к сухопутным территориям АЗРФ, в период 2017-2019 гг. по отношению к 2016 г., выраженные в процентах, представлены на рис. 2.

Наибольший рост базисной заболеваемости РШМ выявлен в НАО, где наблюдалась тенденция к росту в 3,7 раза в 2017 г. ($0,05 < p \leq 0,1$ Т-теста при расчете различий значений СПЗ РШМ в указанный год по сравнению с 2016 г.), рост в 4 раза в 2018 и 2019 гг. ($p < 0,05$ Т-теста). В АО зафиксирован рост в 1,3 раза в 2018 г. и в 1,6 раза в 2019 г. ($p < 0,05$). Рост базисной заболеваемости наблюдался также в РКо - в 1,4 раза в 2017 г. ($p < 0,05$), а в КК - тенденция к росту в 1,13 раза в 2018 г. ($0,05 < p \leq 0,1$).

Максимальное снижение базисной заболеваемости РШМ было отмечено в ЯНАО – в 1,6 раза в 2018 и 2019 гг. и РКа – в 1,5 раза в 2019 г. ($p < 0,05$ во всех перечисленных случаях). Также была определена тенденция к снижению базисной заболеваемости РШМ в 1,2 раза в РС(Я) в 2019 г. ($0,05 < p \leq 0,1$). В ЧАО, несмотря на то, что значения снижения базисной заболеваемости РШМ были существенными, и значения показателя заболеваемости РШМ в нем из года в год по сравнению с 2016 г. стабильно снижались – в 1,6 раза в 2017 г., 1,9 раза в 2018 г. и 2,4 раза в 2019 г., значение p при расчете различий значений СПЗ РШМ в указанные годы (Т-тест) не достигло тре-

буемого уровня для оценки его ни как значимого, ни как имеющего тенденцию к наличию различий ($p > 0,1$).

В остальные годы в ГО, включенных в исследование, изменений базисной заболеваемости РШМ не было выявлено. То есть, в 4 из 9 ГО в период 2017-2019 гг. по сравнению с 2016 г. наблюдался значимый рост заболеваемости РШМ и тенденция к нему, в то время как значимое снижение заболеваемости РШМ и тенденция к нему в этот же период времени были отмечены в 3 из 9 ГО.

Для того, чтобы представить общую картину, мы составили табл. 2, в которую включили проанализированные данные. В ней мы присвоили 1 балл наличию показателя, 0,5 балла – тенденции к его наличию и 0 – его отсутствию. В графе «Базисная заболеваемость» 1 балл соответствует 1 году наличию роста показателя, 0,5 балла – 1 году наличию тенденции к росту показателя, отрицательные значения соответствуют снижению показателя. В результате среди ГО, поселения которых отнесены к сухопутным территориям АЗРФ, максимальный итоговый балл, отражающий состояние в отношении заболеваемости РШМ как максимально негативное, был присвоен НАО, для населения которого характерна значительная доля коренного населения и этнических меньшинств.

Заключение. Наше исследование показало, что для населения ГО, поселения которых отнесены к сухопутным территориям АЗРФ, также как и для населения ГО, расположенных в Сибири, проведение профилактических мероприятий в отношении РШМ, в том числе иммунизация против ВПЧ, являются важной задачей. Во всех отмеченных в настоящем исследовании ГО заболеваемость РШМ в период 2011-2019 гг. превышала или была сопоставима с общероссийской, которая, в свою очередь, значительно превысила целевой уровень, установленный

ВОЗ - 4 случая на 100 тыс. женщин в год. К тому же в пяти ГО - АО, НАО, РКо, КК и РС(Я) заболеваемость РШМ в 2011-2015 гг. значимо превышала общероссийскую с сохранением тенденции к этому в период последних трех лет - 2017-2019 гг. В четырех ГО - АО, НАО, РКо и КК в период 2017-2019 гг. по сравнению с 2016 г. наблюдался рост заболеваемости РШМ. Наиболее неблагоприятная картина в отношении заболеваемости РШМ выявлена в НАО, в котором проживает значительное количество коренного населения и этнических меньшинств. Конечно, для того чтобы ситуация в отношении проведения мероприятий для профилактики РШМ, в том числе вакцинопрофилактики, и его раннего выявления в этих территориях была более ясной, необходим дальнейший анализ, в том числе смертности от РШМ в этих регионах – и это будет целью нашего следующего исследования.

Литература

1. Межрегиональный анализ заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в Сибирской части России (2008-2019 гг.) / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. - № 2(74). – С. 70-76. – doi:10.25789/YMJ.2021.74.18

Interregional analysis of cervical cancer incidence and mortality in the Siberian part of Russia (2008-2019) / I.V.Kononova [et al.] // Yakut medical journal. – 2021. - № 2(74). – P. 70-76. – doi:10.25789/YMJ.2021.74.18

2. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 года N 125 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями на 3 февраля 2021 года). [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.pravo.gov.ru/> (Дата обращения 10 октября 2021)

Official website of legal information. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 N 125 "On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications" (as amended on February 3, 2021). [Electronic resource]. - URL: <http://www.pravo.gov.ru/>

www.pravo.gov.ru/ (Date of access October, 10, 2021)

3. Портал для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [Электронный ресурс]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (Даты обращения 14 января 2021-20 сентября 2021)

Website for medical and pharmaceutical workers "ONCOLOGY.ru" [Electronic resource]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/. (Dates of access January, 14, 2021 – September, 20, 2021)

4. Различия между республиками, расположенными в Сибири, и Россией в целом в заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в период с 2007 по 2019 г. / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. - № 1(73). – С. 50-54. doi: 10.25789/YMJ.2021.73.14

Disparities of cervical cancer incidence and mortality in the republics located in Siberia and all over Russia in the period from 2007 to 2019 / Yakut medical journal. – 2021. - № 1(73). – P. 50-54. – doi: 10.25789/YMJ.2021.73.14

5. Российская газета - Федеральный выпуск № 155(8209). Федеральный закон от 13 июля 2020 г. N 193-ФЗ "О государственной поддержке предпринимательской деятельности в Арктической зоне Российской Федерации" [Электронный ресурс]. - URL: <https://rg.ru/2020/07/16/193-fz-ob-arkticheskoy-zone-dok.html> (Дата обращения 20 сентября 2021)

Russian newspaper - Federal issue No. 155 (8209). Federal Law of July 13, 2020, N 193-FZ "On state support for entrepreneurial activity in the Arctic zone of the Russian Federation" [Electronic resource]. - URL: <https://rg.ru/2020/07/16/193-fz-ob-arkticheskoy-zone-dok.html> (Date of access September, 20, 2021)

Centers for Disease Control and Prevention [Electronic resource]. - URL: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-young-women.htm> (Date of access September, 14, 2021)

6. Government of Canada [Electronic resource]. - URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html> (Date of access September, 14, 2021)

html (Date of access September, 14, 2021)

7. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation / Saslow D. [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2020. - № 70. – P. 274- 273. - doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21616>

8. World Health Organization. [Electronic resource]. - URL: <https://www.who.int/ru/newsroom/feature-stories/detail/73rd-world-health-assembly-decisions> (Date of access September, 01, 2021)

9. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [Electronic resource]. - URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Date of access, October, 10, 2021)

10. World Health Organization. Regional Office for Europe. [Electronic resource]. - URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/news/news/2017/07/collaboration-among-immunization-programmes-aims-to-bring-europe-closer-to-stopping-hpv> (Date of access October, 10, 2021)

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

М.С. Саввина, Т.Е. Бурцева, А.А. Мунхалов

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.25

УДК 616-053.2(571.56)

Представлен обзор литературы по исследованиям микрофлоры кишечника у детей. Исследования, проведенные в течение последних лет, доказывают важность влияния микробиома кишечника на здоровье детей. Приведены современные представления о микробиоме кишечника. Дана краткая характеристика состава микрофлоры кишечника и его воздействие на здоровье ребенка.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, микробиом кишечника, микроб.

A review of the literature on studies of the intestinal microflora in children is presented. The research for recent years has demonstrated the importance of the impact of the gut microbiome on children's health. The current understanding of the intestinal microbiome is introduced. A brief description of the composition of the intestinal microflora and its impact on the health of the child is given.

Keywords: microflora intestine, microbiome intestine, microbe.

Введение. В настоящее время во всем мире подробно изучают микробиоту кишечника, так как доказано значительное влияние состояния микрофлоры кишечника на здоровье детей, в частности возникновение различных патологических состояний при его нарушении – дисбиозе.

В данном обзоре приведены результаты российских и зарубежных исследований о состоянии микробиома кишечника у детей раннего возраста.

Современные представления о микробиоте кишечника появились несколько лет назад в связи с появле-

нием молекулярно-генетических методов исследования, которые позволили получить новую информацию о составе интестинальной микробиоты у людей разных возрастов. Большой интерес вызывает формирование микробиоты кишечника у детей, особенно в раннем возрасте. В частности это вызвано изменением представления о микробиоценозе различных биотопов организма и появлением ранее не изученных видов бактерий [3,5,10].

В кишечнике живут около тысячи видов микроорганизмов, 90% из них – анаэробы [1,2,11,24,25,26].

По данным Национального института здоровья США (National Institute of Health, NIH), только 10% клеток, входящих в состав человеческого организма, являются собственными человеческими клетками, а остальные 90% принадлежат бактериям, населяющим различ-

ные биотопы человека [3,4,15,16].

Как известно, кишечник – самый большой «иммунный орган» человека, там находятся 80% иммунокомпетентных клеток. На формирование микробиоты кишечника влияет ряд факторов, такие как срок гестации, способ родоразрешения, вид вскармливания. Неблагоприятные факторы, такие как осложненное течение беременности, нарушение эндоэкологии у матери, изменение сроков гестации, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди, искусственное вскармливание, антибиотикотерапия, также имеют большое влияние, особенно на ранних этапах онтогенеза [2,16,19,28,29].

В результате многих исследований появились данные, свидетельствующие о том, что микробная колонизация быстро расширяется после рождения и состав микробиома особенно сильно варьируется

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, maia_savvina@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. -руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **МУНХАЛОВ Алексей Андреевич** – студент ИЗФир СВФУ им. М.К. Аммосова.

в раннем детском возрасте. Было обнаружено, что микробиом в младенческом возрасте содержит вагинальные, кожные, оральные и фекальные штаммы матери, при этом микробиом кишечника ребенка имел наибольшее сходство с микробиомом кишечника матери к 4-му месяцу жизни [20,21,28,29].

В постнатальном периоде главное влияние на состав микробиоты кишечника оказывает способ вскармливания. Так, в грудном молоке содержится большое количество бактерий, при этом микробиота грудного молока формируется при проникновении микроорганизмов через лимфоидную ткань кишечника (энтерологический путь) либо путем эндоцитоза за счет повышения проницаемости слизистой кишечника во время родов. При грудном вскармливании преобладают бактерии – пробиотики, при искусственном вскармливании – энтеробактерии [2,12-14].

Считается, что грудное вскармливание защищает от развития многих заболеваний, в том числе ожирения, сахарного диабета, а также аутоиммунных заболеваний, таких как астма и аллергия. По мнению ряда авторов, механизм, посредством которого грудное молоко определяет предрасположенность ребенка к таким заболеваниям, может быть определен долгосрочным влиянием на микробиоту кишечника [6-8,22,24]. В частности, как единственный источник питания в первые 4-6 месяцев жизни состав грудного молока или смеси определяет доступность питательных веществ для кишечной микробиоты у младенца и может оказывать селективное влияние. Ключевым отличием грудного молока от искусственных смесей является наличие пребиотиков, олигосахаридов и антигенов, влияющих на бактериальную колонизацию. Грудное молоко содержит бифидобактерии, стрептококки, лактобактерии, которые непосредственно составляют микробиом кишечника ребенка. Однако существует большая изменчивость состава грудного молока в зависимости от состояния здоровья матери [27]. Состав грудного молока динамичен, меняется с течением времени, также может зависеть от пола ребенка или во время болезни. Предстоит определить, отвечает ли «основная» группа компонентов грудного молока за защитную функцию. Для недоношенных детей кормление грудным молоком смягчает некоторые негативные послед-

ствия, влияющие на формирование микробиома кишечника [26,27].

Исследования микробиоты детей раннего возраста были сосредоточены на количестве и разнообразии специфической бактериальной флоры. В одном из исследований было обнаружено, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, имеется большое количество бифидобактерий, а микробиом детей, питающихся смесью, был более разнообразным [9,12,13]. Другое исследование показало, что при естественном вскармливании в микробиоме кишечника у ребенка повышается количество актинобактерий и снижается количество протеобактерий, по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании [14]. В проспективном исследовании дети с избыточным весом в возрасте 7 лет имели более низкое содержание бифидобактерий и более высокую колонизацию золотистого стафилококка в младенчестве, по сравнению с детьми с нормальным весом. Данным исследованием доказано, что полученные из грудного молока иммуноглобулины стимулируют иммунную функцию кишечника и состав кишечного микробиома, что дает дополнительные доказательства механизмам, связывающим грудное вскармливание с иммунозащитой. Также обнаружено, что в популяции, подверженной риску недоедания (недостаточному потреблению необходимых микроэлементов), более низкие уровни сиалилированных олигосахаридов в грудном молоке связаны с замедлением роста детей раннего возраста, а включение их в рацион лабораторных животных вызвало повышение массы тела. Это подтверждает ассоциацию роста и массы тела и микробиома кишечника [10,11].

По мнению многих авторов, требуется ряд дополнительных исследований, но уже полученные данные подчеркивают период раннего детства как критический период, когда микробный дисбиоз может привести к избыточному весу в дальнейшей жизни. Компоненты грудного молока формируют микробиом кишечника ребенка и могут обеспечить пожизненную защиту от ожирения и других метаболических заболеваний [16].

Недавние исследования показывают, что микробный перенос от матери к плоду уже происходит в утробе матери. Микробы были обнаружены в плаценте, амниотической жидкости,

мембране клеток плода, пуповинной крови и меконии [17].

Грудное вскармливание обеспечивает новорожденного собственной микробиотой, а также пребиотическими, иммунологическими и другими формирующими микробиоту соединениями, которые косвенно могут изменить состав колонизации у новорожденного. Поэтому разнообразный состав грудного молока можно рассматривать как селективный биофактор для достижения разнообразия микробиоты кишечника и, следовательно, как определяющий фактор состояния здоровья [21].

Рядом исследований доказано, что грудное молоко содержит 102-104 жизнеспособных бактерии на миллилитр, таким образом, может непосредственно влиять на установление неонатальной микробиоты [22]. Лактобациллы, стафилококки, энтерококки и бифидобактерии переносятся через грудное молоко [21]. Микробиота грудного молока также развивается в течение всего периода грудного вскармливания. Так, микробиота молозива имеет более высокое разнообразие, чем позднее грудное молоко [15]. В молозиве содержится большое количество стафилококков, молочнокислых бактерий и стрептококков [21]. Через месяц после рождения ребенка численность стафилококков резко снижается, в то время как молочнокислые бактерии по-прежнему многочисленны. Олигосахариды грудного молока являются структурно сложными сахарами, уникальными по составу. Они неперевариваемые, не обеспечивают энергией, а служат пребиотиками, которые являются субстратами для процессов ферментации кишечных микробов, индуцируя их рост и активность полезных бактерий [22]. Состав олигосахаридов грудного молока регулируется генетическим статусом секретора фукозилтрансферазы-2 и другими факторами, включая стадию лактации, здоровье матери и этническую принадлежность [4]. Кроме того, олигосахариды благоприятствуют росту бифидобактерий [4,22,23]. Созревание микробиоты грудного молока происходит параллельно с эволюцией микробиоты кишечника новорожденного [7].

Транслокация микробов, микробных нуклеиновых кислот и бактериальных липополисахаридов из кишечника в кровотоки происходит регулярно [26]. По данным нескольких авторов, происхождение бактерий в грудном молоке ещё обсуждается.

Некоторые исследователи предполагают, что бактерии грудного молока происходят из материнской кожи, так как некоторые бактерии, которые содержатся в грудном молоке, присутствуют на взрослой коже [18,20]. Тем не менее большинство исследований предполагают, что транслокация материнских кишечных бактерий в молочную железу является основным путем. Дендритные клетки и макрофаги могут захватить живые комменсальные бактерии из просвета кишечника и перенести в брыжеечные лимфоузлы. Оттуда бактерии могут циркулировать в другие органы, в том числе в молочные железы [23]. Также способ родоразрешения может влиять на перенос бактерий в молочные железы. Этими же исследованиями доказано, что при кесаревом сечении микробиота грудного молока наиболее разнообразна, но содержит меньшее количество бифидобактерий [18,23].

Грудное молоко для развития микробиоты кишечника ребенка очень важно и является главным инструментом для развития иммунной системы.

Таким образом, обзор исследований, проведенных по данной тематике, показывает, что существуют значительные доказательства связи состава микробиома кишечника ребенка и грудного молока матери. Однако в настоящее время нет масштабных исследований о возможностях воздействия факторов грудного молока в формировании микробиоты кишечника ребенка. В дальнейшем наряду с определением динамики микробиома с течением времени существует необходимость в рандомизированных интервенционных исследованиях, в которых изучались бы способы регулирования формирования микробиоты детей раннего возраста и возможного последующего программирования иммунного ответа.

Литература

1. Баранов А.А. Профилактическая педиатрия – новые вызовы / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т.11, №2. – С. 7-10.

Baranov A.A. Preventive pediatrics – new challenges / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Albitsky V.Y. // Issues of modern

pediatrics. – 2012. – Vol.11, No. 2. – P. 7-10.

2. Кафарская Л.И. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков / Л.И. Кафарская, М.Л. Шуникова, Б.А. Ефимов // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т.8. – №2. – С. 94-98.

Kafarskaya L.I. Features of microflora formation in young children and ways of its correction with the help of probiotics / Kafarskaya L.I., Shunikova M.L., Efimov B.A. // Pediatric pharmacology. – 2011. – Vol.8. – No. 2. – P. 94-98.

3. Николаева И.В. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста / И.В. Николаева, В.А. Анохин, И.А. Айнутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т.54, №2. – С. 30-33.

Nikolaeva I.V. Intestinal microflora in healthy young children / Nikolaeva I.V., Anokhin V.A., Ainutdinova I.A. // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2009. – Vol.54, No. 2. – P. 30-33.

4. Якушин А.С. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции / А.С. Якушин, С.Е. Украинцев, М.Ю. Денисов // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – №16(6). – С. 487-492.

Yakushin A.S. Intestinal microbiota: formation at an early age, impact on health, methods of correction / Yakushin A.S., Ukraintsev S.E., Denisov M.Yu. // Issues of modern pediatrics. – 2017. – №16(6). – P. 487-492.

5. Ayeche-Muruzabal V. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development // V. Ayeche – Muruzabal, A.H. van Stigt, M. Mank [et al.] – 2018. – 6. – 239 p.

6. Azad M.B. Infant feeding and the developmental origins of chronic disease in the child cohort: role of human milk bioactives and gut microbiota // M.B. Azad. – Breastfeed Med. – 2019. – 14. – 22-24 p.

7. Best N. On the origin of species: factors shaping the establishment of infants gut microbiota / N. Best, M.W. Hornef, P.H. Savelkoul [et al.] // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2015. – 105:240. – 51 p.

8. Bridgman S.L. Fecal shot-chain fatty acid variations by breastfeeding status in infants at 4 months: differences in relative versus absolute concentrations // S.L. Bridgman, M.B. Azad, C.J. Field [et al.] – 2017. – 4:11.

9. Chernikova D.A. Fetal exposures and perinatal influences on the stool microbiota of premature infants / D.A. Chernikova, D.C. Koestler, A.G. Hoen [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – 29: 99-105 p.

10. David L.A. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L.A. David, C.F. Maurice, R.N. Carmody [et al.] // Nature. – 2014. – 505: 559-563 p.

11. Dror D.K. Overview of Nutrients in Human Milk // D.K. Dror, L.H. Allen. – 2018. – №9. – 278-294 p.

12. Forbes J.D. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life // J.D. Forbes, M.B. Azad, L. Vehling [et al.] – JAMA Pediatr. – 2018. – 172 p.

13. Gay M. Worldwide variation in human milk metabolome: Indicators of breast physiology and maternal lifestyle? // M. Gay, P. Koleva, C.

Slupsky [et al.] – Nutrients. – 2018. – № 10. – 1151 p.

14. Gensollen T. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system / T. Gensollen, S.S. Iyer, D.L. Kasper // Science. – 2016. – 352:539 – 44 p.

15. Gomez-Gallego C. Human breast milk NMR metabolomic profile across specific geographical locations and its association with the milk microbiota // Nutrients. – 2018. – 10: 1355 p.

16. Lavin T. Investigating caesarean section birth as a risk factor for childhood overweight / T. Lavin, D.B. Preen // Child. Obes. – 2018. – 14: 131-138 p.

17. Li H. Impact of maternal intrapartum antibiotics on the initial oral microbiome of neonates // H. Li, B. Xiao, Y. Zhang [et al.] – J. Pediatr. Neonatal. – 2019. – № 60. – 654-661 p.

18. Miliku K. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the child study // K. Miliki, B. Robertson, A.K. Sharma [et al.] – Allergy. – 2018. – 73: 2070. – 3 p.

19. Moossavi S. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early-life factors // S. Moossavi, S. Sepehri, B. Robertson [et al.] – J. Cell. Host. Microbe. – 2019. – № 25. – 324-335 p.

20. Ho T.T.B. Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants / T.T.B. Ho, M.W. Groer, B.Kane [et al.] // Microbiome. – 2018. – 6:157 p.

21. Perez-Munoz M.E. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome / M.E. Perez-Munoz, M.-C. Arrieta, A.E. Ramer-Tait, J. Walter // Microbiome. – 2017. – 5: 48 p.

22. Rosenbauer J. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus – a nationwide population-based case-control study in preschool children // Diabetes Metab. Res.Rev. – 2018. – 24:211. – 222 p.

23. Sato Y. Maternal gut microbiota is associated with newborn anthropometrics in a sex-specific manner // Y. Sato, K. Sakurai, H. Tanabe [et al.] – J. Dev. Orig. Health Dis. – 2019. – № 10. – P. 659-666.

24. Sila S. Altered gut microbiota is present in newly diagnosed pediatric patients with inflammatory bowel disease / S. Sila, M. Jelic, I. Trivic [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2020. – № 70. – P. 495-502.

25. Tamburini S. The microbiome in early life: implications for health outcomes / S. Tamburini, N. Shen, H.C. Wu [et al.] // Nat. Med. – 2016. – 22:713 – 22 p.

26. Triantis V. Immunological effects of human milk oligosaccharides / V. Triantis, L. Bode, R.J.J. van Neerven // Front. Pediatr. 2018. – 6: 190 p.

27. Twigger A.-J. Expression of granulysin, perforin and granzymes in human milk over lactation and in the case of maternal infection // A.-J. Twigger, G. Kuffer, D. Geddes [et al.] – Nutrients. – 2018. – № 10. – 1230 p.

28. Unger S. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant / S. Unger, A. Stintzi, P. Shah [et al.] // Pediatr. Res. – 2015. – 77:205 - 213 p.

29. Yatsunenkov T. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenkov, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // Nature. – 2012. – 486. – P. 222-227.

А.А. Яшнов, С.Л. Лобанов, О.Г. Коновалова, М.А. Бурцева,
А.Н. Николаев

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.26

УДК 616.366-089

В обзоре рассматриваются основные методы прогнозирования развития деструктивных форм острого холецистита. Описаны различные способы, основанные на создании математических моделей и программ прогнозирования острого калькулёзного холецистита у экстренных больных. Представлен алгоритм использования указанных способов у пациентов с острым холециститом, а также перспективы дальнейшего поиска эффективных методов прогнозирования деструкции желчного пузыря, приемлемые для использования в широкой клинической практике. В последние годы ведется поиск новых методов, которые позволили бы прогнозировать риск развития деструктивных форм острого холецистита на раннем этапе болезни и определять наиболее рациональную тактику лечения.

Ключевые слова: холелитиаз, острый холецистит, прогнозирование, деструктивные формы, желчнокаменная болезнь, диагностика.

This review discusses the main methods for predicting the development of destructive forms of acute cholecystitis. Various methods based on the creation of mathematical models and programs for predicting acute calculous cholecystitis in emergency patients are described. At the same time, an algorithm for using these methods in patients with acute cholecystitis is presented, as well as prospects for further search for effective methods for predicting the destruction of the gallbladder, acceptable for use in a wide clinical practice. In recent years, new methods have been sought that would allow predicting the risk of developing destructive forms of acute cholecystitis at an early stage of the disease and determining the most rational treatment tactics.

Keywords: cholelithiasis, acute cholecystitis, prognosis, destructive forms, cholelithiasis, diagnosis.

В последние годы во всем мире происходит неуклонный рост пациентов с желчнокаменной болезнью (10-15% во взрослой популяции). Одним из наиболее грозных осложнений желчнокаменной болезни является острый холецистит. Лечение острого холецистита представляет сложную проблему для клиницистов. Это обусловлено в первую очередь высокой заболеваемостью и значительным процентом летальных исходов. По данным американских исследователей, в США холелитиазом страдают 6,3 млн. мужчин и 14,2 млн. женщин в возрасте от 20 до 74 лет [29]. В Италии, по результатам многоцентрализованного исследования, частота камненосительства в желчевыводящих путях достигает 9,5% у мужчин и 18,8% у женщин [29]. Наряду с этим установлено, что острый холецистит возникает у 10-20% камненосителей как одно из первых проявлений холелитиаза. По данным разных

авторов, летальность при остром холецистите колеблется от 4 до 26% [9, 37, 38]. При этом с увеличением возраста пациентов количество неблагоприятных исходов возрастает. Помимо высокой летальности для острого холецистита характерен значительный процент как дооперационных, так и послеоперационных осложнений. Так, в 5-6% случаев у пациентов развиваются гнойно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде [9, 37, 38]. С увеличением заболеваемости желчнокаменной болезнью происходит неуклонный рост числа холецистэктомий [17, 30, 32, 33]. Последняя считается «золотым стандартом» в оказании помощи больным желчнокаменной болезнью. Вместе с тем по разным причинам (возраст больного, наличие тяжёлой сопутствующей патологии, оснащённость стационара, опыт хирурга и др.), тактика ведения пациентов с холелитиазом заметно варьирует [9, 32, 33]. Хирургическая активность при желчнокаменной болезни в мировой практике достаточно высока, что, по мнению большинства клиницистов, является оправданной мерой. Так, по данным американских исследователей, в США ежегодно выполняется около 400-500 тыс. холецистэктомий в год, а в Германии около 100 тыс. [30, 34, 36].

Вместе с тем при остром холецистите отсутствуют четкие рекомендации, которые позволили бы принять своевременное правильное решение по тактике ведения пациентов. Не-

редко клиницисты прибегают к консервативному лечению и запаздывают с проведением операции. В некоторых случаях, наоборот, имеют место недооценка противопоказаний, особенно у соматически ослабленных пациентов, и необоснованная хирургическая активность. Наряду с этим нет единого мнения о сроках выполнения оперативного вмешательства [15]. Данный факт обусловлен тем, что отсутствуют достаточно достоверные методы прогнозирования деструктивных форм острого холецистита, которые бы с высокой чувствительностью и специфичностью оценивали риск развития деструктивных изменений в желчевыводящих путях [9, 17, 33, 38, 37].

В настоящее время основными методами диагностики острого холецистита являются: ультразвуковое исследование, компьютерная и магниторезонансная томографии. U.J. Kiewet и соавт. [26] представлены результаты метаанализа, в котором характеризуются чувствительность и специфичность прогностической значимости разных методов. По данным метаанализа, УЗИ органов брюшной полости обладает чувствительностью от 50 до 100%, а специфичностью от 33 до 100% в диагностике и прогнозировании деструктивных форм острого холецистита. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [22, 26, 39]. Установлено, что традиционные методы обследования больных с острым холециститом обладают чувствительностью от 26 до 100%, спец-

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»: **ЯШНОВ Алексей Александрович** – к.м.н., ассистент кафедры, alexyashnov@mail.ru, orcid.org/0000-0001-6881-4455, **ЛОБАНОВ Сергей Леонидович** – д.м.н. проф., зав. кафедрой, orcid.org/0000-0003-1665-3754, **КОНОВАЛОВА Ольга Геннадьевна** – к.м.н., доцент, orcid.org/0000-0002-5601-9558; **БУРЦЕВА Мария Александровна** - врач-хирург ГУЗ «Городская клиническая больница №1, г. Чита», orcid.org/0000-0003-0497-5086; **НИКОЛАЕВ Алексей Николаевич** – врач-хирург ГАУЗ «Клинический медицинский центр, г. Чита», orcid.org/0000-0001-5463-5405.

ифичностью от 62 до 88,1%. Вместе с тем выявлено, что положительная и отрицательная прогностическая ценность традиционных методов колеблется в диапазоне 35,0-93,7%, при этом глобальная точность варьирует от 70,1 до 79% [18,21, 23-25,27].

Отмечается, что чувствительность компьютерной томографии колеблется от 31 до 95%, а специфичность - от 45 до 100% [1,2,6]. Вместе с тем установлено, что, по данным разных авторов, чувствительность данного метода составляет 85% (95% ДИ 66-95%), специфичность 81% (95% ДИ 69-90%) [26]. Исследование head-to-head указывает, что диагностическая точность МРТ сопоставима с таковой при УЗ методе [1,2,6,26].

Помимо описанных выше методов, для дифференциальной диагностики деструктивных форм острого холецистита используется определение коэффициента поглощения плазмой инфракрасного излучения в диапазоне 1543-1396 см-1. Данное исследование проводится с использованием аппаратно-программной системы «Икар». Выявлено, что при всех формах острого холецистита наблюдается достоверное снижение показателя поглощения излучения в диапазоне 1543-1396 см-1. Так, при показателях коэффициента поглощения $29,7 \pm 1,1\%$ определяют катаральный холецистит, $26,4 \pm 1,6$ - флегмонозный, $21,2 \pm 1,8$ - гангренозный, а при $18,6 \pm 0,5\%$ - гангренозно-перфоративный [11].

Сложной является диагностика деструктивного холецистита у детей. В исследовании Сушко Е.П. описано использование в диагностике острого холецистита у детей определения антител в реакции подавления гемагглютинации с тканью желчного пузыря. Выявлено, что во время постановки реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с антигеном из экстракта ткани воспаленного желчного пузыря (ТВЖП) получен титр антител 1:32. Такое изменение титра антител расценено как реактивный холецистит [10].

Новый этап диагностики заболевания и прогнозирования осложнений характеризуется внедрением различных математических моделей в неразрывной взаимосвязи с накопленными диагностическими знаниями. Предлагаются различные способы, основанные на создании математических моделей и программ прогнозирования острого калькулёзного холецистита у экстренных больных. В частности, предложена программа математического прогнозирования развития деструкции

при остром холецистите, основанная на изучении ряда показателей в периферической крови. При этом использован метод опорных векторов, регрессионный анализ, метод прямого нециклического графа. В качестве критериев взяты: уровень билирубина, АСТ, концентрация лейкоцитов, ряд показателей лейкоцитарной формулы (сегментоядерные лейкоциты, моноциты, лимфоциты), СОЭ, результаты органометрии и гистометрии. Чувствительность данной математической программы составляет 79% [7].

Разработке балльной системы прогнозирования деструктивных процессов в желчном пузыре посвящены многочисленные исследования. В частности, предложено использование таких параметров, как: возраст более 45 лет (1,5 балла); частота сердечных сокращений более 90 в минуту (1 балл); мужской пол (2 балла); лейкоцитоз более 13 тыс. (1,5 балла); толщина стенки более 4,5 мм (1 балл). Высокую вероятность гангренозного холецистита определяли при сумме баллов более 4,5 [20,31]. Мустафин Д.Г. провел исследование, целью которого явился поиск закономерностей изменения в клинических, лабораторных и инструментальных данных с помощью нового математического метода, основанного на моделировании сетевых нейронных субстанций. В данном исследовании в качестве основы использовались такие показатели, как: изменения фактора некроза опухолей, альфа-2-гликопротеина, исследование ферритина в тканях желчного пузыря, микробиология желчи, данные УЗИ и КТ желчного пузыря. В результате исследования установлено, что для разных форм острого холецистита характерны определенные изменения в исследуемых параметрах (утолщение стенки по данным УЗИ, уплотнение стенки по данным КТ, повышение С-реактивного белка и ФНО-альфа) [8].

В работе Кчибекова. Э.А. в качестве диагностического критерия выявления деструктивных форм острого холецистита описан способ, основанный на исследовании уровня ферритина в сыворотке крови и тканях желчного пузыря [13]. Показатель концентрации ферритина в сыворотке крови 0-10 нг/мл и в тканях желчного пузыря 0-0,25 мг/л принимают за 1 балл. Уровень ферритина в сыворотке крови 70 нг/мл соответствует 7 баллам, а в тканях желчного пузыря 0,75 нг/мл – 3 баллам. Далее баллы складывают и при значении 10 баллов предполагают недеструктивный холецистит, а от 10 баллов и выше

- деструктивный.

В исследовании Сибилева В.Н. указывается на эффективность компьютерной инфракрасной спектроскопии крови, которая позволяет подтвердить диагноз острого холецистита и прогнозировать возникновение деструктивных форм [11].

Особенности диагностики и прогнозирования форм острого холецистита по данным УЗИ желчного пузыря представлены в ряде работ. Указывается на полиморфизм УЗ-признаков у больных с острым холециститом. Разнообразная картина связана как с морфологическими изменениями, так и с различной микробной флорой в желчном пузыре. При этом выявлена диагностическая значимость УЗИ при так называемых «стертых» формах, когда отсутствуют изменения со стороны периферической крови. Ведущим УЗ-критерием считаются изменения в структуре стенки желчного пузыря [3]. Также установлено, что для деструктивного холецистита характерны следующие ультразвуковые критерии: симптом «двойного контура», появление гиперэхогенной взвеси, симптом «свисания», наличие перивезикального выпота [4]. Наряду с этим отмечается эффективность определения УЗ-критериев (длина, площадь и объем желчного пузыря) в совокупности с оценкой кровотока (величина максимальной систолической скорости (V max) и индексов сопротивления (RI, PI) в стенке желчного пузыря в диагностике острого холецистита. Установлено, что по мере возрастания гипертензии в желчном пузыре происходит увеличение протяженности и скорости кровотока в венозных сосудах, регистрируемое методом цветового дуплексного сканирования. Вместе с тем повышение частоты УЗ критериев (соотношения длины к его поперечному размеру) и доплерометрических параметров кровотока (максимальной систолической скорости кровотока и систоло-диастолического соотношения доплеровского спектра кровотока) позволяют судить о внутрипузырной гипертензии [28].

В многочисленных работах отмечается, что традиционное применение УЗИ для повышения информативности исследования следует сочетать с другими методами. В качестве дополнительного метода следует применять точечную сдвигово-волновую эластографию (pSWE). Использование данного способа повышает диагностическую точность УЗИ до 96,3%, а специфичность до 95%. Помимо pSWE для увеличе-

ния точности УЗИ возможно применение микрососудистой визуализации (SMI). Данный метод используется для оценки микроциркуляторного русла и скорости кровотока в тканях печени. Установлено, что применение SMI повышает диагностическую точность УЗИ до 85% [4,12,28].

Наряду с этим предложен способ экспресс-диагностики деструктивных изменений желчного пузыря при остром холецистите. За основу взяты следующие четыре критерия: пальпируемый желчный пузырь; температура тела и частота сердечных сокращений; уровень лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в общем анализе крови; слоистость стенки желчного пузыря и выпот вокруг желчного пузыря при ультразвуковом исследовании. Установлено, что при отсутствии перечисленных 4 критериев и наличии лейкоцитоза до 12 тыс. можно заподозрить катаральный холецистит. А при их наличии, включая лейкоцитоз более 12 тыс., значения ЧСС более 80 уд/мин, диагностируют флегмонозный холецистит [5].

Особое значение для хирургов имеет диагностика и прогнозирование клинически малосимптомных форм острого холецистита. Среди работ, посвященных данной проблеме, интерес представляет применение иммунохимических методов. Шихрагимов М.И. для диагностики и прогнозирования латентной формы острого холецистита изучал концентрацию лактоферрина в сыворотке крови и слюне методом иммуноферментного анализа. В результате данного исследования установлено повышение концентрации лактоферрина у больных с латентным течением деструктивного холецистита. Отмечено, что оценка концентрации лактоферрина позволяет прогнозировать деструктивные формы и осложнения острого холецистита [16]. Значимость исследования лактоферрина описана Кчибековым Э.А. [13]. В изобретении последнего оценивается уровень лактоферрина в сыворотке крови у больных с острым холециститом во время обращения в стационар. Для уточнения диагностики предлагается ранжировать полученные концентрации лактоферрина, значение 200 нг/мл принимать за 1 балл, при значении 8-10 баллов прогнозируют катаральный холецистит, а при значении выше 10 баллов – деструктивную форму [14].

Таким образом, можно сделать вывод, что на современном этапе диагностика деструктивных форм острого холецистита не представляет слож-

ностей. Вместе с тем проблема прогнозирования риска развития данного осложнения остается актуальной. Существует необходимость поиска новых методов, которые позволили бы прогнозировать риск развития деструктивных форм острого холецистита на раннем этапе болезни и определять наиболее рациональную тактику лечения.

Литература

1. Абдурахманов А.М. Особенности течения, диагностика и выбор лечения острого холецистита при метаболическом синдроме: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17 / А.М. Абдурахманов. – М., 2011. – 29 с.
2. Artemov A.M. Features of the course, diagnosis and choice of treatment of acute cholecystitis in the metabolic syndrome: abstract. dis. ...candidate of Medical Sciences. Sciences: 14.01.17 / A.M. Abdurakhmanov. - Moscow, 2011. - 29 p.
3. Artemov A.A. Лучевые и эндоскопические исследования в дифференциальной диагностике заболеваний органов гепато-панкреато-дуоденальной зоны: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.13 / А.А. Артемов. – М., 2010. – 24 с.
4. Artemov A.A. Radiation and endoscopic studies in the differential diagnosis of diseases of the hepato-pancreato-duodenal zone: abstract. dis. ...candidate of Medical Sciences. Sciences: 14.01.13 / A.A. Artemov. - Moscow, 2010. - 24 p.
5. Беловолова Е.В. Особенности ультразвуковой диагностики различных форм острого калькулёзного холецистита, микробной контаминации и реакции периферической крови / Е.В. Беловолова // Медицинский вестник Юга России. - 2012. - №3. - С. 19-24.
6. Belovolova E.V. Features of ultrasound diagnostics of various forms of acute calculous cholecystitis, microbial contamination and peripheral blood reactions / E.V., Belovolova // Medical Bulletin of the South of Russia. - 2012. - No. 3. - P. 19-24.
7. Боровский В.В. Роль эхографии в диагностике деструктивного холецистита / В.В. Боровский // Вестник экстренной медицины. - 2010. - 4. - С.60-64.
8. Borovsky V.V. The role of echography in the diagnosis of destructive cholecystitis. / V.V. Borovsky // Bulletin of Emergency Medicine. - 2010. - 4. - P. 60-64.
9. Верзакова О.В. Обоснование ультразвуковых и доплерографических критериев в дифференциальной диагностике различных форм острого холецистита: дис. ... кан. мед. наук: 14.01.13: защищена 19.12.2017 / Верзакова Ольга Владимировна. – Уфа, 2017. – 111с.
10. Verzakova O.V. Substantiation of ultrasound and Dopplerographic criteria in the differential diagnosis of various forms of acute cholecystitis. : dis. ... candidate of Medical Sciences: 14.01.13: defended 19.12.2017 / Verzakova Olga Vladimirovna Dissertation. - Ufa, 2017. - 111p.
11. Иванова И.В. Комплексная лучевая и дифференциальная диагностика при obstructивных заболеваниях желчевыводящих путей и ее влияние на хирургическую тактику: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.19 / И.В. Иванова. - М., 2009. - 24 с.
12. Ivanova I.V. Complex radiation and differential diagnostics in obstructive diseases of the biliary tract and its effect on surgical tactics: abstract.

dis. ...candidate of Medical Sciences. Sciences : 14.00.19 / I.V. Ivanova. - M., 2009. - 24 p.

7. Магруппов Б.А. Математическая модель и программа прогнозирования формы калькулёзного холецистита у экстренных больных / Б.А. Магруппов // Инновации в науке. – 2016 - Т8, №57. – С.28-35.

Magrupov B.A. Mathematical model and program for predicting the form of calculous cholecystitis in emergency patients / B.A. Magrupov // Innovations in science. - 2016 - T8, No.57. – P. 28-35.

8. Мустафин Д.Г. Современные технологии диагностики, прогнозирования вариантов течения острого обтурационного холецистита / Д.Г. Мустафин // Бюлл. Волгоградского научно-го центра ПАМН. - 2006. - №2. – С. 47.

Mustafin D.G. Modern technologies of diagnostics, forecasting of variants of the course of acute obstructive cholecystitis / D.G. Mustafin // Bulletin of the Volgograd Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2006. - No.2. – 47 p.

9. Натрошвили И.Г. Насколько активной должна быть хирургическая тактика у больных острым холециститом (по результатам проспективного многоцентрового исследования) / И.Г. Натрошвили, М.И. Прудков // Вестн.Росс. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2019. – Т. 23, №2. – С.156-167.

Natroshevili I.G., Prudkov M.I. How active should surgical tactics be in patients with acute cholecystitis (according to the results of a prospective multicenter study) / I.G. Natroshevili, M.I. Prudkov // Vestn.Ross. un-ta friendship of peoples. Series: Medicine. – 2019. – Т. 23, No. 2. – P. 156-167.

10. Патент 2011201 РФ, МПК G01N33/53. Способ диагностики холецистита у детей / Е.П. Сушко, Л.И. Жукова; заявитель и патентообладатель Витебский медицинский институт. – № 4732774/14 ; заявл. 28.08.89 ; опубл. 15.04.1994.

Patent 2011201 Russian Federation, IPC G01N33/53. Method for the diagnosis of cholecystitis in children / E. P. Sushko, L. I. Zhukov; applicant and patentee of the Vitebsk medical Institute. - No. 4732774/14 ; application 28.08.89 ; publ. 15.04.1994.

11. Патент 2247379 РФ МПК G01N33/52. Способ дифференциальной диагностики деструктивных изменений при различных формах острого холецистита / В.Н. Сибилев, Е.М. Мохов, А.В. Каргаполов; заявитель и патентообладатель Тверская ГМА. -№ 2003120838 ; заявл. 07.07.03 ; опубл. 27.02.05. Бюл. №6.

Patent 2247379 Russian Federation IPC G01N33/52. Method of differential diagnosis of destructive changes in various forms of acute cholecystitis / V.N. Sibilev, E.M. Mokhov, A.V. Kargaplov; applicant and patent holder Tver State Medical Academy. - No. 2003120838 ; application 07.07.03 ; publ. 27.02.05. Byul. No. 6.

12. Патент 2269299 РФ МПК А61В 8/00. Способ экспресс-диагностики деструктивных изменений желчного пузыря при остром холецистите / А.М. Машкин, С.А. Клиндюк, Р.В. Зиганшин, А.Г. Синяков, А.А. Хойрыш, Е.Ю. Зайцев, Л.А. Тарасенко; заявитель и патентообладатель Машкин Андрей Михайлович. -№ 2269299 ; заявл. 10.02.06 ; опубл. 10.02.10. Бюл. №4.

Patent 2269299 Russian Federation IPC A61B 8/00. Method of express diagnostics of destructive changes of the gallbladder in acute cholecystitis / A.M. Mashkin, S.A. Klindyuk, R.V. Ziganshin, A.G. Sinyakov, A.A. Khoirysh, E.Yu. Zaitsev, L.A. Tarasenko; applicant and patent holder Mashkin Andrey Mikhailovich. - No.

2269299 ; application 10.02.06; publ. 10.02.10. Byul. No. 4.

13. Патент 2407017 РФ МПК G01N33/68. Способ диагностики деструктивных форм острого холецистита / Э.А. Кчибеков, М.В. Рамазанов; заявитель и патентообладатель Астраханская ГМА. - № 2009114533 ; заявл. 16.04.09 ; опубл. 20.12.10. Бюл. №35.

Patent 2407017 Russian Federation IPC G01N33/68. Method of diagnosis of destructive forms of acute cholecystitis / E.A. Kchibekov, M.V. Ramazanov; applicant and patent holder Astrakhan State Medical Academy. - No. 2009114533 ; application No. 16.04.09 ; publ. 20.12.10. Byul. No.35.

14. Патент 2423706 РФ МПК G01N33/53. Способ диагностики острого холецистита / Э.А. Кчибеков, М.В. Рамазанов; заявитель и патентообладатель Астраханская ГМА. - № 2009114533 ; заявл. 10.12.09 ; опубл. 10.07.11. Бюл. №19.

Patent 2423706 Russian Federation IPC G01N33/53. Method of diagnosis of acute cholecystitis / E.A. Kchibekov, M.V. Ramazanov; applicant and patent holder Astrakhan State Medical Academy. - No. 2009114533 ; application No. 10.12.09 ; publ. 10.07.11. Byul. No. 19.

15. Размахнин Е.В. Нестандартные подходы к лечению желчнокаменной болезни: монография / Е.В. Размахнин, С.Л. Лобанов, Б.С. Хышиктуев. - Чита : ПолиграфРесурс, 2017. - 176с.

Razmakhnin E.V. Non-standard approaches to the treatment of cholelithiasis: monograph / E.V. Razmakhnin, S.L. Lobanov, B.S. Khyshiktuiev. - Chita : Polygraph Resource, 2017. - 176 p.

16. Шахрагимов М.И. Лактоферрин в диагностике латентных форм / М.И. Шахрагимов // Авицена. - 2017. - №4(4). - С.3.

Shakhragimov M.I. Lactoferrin in the diagnosis of latent forms / M.I. Shakhragimov // Avicena. - 2017. - №4(4). - 3 p.

17. Ansaloni L., Pisano M., Coccolini F. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis / L. Ansaloni, M. Pisano, F. Coccolini // World J Emerg Surg. - 2016. -11(1). - P.1-23. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-58>

18. Bargellini P., Orlandi R., Paloni C. Evaluation of contrast-enhanced ultrasonography as a method for detecting gallbladder necrosis or rupture in dogs / P. Bargellini, R. Orlandi, C. Paloni // Veterinary Radiology and Ultrasound. - 2016. - №57(6). - P.611-620. <https://doi.org/10.1111/vru.12404>

19. Changphaisarnkul P., Saengruang-Orn S., Boonya-Asadorn T. Diagnosis of acute cholecystitis: sensitivity of sonography, cholescintigraphy and computed tomography / P. Changphaisarnkul, S. Saengruang-Orn, T. Boonya-Asadorn // J Med Assoc Thai. - 2015. - №98(8). - P.812-9.

20. Dollhopf M., Larghi A., Will U. EUS-guided gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis and high surgical risk using an electrocau-

tery-enhanced lumen-apposing metal stent device / M. Dollhopf, A. Larghi, U. Will // Gastrointest Endosc. - 2017. - №86(4). - P.636-43. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.02.027>

21. Gerstenmaier J.F., Hoang K.N., Gibson R.N. Contrast-enhanced ultrasound in gallbladder disease: a pictorial review / J.F. Gerstenmaier, K.N. Hoang, R.N. Gibson // Abdominal Radiology (NY). - 2016. - №41(8). - P.1640-1652. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0729-4>

22. Irani S., Ngamruengphong S., Teoh A. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound Gallbladder Drainage With a Lumen-Apposing Metal Stent Versus Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis / S. Irani, S. Ngamruengphong, A. Teoh // Clinical Gastroenterology and Hepatology - 2017. - №15(5). - P. 738-745. <https://doi.org/10.3410/f.727162673.793551534>

23. Jain A., Mehta N., Secko M. History, Physical Examination, Laboratory Testing, and Emergency Department Ultrasonography for the Diagnosis of Acute Cholecystitis / A. Jain, N. Mehta, M. Secko // Academic Emergency Medicine. - 2017. - №24(3). - P.281-297. <https://doi.org/10.1111/ajem.13132>

24. Kania D. Ultrasound measurement of the gallbladder wall thickness in the assessment of the risk of conversion from elective laparoscopic cholecystectomy to open surgery — Olkusz county experience / D. Kania // Polski przeglad chirurgiczny. - 2016. - №88 (6). - P.334-345. <https://doi.org/10.1515/pjs-2016-0073>

25. Kawai R., Hata J., Manabe N. Increased enhancement of the liver adjacent to the gallbladder seen with contrast ultrasound: comparison between acute cholecystitis and non-cholecystitis / R. Kawai, J. Hata, N. Manabe // BMC Med Imaging. - 2016. - №10. - P.16-21. <https://doi.org/10.1186/s12880-016-0115-2>

26. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis / J.J. Kiewiet, M.M. Leeuwenburgh, S. Bipat, P.M. Bossuyt, J. Stoker, M.A. Boermeester // Radiology. - 2012. - №264. - P.708-20. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111561>

27. Kim D., Iqbal S.I., Ahari H.K. Expanding role of percutaneous cholecystostomy and interventional radiology for the management of acute cholecystitis: An analysis of 144 patients / D. Kim, S.I. Iqbal, H.K. Ahari // Diagnostic and Interventional Imaging. - 2017. - P.12. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.04.006>.

28. Kim J. E., Choi D. S., Bae K. Additional value of shear wave point elastography in the diagnosis of acute cholecystitis / J. E. Kim, D. S. Choi, K. Bae // Eur Radiol. - 2017. - №27 (4). - P.17-26. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4509-x>

29. Kimura Y., Takada T., Strasberg S.M. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis / Y.

Kimura, T. Takada, S.M. Strasberg // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2013. - №20(1). - P.8-23. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0564-0>

30. Loozen C.S., Van Santvoort H.C., Van Duijvendijk P. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial / C.S. Loozen, H.C. Van Santvoort, P. Van Duijvendijk // BMJ. - 2018. - №363. - P.3965. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_115_17

31. Mori Y., Itoi T., Baron T.H. Tokyo Guidelines 2018: management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos) / Y. Mori, T. Itoi, T.H. Baron // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2018. - №25(1). - P.87-95. <https://doi.org/10.1002/jhbp.526>

32. Okamoto K., Suzuki K., Takada T., Strasberg S.M., Asbun H.J., Endo I. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis / K. Okamoto, K. Suzuki, T. Takada, S.M. Strasberg, H.J. Asbun, I. Endo // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2018. - №25(1). - P.55-72. <https://doi.org/10.1002/jhbp.526>

33. Pisano M., Ceresoli M., Cimbanassi S. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population / M. Pisano, M. Ceresoli, S. Cimbanassi // World J Emerg Surg. - 2019. - №14(1). P.1-16. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0224-7>

34. Shigemori D., Aso S., Matsui H. Safety of Laparoscopic Surgery for Benign Diseases during Pregnancy: A Nationwide Retrospective Cohort Study / D. Shigemori, S. Aso, H. Matsui // J Minim Invasive Gynecol. - 2019. - №26(3). - P.501-506. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.06.008>

35. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C. Seymour // JAMA. - 2016. - №315(8). - P.801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>

36. Song G-M., Wei Bian X-TZ. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: early or delayed? Evidence from a systematic review of discordant meta-analyses / G-M. Song, X-TZ. Wei Bian // Medicine (Baltimore). - 2016. №95(23). -P.801-806 <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003835>

37. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones / L.M. Stinton, R.P. Myers, E.A. Shaffer // Gastroenterol Clin N Am. - 2010. - №39(2). -P.157-169. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.003>

38. Strasberg SM. Acute calculous cholecystitis / SM. Strasberg // N Engl J Med. -2008. -№358. -P.2804-2811. <https://doi.org/10.1056/nejmcp0800929>

39. Villar J., Summers S. M., Minchin M. D. The absence of gallstones during ultrasound examination excludes acute cholecystitis / J.Villar, S. M. Summers, M. D. Minchin // J Emerg Med. - 2015. - №49 (4). - P. 475-80. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.04.037>

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

И.Д. Ушницкий, Т.В. Алексеева, К.Г. Пиксайкина-Григорьева,
И.С. Пинелис, А.В. Юркевич

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СУЖЕНИЯ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ С УЧЕТОМ ВЫСОТЫ СВОДА ТВЕРДОГО НЕБА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ ТЯЖЕСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.27

УДК 616.31-003

Проведено комплексное клиническое и биометрическое исследование анатомических деформаций верхней челюсти с учетом врожденных деформаций твердого неба у детей и подростков при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани с целью определения степени сужения зубного ряда.

Полученные результаты способствуют повышению эффективности лечения зубочелюстных деформаций, в частности при анатомических деформациях высоты свода твердого неба, за счет оперативной реализации комплексной терапии с проведением динамического мониторинга на этапах коррекции зубочелюстных аномалий. Разработанный способ позволяет повысить эффективность лечения деформаций зубного ряда и аномалий окклюзии верхней челюсти.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, фенотипические признаки, верхняя челюсть, готическое небо, деформация зубного ряда, лечение, предупреждение.

A comprehensive clinical and biometric study of anatomical deformities of the upper jaw, taking into account congenital deformities of the hard palate in children and adolescents with various degrees of severity of connective tissue dysplasia, was carried out in order to determine the degree of narrowing of the dentition.

The results obtained contribute to an increase in the efficiency of treatment of dentoalveolar deformities, in particular with anatomical deformities of the height of the fornix of the hard palate, due to the prompt implementation of complex therapy with dynamic monitoring at the stages of correction of dentoalveolar anomalies. The developed method makes it possible to increase the efficiency of treatment of deformities of the dentition and anomalies of the occlusion of the upper jaw.

Keywords: connective tissue dysplasia, phenotypic signs, upper jaw, gothic palate, deformation of the dentition, treatment, prevention.

Введение. На сегодняшний день частота выявляемости зубочелюстных аномалий среди школьников определяется как высокий уровень [4, 23, 26]. При этом широкий спектр их патогенеза и этиологических факторов обуславливает определенные трудности в решении проблем их лечения и профилактики [8, 30]. Тем временем аномалии зубочелюстной системы проявляются в виде изолированной патологии, а также мультифакторных, внешнесре-

довых и генетических болезней и синдромов [11, 20, 24]. Это обуславливает особое внимание на дисплазию соединительной ткани (ДСТ), относящуюся к гетерогенной группе патологий, связанных с наследственными факторами, где их фенотипические признаки относятся к данной патологии [1, 2, 10, 21, 25]. При этом общие проявления фенотипических признаков ДСТ связаны с изменениями обменных процессов соединительной ткани, которые способствуют развитию патологических процессов опорно-двигательного аппарата, органов кровообращения и брюшной полости и т.д. [3, 9, 19, 22, 31].

Следует отметить, что основу органов и тканей зубочелюстной системы составляет соединительная ткань, где ее составляющие компоненты обуславливают их полноценное функционирование [6, 7, 12, 27]. При этом местные проявления ДСТ способствуют снижению кариесрезистентности зубов и повышению уровня патологических процессов тканей пародонта, анатомической деформации твердого неба, зубочелюстных аномалий, ви-

сочно-нижнечелюстного сустава и т.д. [5, 13, 14, 28]. Между тем, стоматологические аспекты данной проблемы на сегодняшний день изучены недостаточно, где установлено, что одним из маркеров ДСТ является готическое небо, которое обуславливает характер морфофункциональных изменений в зубочелюстной системе [15-18, 29]. Вышеизложенное показывает, что исследование, направленные на улучшение лечения, предупреждение и реабилитацию местных проявлений ДСТ у детей и подростков, имеют теоретическую, научную и практическую значимость в стоматологии.

Цель исследования: на основании краниометрических и клинических исследований определить степень выраженности сужений верхней челюсти с учетом деформаций твердого неба у детей и подростков при различных степенях ДСТ.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной цели исследовательской работы нами проводилось клинико-лабораторное исследование 956 детей и подростков в возрасте 12-15 лет с врожденными

УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru; **АЛЕКСЕЕВА Татьяна Васильевна** – зав. отделением ГАУ РС (Я) «Якутский специализированный стоматологический центр», tanina2708@gmail.com; **ПИКСАЙКИНА-ГРИГОРЬЕВА Ксения Геннадьевна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, ksupixar@gmail.com; **ПИНЕЛИС Иосиф Семенович** – д.м.н., проф. Читинской ГМА, pinelis1@mail.ru; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., проф., зав. ортопедической стоматологией ДВГМУ МЗ РФ, г. Хабаровск, dokdent@mail.ru.

нарушениями дифференцировки соединительной ткани. Обследование проводилось в городском округе «Город Якутск» (МОБУ СОШ №5 им. Н.О. Кривошапкина, МОБУ НПСОШ №2, МОБУ СОШ №35, МОБУ «Якутский городской лицей», МОБУ «Якутская городская гимназия имени А.Г. и Н.К. Чиряевых», МОБУ СОШ №26, Гимназия №8 ГО Якутск, МОБУ СОШ №9 им. М.И. Кершенгольца), в г. Покровск (МОБУ СОШ №1 и №2) и селах Мохсоголлох, Тэхтюр, Октемцы, Чапаево, Немоюнцы, Кыл-Бастах, Ой и Улахан-Ан Хангаласского улуса (района) Республики Саха (Якутия).

Выраженность тяжести ДСТ интерпретировали с использованием способа Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашева (1985). Выявление степени тяжести ДСТ у обследованных детей и подростков вычисляли по сумме баллов: в легкой степени сумма баллов не превышает 12, средней – 23 и тяжелой – 24 и более балла. При этом глубину свода твердого неба при его деформациях определяли посредством известного устройства для измерения высоты свода твердого неба [15].

Проводилось биометрическое исследование высоты свода твердого неба с разными степенями выраженности ДСТ: у 629 детей в условиях стоматологического приема и у 327 – на моделях челюстей по методу И.Д. Ушницкого, Е.Ю. Никифоровой, А.М. Аммосовой [16]. Гипсовые оттиски челюстей получали на стоматологическом приеме, далее проводили биометрические измерения на базе кафедры терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» и ГАУ РС (Я) «Якутский специализированный стоматологический центр». Морфометрические исследования анатомических дефор-

маций твердого неба при ДСТ проводили с использованием специального устройства для измерения высоты свода твердого неба [15], зубного ряда верхней челюсти - на диагностических моделях с использованием специального штангенциркуля, имеющего неподвижную и подвижную губки для измерения внешних размеров в виде усеченной пластины, которые предназначены для фиксации съемных внутриротных накладок для неподвижного и подвижного измерительных губок (патент №205333 от 09.07.2021). Для получения объективных данных использовали стандартный способ Пона-Линдера-Харта с определением ширины зубных рядов у детей и подростков, где определяли наличие взаимосвязи между полученными суммарными значениями мезиодистальных размеров резцов и шириной зубного ряда в области первых премоляров и моляров. Далее осуществляли интерпретацию полученных данных сужения верхней челюсти в зависимости от показателей высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести ДСТ.

Проведение исследований осуществлялось регламентирующими документами, основанными на базовых документах России по организации проведения научных исследований.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ «SPSS» версия 22, лицензия «IBM SPSS 22», корреляционного анализа по Пирсону (r) и факторного анализа по методу Varimax.

Результаты и обсуждение. Полученные данные определяют наличие некоторых особенностей. Так, проведенными биометрическими исследованиями установлена вариабельность морфологических деформаций верхней челюсти в виде ее сужения в зависимости от высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести ДСТ у обследованных возрастных

групп детей. По частоте ее различных степеней тяжести преобладала средняя степень (55,12±1,05%), затем идет легкая степень – 32,05±1,59% и самые минимальные показатели были выявлены при тяжелой степени тяжести – 12,83±2,04%.

Измерение высоты свода твердого неба проводилось с помощью разработанного нами устройства [15] по последовательным технологическим этапам. В случае использования гипсовых диагностических моделей производили измерение высоты свода твердого неба при помощи разработанного устройства. Для этого между вторыми премолярами и первыми молярами верхней челюсти накладывали опорную контрольную планку для создания горизонтальной исходной точки и продвигали измерительную линейку до упора (до самой глубокой (высокой) точки свода твердого неба).

Анализ полученных результатов указывает на наличие некоторых особенностей сужения верхней челюсти в зависимости от степени тяжести ДСТ с учетом глубины изменения свода твердого неба (таблица). Так, при выраженности глубины готического неба у обследованных школьников с ДСТ легкой степени показатели вариабельности сужения зубного ряда верхней челюсти по измерительным точкам между премолярами составляют 15,38±0,08 мм и молярами – 17,69±0,07 мм, тогда как средние значения соответственно характеризовали сужение верхней челюсти в пределах -2,57±0,13 и -2,16±0,13 мм. Тем временем при ДСТ средней степени тяжести динамические изменения изучаемых параметров становятся более выраженными, где показатели расстояний между премолярами и молярами находились на уровне цифровых значений 15,73 и 20,13 мм. При этом среднестатистические значения составляли -2,90 и -2,57 мм, которые при сравнении с

Зависимость сужения верхней челюсти от степени тяжести дисплазии соединительной ткани (мм)

Показатели сужения верхней челюсти	Легкая степень (глубина высоты свода твердого неба до 18,0±0,02 мм)		Средняя степень (глубина высоты свода твердого неба от 19,0±0,04 до 27,0±0,3 мм)		Тяжелая степень (глубина высоты свода твердого неба от 28,0 ±0,03 до 32,0± 0,02 мм)	
	расстояние между премолярами	расстояние между молярами	расстояние между премолярами	расстояние между молярами	расстояние между премолярами	расстояние между молярами
Минимальные значения	-9,87±0,46	-10±0,47	-12,2±0,36	-14±0,18	-9,5±0,59	-17,12±0,74
Максимальные значения	+5,51±0,38	+7,69±0,40	+3,53±0,11	+6,13±0,15	-5,24±0,53	-3,37±0,82
Средние значения	-2,57±0,13	-2,16±0,15	-2,90±0,17*	-2,57±0,24*	-6,69±0,47**	-6,58±0,43**

Примечание. Статистическая значимость различий сужения верхней челюсти при ДСТ: * - легкой и средней степени и тяжести; ** - средней и тяжелой степени тяжести.

легкой степени имеют статистически значимые различия ($p < 0,05$). При ДСТ тяжелой степени у детей определяются выраженные изменения высоты свода твердого неба, которые сопровождаются значительными деформациями зубного ряда верхней челюсти. Так, показатели зубной дуги верхней челюсти между измерительными точками по премолярам и молярам имеют минимальное значение $14,74 \pm 0,07$ и максимальное $-20,49 \pm 0,11$, среднее их значение составляет $-6,69 \pm 0,47$ и $-6,58 \pm 0,43$ мм соответственно, которые также имеют статистически значимые различия по сравнению с данными средней степени тяжести ($p < 0,05$).

Полученные данные результатов биометрических измерений определяют сужение верхней челюсти с учетом высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести ДСТ у детей и подростков. Кроме того, применение разработанного способа при выявлении местных (органов и тканей полости рта) проявлений ДСТ способствует более оперативному принятию комплексных лечебно-профилактических действий по восстановлению сужений и зубочелюстных аномалий и деформаций верхней челюсти без проведения сложных клинико-диагностических мероприятий.

Корреляционный анализ по Пирсону выявил наличие взаимосвязи между готическим небом и нарушением прикуса ($r = 0,81$), изменениями положения зубов и деформацией зубных рядов ($r = 0,59$). Кроме того, наличие взаимосвязи готического неба с сужением верхней челюсти при ДСТ у детей и подростков подтверждается результатами факторного анализа по методу «Varimax».

Заключение. Впервые полученные результаты измерения сужения верхней челюсти в зависимости от глубины (высоты) свода твердого неба у школьников с различной степенью выраженности ДСТ составляют основу своевременного планирования и организации комплексной стоматологической помощи, направленной на совершенствование диагностики, лечения и профилактики морфологических деформаций верхней челюсти при данной патологии с привлечением специалистов различных профилей.

Литература

1. Айрапетян Л.А. Ассоциация полиморфизмов генов фолатного цикла с некоторыми признаками дисморфогенеза при дисплазии соединительной ткани / Л.А. Айрапетян // Вест-

ник молодого ученого. – 2018. – №4. – С. 27-30.

Ayrapetyan L. A. Association of folate cycle gene polymorphisms with some signs of dysmorphogenesis in connective tissue dysplasia / L.A. Ayrapetyan // Bulletin of a young scientist. – 2018. – №4. – P. 27-30.

2. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Арсентьев. – СПб., 2018. – 42 с.

Arsentiev V. G. Dysplasia of connective tissue as the constitutional basis for multi-organ disorders in children: thesis doctor of medical sciences / V. G. Arsentiev. - St. Petersburg, 2018. – 42 p.

3. Активность мышц у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава: роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М.С. Блинов, И.И. Бородулина, Г.А. Гребнев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т.1, №1. – С.108-111.

Muscle activity in patients with temporomandibular dysfunction: the role of undifferentiated connective tissue dysplasia / M.S. Blinov, I.I. Borodulina, G.A. Grebnev [et al.] // Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2019. – Vol.1, № 1. – P. 108-111.

4. Биометрические особенности зубочелюстной системы у детей с дисплазией соединительной ткани / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.М. Аммосова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». – Якутск, 2016. – С.231-236.

Biometric features of the denture system in children with connective tissue dysplasia / Nikiforov E. Yu., Ushnitsky I. D., Ammosova A. M. [et al.] // Current problems and prospects for the dentistry development in the North: a collection of articles of regional scientific and practical conference dedicated to the 20th anniversary of the dental department of «M.K.Ammosov North-Eastern federal university». – Yakutsk, 2016. – P. 231-236.

5. Биометрическая характеристика изменений твердого неба у детей с дисплазией соединительной ткани / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2016. – №4. – С.29-31

Biometric characteristic of hard palate changes in children with connective tissue dysplasia / Ushnitsky I.D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A. M. [et al.] // Endodontia Today. – 2016. – № 4 – P. 29-31.

6. Возможности лечения дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (литературный обзор) / В.А. Кучеров, Ю.А. Кравцов, М.В. Яворская [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №2. – С.20-25.

Possibilities of treating connective tissue dysplasia in children and adolescents (literary review) / V.A. Kucherov, Yu.A. Kravtsov, M. V. Yavorskaya [et al.] // Ural Medical Journal. – 2019. – №2. – P. 20-25.

7. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.А. Луценко, Н.С. Черкасов, О.В. Давыдова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – Т.71, №3. – С. 58-61.

Clinical-instrumental assessment of undifferentiated connective tissue dysplasia forms and syn-

dromes / Yu. A. Lutsenko, N. S. Cherkasov, O. V. Davydova [et al.] // Bulletin of Volgograd State Medical University. – 2019. – Vol.71, № 3. – P.58-61.

8. Клинико-эпидемиологическая характеристика стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии Арктического региона, современные тенденции и перспективы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Материалы I Арктического стоматологического форума. – Архангельск, 2015. – С.102-104.

Clinical and epidemiological characteristic of dental diseases in children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia) / Ushnitsky I.D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M. [et al.] // Current problems of dentistry of the Arctic region, modern trends and prospects for diagnosis, treatment and prevention of dental diseases. Proceedings of the 1st Arctic Dental Forum. – Arkhangelsk, 2015. – P.102-104.

9. Краснова Е.Е. Основные направления лечения детей с билиарными дисфункциями, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, О.П. Шлыкова // Лечащий врач. – 2019. – Т.19, №9. – С.40-43.

Krasnova E.E., Chemodanov V.V., Shlykova O.P. Main treatment areas for children with biliary dysfunctions associated with connective tissue dysplasia // Treating physician. – 2019. – Vol.19, №9. – P. 40-43.

10. Никифорова Е.Ю. Характеристика патологических процессов органов и тканей полости рта у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях Севера / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, К.В. Соколова // Материалы XX Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии». – Омск, 2014. – С.205-206.

Nikiforova E.Yu., Ushnitsky I.D., Sokolova K.V. Characteristic of the pathological processes of oral organs and tissues in children with connective tissue dysplasia living in the North // Materials of the XX International Scientific and Practical Conference «Topical Issues of Dentistry». – Omsk, 2014. – P.205-206.

11. Никифорова Е.Ю. Основные стоматологические заболевания и фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, проявляющиеся в зубочелюстной системе у детей, проживающих в условиях высоких широт / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.М. Аммосова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 95-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2015. – С.236-241.

Nikiforova E. Yu. Basic dental diseases and phenotypic signs of connective tissue dysplasia, manifested in the dentition system in children living in high latitudes / E. Yu. Nikiforova, I. D. Ushnitsky, A. M. Ammosova [et al.] // Current problems and prospects for the dentistry development in the North: a collection of articles from regional scientific-practical conference. – Yakutsk, 2015. – P. 236-241.

12. Особенности биофизических свойств и состава ротовой жидкости у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях высоких широт / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.М. Аммосова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – Т.56, №4. – С.41-43.

Features of biophysical properties and oral fluid composition in children with connective tissue dysplasia living in high latitudes / Nikiforov E. Yu., Ushnitsky I. D., Ammosova A. M. [et al.] // Yakutsk medical journal. – 2016. – Vol.56, № 4. – P. 41-43.

13. Особенности изменений высоты свода твердого неба у детей с дисплазией соединительной ткани / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.М. Аммосова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Медицинского института СВФУ имени М.К. Аммосова. – Якутск, 2017. – С. 126-129.

E.Yu. Nikiforova. Features of changes in the height of the hard palate vault in children with connective tissue dysplasia / Nikiforov E. Yu., Ushnitsky I. D., Ammosova A. M. [et al.] // Current problems and prospects for the dentistry development in the North: a collection of articles of regional scientific and practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of M. K. Ammosov North-Eastern federal university. – Yakutsk, 2017. – P.126-129.

14. Особенности созревания минерального компонента эмали ретинированных зубов при дисплазии соединительной ткани / В.П. Конев, В.Д. Вагнер, А.С. Коршунов [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – №3. – С.102-103.

Features of maturation of the mineral component of retined tooth enamel in connective tissue dysplasia / V.P. Konev, V. D. Wagner, A. S. Korshunov [et al.] // Institute of Dentistry. – 2019. – №3. – P. 102-103.

15. Пат.177476 Российская Федерация. Устройство для измерения высоты свода твердого неба / И.Д. Ушницкий, Е. Ю. Никифорова, А. М. Аммосова; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» заявл. 21.07.2017; опубл. 26.02.2018 Бюл. №6.

Patent 177476 of the Russian Federation. Device for measuring the height of hard palate vault / Ushnitsky I. D., Nikiforova E. Yu., Ammosova A. M.; the applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov» applied 21.07.2017; published 26.02.2018 Bulletin №6.

16. Пат. 2672369 Российская Федерация. Способ определения высоты свода твердого неба у детей с дисплазией соединительной ткани / Ушницкий И. Д., Никифорова Е. Ю., Аммосова А. М.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» заявл. 21.07.2017; опубл. 14.11.2018 Бюл. № 32.

Patent 2672369 of the Russian Federation. Method for determining the height of the hard palate vault in children with connective tissue dysplasia / Ushnitsky I. D., Nikiforova E. Yu., Ammosova A.M.; the applicant and patent holder of the «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov» applied 21.07.2017; published 14.11.2018 Bulletin № 32.

17. Роль оротата магния в лечении аритмического синдрома на фоне дисплазий соединительной ткани / Е.Н. Логинова, Ю.В. Москвина, Г.И. Нецаева [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – №12. – С.50-53.

The role of magnesium orotate in the treatment of arrhythmic syndrome with connective tissue dysplasia / E. N. Loginov, Yu. V. Moskvina, G. I. Nechaev [et al.] // Treating doctor. – 2018. – №12. – P. 50-53.

18. Совершенствование стоматологической помощи детям и подросткам с дисплазией соединительной ткани, проживающих

в условиях Республики Саха (Якутия) / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.М. Аммосова // Методические рекомендации. – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2019. – 24 с.

Improvement of dental care for children and adolescents with connective tissue dysplasia living in the conditions of the Republic of Sakha (Yakutia) / Nikiforova E. Yu., Ushnitsky I. D., Ammosova A. M. // Methodological recommendations. – Yakutsk: NEFU Publishing House, 2019. – 24 p.

19. Современные аспекты проблемы стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – Т.52, №4. – С.85-91.

Modern aspects of dental diseases in children with connective tissue dysplasia / Ushnitsky I. D., Nikiforova E. Yu., Ammosova A. M. [et al.] // Yakutsk Medical Journal. – 2015. – Vol.52, No. 4. – P.85-91.

20. Стоматологический статус у детей города Якутска с дисплазией соединительной ткани / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, Черемкина А. С. [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей научно-практической конференции, посвященной 30-летию отделения челюстно-лицевой и пластической хирургии республиканской больницы №2. – Якутск, 2013. – С.63-67.

E.Yu. Nikiforova. Dental status in children of the city of Yakutsk with connective tissue dysplasia / Nikiforov E. Yu., Ushnitsky I. D., Cheryomkina A. S. [et al.] // Current problems and prospects for the dentistry development in the North: a collection of articles of scientific and practical conference dedicated to the 30th anniversary of the department of maxillofacial and plastic surgery of the republic hospital No. 2. – Yakutsk, 2013. – P. 63-67.

21. Стоматологический статус детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) / Никифорова Е. Ю., Ушницкий И. Д., Аммосова А. М. // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. – 2015. – Т.12, №2. – С.124-128.

Dental status of children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia) / Nikiforova E. Yu., Ushnitsky I. D., Ammosova A. M. // Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. – 2015. – Vol.12, No. 2. – P. 124 - 128.

22. Трофименко И. Н. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Пульмонология. – 2019. – №5. – С.604-611.

Phenotypic signs of connective tissue dysplasia manifested in the dentate system in school-age children of Yakutia / Nikiforov E. Yu., Ushnitsky I. D., Ammosova A. M. [et al.] // Far Eastern Medical Journal. – 2015. – №3. – P. 62-64.

23. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, проявляющиеся в зубочелюстной системе у детей школьного возраста Якутии / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.М. Аммосова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №3. – С.62-64.

Phenotypic signs of connective tissue dysplasia manifested in the dentate system in school-age children of Yakutia / Nikiforov E. Yu., Ushnitsky I. D., Ammosova A. M. [et al.] // Far Eastern Medical Journal. – 2015. – №3. – P. 62-64.

24. Никифорова Е.Ю. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани и их проявления в полости рта у детей Северо-Востока России / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Уш-

ницкий, А.С. Черемкина [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии Арктического региона, перспективы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. – Архангельск, 2015. – С.104-105.

Nikiforova E. Yu. Phenotypic signs of connective tissue dysplasia and their manifestations in the oral cavity in children of the North-East of Russia / E. Yu. Nikiforova, I. D. Ushnitsky, A. S. Cheremkina [et al.] // Current problems of dentistry of the Arctic region, prospects for the diagnosis, treatment and prevention of dental diseases. – Arkhangelsk, 2015. – P. 104-105.

25. Характеристика фенотипических признаков и стоматологического статуса детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в центральной Якутии / И. Д. Ушницкий, Е. Ю. Никифорова, А. М. Аммосова [и др.] // Материалы I Всероссийского Сибирско-Азиатского стоматологического форума с международным участием. – Улан-Удэ, 2015. – С. 172-176.

Ushnitsky I. D. Characteristic of phenotypic signs and dental status of children with connective tissue dysplasia living in central Yakutia / I. D. Ushnitsky, E. Yu. Nikiforova, A. M. Ammosova [et al.] // Materials of the I Russian Siberian-Asian Dental Forum with international participation. – Ulan-Ude. 2015. – P.172-176.

26. Характеристика фенотипических признаков зубочелюстной системы при дисплазии соединительной ткани у детей школьного возраста Якутии / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.С. Черемкина [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста: сборник научных статей V региональной научно-практической конференции с международным участием по детской стоматологии. – Хабаровск, 2015. – С.216-218

Nikiforova E. Yu. Characteristic of phenotypic features of the dentition system in connective tissue dysplasia in school-age children of Yakutia / E. Yu. Nikiforova, I. D. Ushnitsky, A. S. Cheremkina [et al.] // Topical problems of childhood dentistry: a collection of scientific articles of the V regional scientific and practical conference with international participation in pediatric dentistry. – Khabarovsk, 2015. – P. 216-218

27. Характеристика патологических процессов органов и тканей полости рта у детей школьного возраста Якутии / А. С. Черемкина, И. Д. Ушницкий, Е. Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 95-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2015. – С.269-273.

Cheremkina A. S. Characteristic of the pathological processes of oral organs and tissues in children of school age in Yakutia / A. S. Cheremkina, I. D. Ushnitsky, E. Yu. Nikiforova [et al.] // Current problems and prospects for the development of dentistry in the North: a collection of articles of regional scientific and practical conference dedicated to the 95th anniversary of the dental service of the Republic of Sakha. – Yakutsk, 2015. – P. 269-273.

28. Характеристика биологических факторов риска стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях высоких широт / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: Сборник научных трудов Краевой научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. – Чита, 2017. – С. 139-143.

Ushnitsky I. D. Characteristic of biological risk factors for dental diseases in children with con-

nective tissue dysplasia living in high latitudes / I. D. Ushnitsky, E. Yu. Nikiforova, A. M. Ammosova [et al.] // Current issues of dentistry and maxillofacial surgery: Collection of scientific papers of the Regional Scientific and Practical Conference of Dentists. – Chita, 2017. – P.139-143.

29. Чемоданов В.В. Принципы медицинского сопровождения детей с дисплазией со-

единительной ткани / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова // Лечащий врач. – 2018. – №11. – С.66-69.

Chemodanov V.V. Principles of Medical Support for Children with Connective Tissue Dysplasia / V.V. Chemodanov, E.E. Krasnova // Attending physician. – 2018. – №11. – P. 66-69.

30. Rodney G. Comment on: the multisystem-

ic nature and natural history of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome in children: reply / G. Rodney // Rheumatology. – 2018. – Vol. 57, № 12. – P. 2250–2251.

31. Uttarilli A. Phenotyping and genotyping of skeletal dysplasias: Evolution of a center and a decade of experience in India / A. Uttarilli // Bone. – 2019. – Vol. 120. – P. 204- 211.

Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, Н.А. Лебедева

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ВААРДЕНБУРГА II ТИПА, ОБУСЛОВЛЕННОГО НОНСЕНС-ВАРИАНТОМ ГЕНА *MITF* В КОНТЕКСТЕ ГИПОТЕЗЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО МОЗАИЦИЗМА

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.28

УДК 575.113

Ключевые слова: синдром Ваарденбурга, гетерохромия радужки, *MITF*, эпигенетика, мозаицизм.

Keywords: Waardenburg syndrome, iris heterochromia, *MITF*, epigenetic, mosaicism.

Синдром Ваарденбурга (СВ) представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание. Распространенность СВ оценивается как 1 на 42000 среди европейского населения, а среди людей с врожденным нарушением слуха – 2-5% [5-8, 11]. Известно, что наиболее частыми причинами возникновения СВ являются мутации в генах *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2* [2, 4]. СВ делят на четыре типа в зависимости от фенотипических проявлений: СВ I типа (OMIM 193500); СВ II типа (OMIM 193510); СВ III типа – синдром Ваарденбурга-Клейна (OMIM 148820); СВ IV типа – синдром Ваарденбурга-Шаха (OMIM 277580). Общими фенотипическими проявлениями для всех типов СВ являются потеря слуха, нарушение пигментации кожи, волос и радужной оболочки глаз, снижение остроты зрения, изменения в костях и снижение иммунитета. Известно, что фенотипические проявления СВ крайне вариабельны. Так, при СВ в литературе часто описываются случаи значительных фенотипических различий даже между пораженными членами одной семьи, несущих одну и ту же мутацию [10]. Ранее наблюдаемую при

СВ фенотипическую вариабельность поражения связывали в основном с влиянием генов-модификаторов. Так, при СВ II типа было показано модифицирующее действие гена *LEF-1* на экспрессию гена *MITF* [12]. Однако в 2021 г. R. Happle на основе клинических наблюдений пациентов с асимметричным поражением органов зрения и слуха была высказана гипотеза о возможном эпигенетическом влиянии на фенотипическую вариабельность СВ [3]. Классическим примером роли эпигенетических факторов является импринтинг при некоторых аутосомно-доминантных заболеваниях: синдром Ангельмана («выключена» материнская аллель) и синдром Прадера-Вилли («выключена» отцовская аллель) [9], по отношению к синдрому Ваарденбурга такая гипотеза была высказана впервые.

В Якутии в 2019 г. был описан клинический случай СВ II типа, при котором у пациента наблюдалась гетерохромия радужной оболочки с секторальным участком нормальной пигментации на пораженной радужной оболочке и асимметричной потерей слуха (односторонняя глухота) [1]. Описанный клинический случай с асимметричным поражением органов зрения и слуха (поражена левая сторона) у пациента с СВ II типа больше свидетельствует в пользу гипотезы R. Happle об эпигенетическом мозаицизме при СВ [3], чем в пользу гипотезы о влиянии генов-модификаторов [12]. На наш взгляд, в случае эпигенетического мозаицизма неравномерное поражение сенсорных

органов теоретически более вероятно, чем при эпигенетическом влиянии генов-модификаторов, поскольку в этом случае мы бы наблюдали более равномерное поражение (например, двухстороннее поражение органов зрения и слуха).

Таким образом, несмотря на то, что СВ хорошо изучен, новая гипотеза эпигенетического мозаицизма при СВ требует дальнейшего изучения и свидетельствует о необходимости поиска новых свидетельств эпигенетического контроля при других случаях неравномерной экспрессии генов.

Работа проводилась в НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)» и госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016), а также при поддержке гранта РФФИ 20-015-00328_А.

Литература

1. A rare case of Waardenburg syndrome with unilateral hearing loss caused by non-sense variant c.772C>T (p.Arg259*) in the *MITF* gene in Yakut patient from the Eastern Siberia (Sakha Republic, Russia) / N.A. Barashkov, G.P. Romanov, U.P. Borisova [et al.] // International journal of circumpolar health. 2019; vol. 78, 1630219. DOI: 10.1080/22423982.2019.1630219

2. Genetic and phenotypic heterogeneity in Chinese patients with Waardenburg syndrome type II / S. Yang, P. Dai, X. Liu [et al.] // PLoS One. 2013; Oct 23;8(10):e77149. DOI: 10.1371/journal.pone.0077149

3. Happle R. Can Waardenburg syndrome

ЯНЦ КМП: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8659-0886>, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>; Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна** – к.м.н., lebedeva-lor@mail.ru.

type 2 be explained by epigenetic mosaicism? / R. Happle // *Am J Med Genet.* 2021; 185A:1304–1306. DOI: 10.1002/ajmg.a.62075

4. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review / J. Song, Y. Feng, F.R. Acke [et al.] // *Clin. Genet.* 2016; V. 89. Issue 4. P.416–425. DOI: 10.1111/cge.12631

5. Mutation at the an ophthalmic white locus in Syrian hamsters: haploinsufficiency in the Mitf gene mimics human Waardenburg syndrome type 2 / Hodgkinson C.A., Nakayama A., Li H. [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* 1998; V.7. Issue 4. P.703–708.

6. Nayak C.S., Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome / Nayak C.S., Isaacson G. // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2003; V.112. P.817–820. DOI: 10.1177/000348940311200913

7. Pigmentary disorders in association with congenital deafness / W.B. Reed, V.M. Stone, E. Boder, L. Ziprkowski // *Arch. Dermatol.* 1967; V.95. Issue 2. P.176–186. DOI:10.1001/archderm.1967.01600320032005

8. Read A.P. Waardenburg syndrome / A.P. Read, V.E. Newton // *J. Med. Genet.* 1997; V.34. Issue 8. P.656–665. DOI: 10.1136/jmg.34.8.656

9. The use of molecular cytogenetic and cytogenetic techniques for the diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, O.S. Kurinnaya [et al.] // *Journal of neurology and psychiatry.* 2014; 114(1). 49–53.

10. The clinical and genetic research of

Waardenburg syndrome type I and II in Chinese families / Q. Liu, J. Cheng, Y. Lu [et al.] // *Int. j. Pediatr. Otorinolaryngol.* 2020; Mar; 130:109806. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109806.

11. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: First report of the WS consortium / L.A. Farrer, K.M. Grundfast, J. Amos [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* 1992; V.50. Issue 5. P.902–913.

12. Wnt signaling pathway involvement in genotypic and phenotypic variations in Waardenburg syndrome type 2 with MITF mutations / X.-P. Wang, Y.-L. Liu, L.-Y. Mei [et al.] // *Journal of Human Genetics.* 2018; March. 63:639–646. DOI: org/10.1038/s10038-018-0425-z

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.29

УДК 61:575

О.Н. Иванова, А.Л. Сухомясова, Е.Е. Гуринова,
Р.Н. Иванова, О.А. Голикова, И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева,
М.П. Слободчикова

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА 5 ЛЕТ С SOPH-СИНДРОМОМ

В статье описан клинический пример редкого наследственного заболевания SOPH-синдром у ребенка саха. Описаны наблюдение ребенка с данным заболеванием, особенности диагностики и ведения пациента.

Ключевые слова: SOPH-синдром, низкорослость, пельгеровская аномалия лейкоцитов, атрофия зрительных нервов, дети, Якутия.

The article describes a clinical example of the rare hereditary disease SARS-syndrome in a Sakha child. The observation of the child with this disease, features of diagnosis and management of the patient are described.

Keywords: SOPH syndrome, stunting, Pelger leukocyte anomaly, optic nerve atrophy, children, Yakutia.

Введение. В Республике Саха (Якутия) описано накопление редкой ауто-рецессивной, X-сцепленной рецессивной и ауто-доминантной наследственной патологии у представителей коренного населения – саха [1,2,5]. Под руководством д.м.н. Н.Р. Максимовой описано новое генетическое заболевание у детей Республики Саха (Якутия) – SOPH-синдром. Дети с этим заболеванием рождаются с нормальной массой и ростом, но к 6-7 месяцам отмечались атрофия зрительного нерва, снижение роста и массы,

снижение субпопуляций иммунокомпетентных клеток - формирование иммунодефицита [3,4]. Анализ катамнеза и динамическое наблюдение за пациентами с SOPH-синдромом позволит разработать клинические рекомендации ведения этих пациентов.

Клинический пример. Впервые семья обратилась в декабре 2017 г. в детскую поликлинику ПЦ РБ№1-НЦМ с жалобами на частые респираторно-вирусные инфекции, отставание в физическом развитии, ухудшение зрения, задержку речевого развития.

Из анамнеза жизни. Ребенок 2016 г.р, девочка, саха. От II беременности, протекавшей на фоне истмико-цервикальной недостаточности на фоне угрозы прерывания беременности. Роды в срок, в головном предлежании. Вес при рождении 3460 гр, длина 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок сразу закричал, к груди приложен сразу. Вскармливание грудное до 1 года 6 месяцев. Психомоторное развитие: держит голову с 1 месяца, переворачивается с 4 месяцев, говорит с 13 месяцев, ходит с 16 месяцев. Перенесенные заболевания: ОРВИ, пневмонии, ларинготрахеит, бронхит. Травм не отмечалось.

Из анамнеза заболевания: С года отмечается снижение весо-ростовых показателей, частые ОРВИ, в течение года два раза переболела острой пневмонией.

При осмотре состояние ребенка расценено как средней степени тяжести. Физическое, речевое и психическое развитие отстаёт. Питание пониженное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Катаральных явлений нет. Подкожно-жировая клетчатка выражена слабо. Грудная клетка правильной формы. В лёгких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий безболезненный. Печень, селезёнка не увеличены.

По данным обследования в общем анализе крови от 11.01.2018 г.: Гипохромная анемия. Лимфопения. Лейкопения. Пельгеровская аномалия лейкоцитов.

Биохимический анализ крови от 11.01.2018 г.: снижение содержания фракции глобулинов.

Иммунограмма от 22.01.2018 г.: IgA 0,1 мг/мл (0,21–2,82г/л), IgM 0,49 мг/мл (0,47–2,40 мг/мл), IgG 1,7 мг/мл (4,83–12,26 мг/мл), CD3+81,0% (62–69%),

ИВАНОВА Ольга Николаевна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., главный внештатный генетик РС(Я), зав. медико-генетического центра РБ№1- НЦМ; **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – врач генетик медико-генетического центра РБ№1- НЦМ; **ИВАНОВА Роза Николаевна** – врач генетик медико-генетического центра РБ№1- НЦМ; **ГОЛИКОВА Оксана Афанасьевна** – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ»; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 1 курса МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; в.н.с. ЯНЦ КМП; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

Таблица 1

Динамика данных физического развития ребенка с SOPH-синдромом

Дата	Возраст	Вес ребенка, кг	Долженствующий вес, кг	Рост ребенка, см	Долженствующий рост, см
2018	1 год 10 мес.	9	12	76	86,8
2020	3 года	12	14,85	87,0	97,27
2021	5 лет	15,5	18,48	95,6	109,0

Таблица 2

Динамика иммунограммы ребенка с SOPH-синдромом

Дата	IgA мг/мл	IgM мг/мл	IgG мг/мл	CD3+%	CD4+%	CD8+%	CD4+CD8+%	CD19+%	CD25+%	CD3+HLA-DR+%
11.12.2018	0,1	0,49	1,7	81	46	32	1,43	11,0	7,0	2,0
1.02.2020	0,1	0,52	1,8	86	46	34	1,44	12,0	7,5	2,1
08.02.2021	0,1	0,55	1,85	82	48	36	1,56	13,0	7,7	-

CD4+46,0% (28-76%), CD8+32,0% (4-45%), CD3+CD8+ 1,44% (30-40%), CD19+12,0% (PI 21-28%), CD25+7,0% (PI 7-10%), CD3+HLA-DR+ 2,0%, CD16+CD56+ 6,0%. Заключение: снижение содержания иммуноглобулинов А и G, снижение содержания цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+.

На электрокардиограмме от 12.01.2018 г.: ритм синусовый, выраженная брадиаритмия. ЧСС 112-91 уд./мин. Электрическая ось сердца – нормальное положение. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Нарушение реполяризации желудочков.

УЗИ сердца с цветным доплеровским картированием от 18.02.2020 г.: Открытое овальное окно 0,23-0,26 см. Эктопические крепление хорд митрального клапана с минимальной регургитацией. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Полости сердца не расширены.

На рентгенограмме от 18.01.2018 г.: костный возраст 2-2,5 года.

Ребенок осмотрен офтальмологом (17.01.2018): частичная атрофия зрительных нервов ОИ.

Консультация генетика была 18.02.2018 г. Генеалогический анамнез: отягощенности по моногенной патологии не выявлено, родители фенотипически здоровы.

Фенотип: рост фактический 76 см (долженствующий 86,8 см). Вес фактический в 1 год 10 мес. 9 кг (норма 12 кг). Индекс массы тела 14,587. Походка не изменена. Пропорционального телосложения. Нанизм. Дефицит веса, кожа чистая, бледная, растяжимая. Кожа мягкая по типу cutis laxa, на тыле стопы - гиперпигментированное пятно. Мелкие черты лица, лёгкий экзофтальм, тонкий голос. Ушные раковины на типичном месте. Грудная клетка выбухает слева. Руки и ноги симметрично укорочены, микромелия кистей и стоп. Живот чуть увеличен. Печень и селезёнка без особенностей. Наружные половые органы по женскому типу.

После консультации генетика был назначен ДНК-анализ для уточнения диагноза. Выявлено гомозиготное носительство патологического варианта 5741G>A в гене NBAS, вызывающего SOPH-синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Клинический диагноз. SOPH-синдром: нанизм, пельгеровская аномалия лейкоцитов с первичным иммунодефицитом (Q87.1). Частичная врождённая атрофия зрительного нерва обоих глаз. Малая аномалия сердца. Открытое овальное окно 0,23-0,26 см. Эктопическое крепление хорд митрального клапана с минимальной регургитацией. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка.

Рекомендовано: наблюдение участкового педиатра, кардиолога, аллерголога-иммунолога, наблюдение пробаида и семьи в медико-генетической консультации; элькар 30% по 50 капель 3 раза в день в течение 1 месяца, через 6 месяцев повторить, ликолипид 1мг 1 раз в сутки 10 дней, поливитамины с м/э 1 месяц 3 курса в год; контроль электрокардиограммы 2 раза в год в поликлинике по месту жительства; контроль эхокардиограммы через 2-3 года; питание богатое белком и витаминами; санаторно-курортное лечение, профиль - общеукрепляющие процедуры.

В 2018 г. оформлена инвалидность. В течение последующих 2 лет ребенок чувствовал себя хорошо, респираторно-вирусными инфекциями болела два раза.

Динамика данных физического развития ребенка представлена в табл. 1. В 2020 г. выявлены следующие данные: вес фактический 12 кг (долженствующий 15 кг); рост фактический 90,7 (долженствующий 96,8 см). В 2021 г. вес ребенка 15,5 кг (долженствующий 18,48 кг), рост 95,6 см (долженствующий 109,0).

За период наблюдения 4 лет у девочки отмечались гипохромная анемия, лимфо- и лейкопения по общему анализу крови, пельгеровская аномалия лейкоцитов.

Как показано в табл. 2, у ребенка в динамике отмечаются резкое снижение иммуноглобулинов А и G, снижение содержания цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+.

В данное время девочка чувствует себя хорошо. В 2021 г. получила вакцинацию гриппом, ОРВИ в течение года не болела.

Заключение. Клиническими проявлениями SOPH-синдрома - редкого наследственного заболевания - у наблюдаемого ребенка явились низкорослость, атрофия зрительного нерва, пельгеровская аномалия лейкоцитов. Помимо указанных проявлений, у ребенка выявлен первичный иммунодефицит. Динамическое наблюдение за детьми с редкой наследственной патологией в Республике Саха (Якутия) позволит разработать отдельные клинические рекомендации.

Литература

1. Генетические исследования населения Якутии / Л.И. Вербицкая, А.Н. Григорьева, Т.Ю. Павлова [и др.]. - Якутск, 2014. - 336 с.
Genetic studies of the population of Yakutia / L.I. Verbitskaya, A.N. Grigorieva, T.Y. Pavlov [et al.]. - Yakutsk, 2014. - 336 p.
2. Генетическое тестирование на наследственные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования в Республике Саха (Якутия) / А.Н. Ноговицына, А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2014. - № 2 (46). - С. 40-44.
Genetic testing for Hereditary disease with an autosomal recessive type of inheritance in the

Republic of Sakha (Yakutia) / A.N. Nogovitsyn, A.L. Sukhomazova, N.R. Maksimova [et al.] // Yakut medical journal. 2014. - No. 2 (46). - P. 40-44.

3. Клиническое описание редкого аутосомного-рецессивного синдрома у якутских детей / Е.Е. Гуринова, Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомьясова // Якутский медицинский журнал.-2014.- № 2 (46).- С. 12-14.

Clinical description of a rare autosomal recessive syndrome in Yakut children/ E.E. Gurinova,

N.R. Maksimova, A.L. Sukhomyasova // Yakut Medical Journal.-2014.- № 2 (46).- P. 12-14.

4. Популяционная частота и возраст мутации g5741 → а в гене pbas, являющейся причиной SOPH-синдрома в Республике Саха (Якутия) / Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына, Х.А. Куртанов [и др.] // Генетика. - 2016. - Т. 52, № 10. - С. 1194-1201.

Population frequency and age of mutation g5741 = a in the gene n bass, which is the cause

of SOPH syndrome in the Republic of Sakha (Yakutia) / N.R. Maksimova, A.N. Nogovitsyna, H.A. Kurtanov [et al.] // Genetics. 2016. Vol. 52. No. 10. P. 1194-1201.

5. Пузырев В.П. Наследственные болезни якутов / В.П. Пузырев, Н.Р. Максимова // Генетика. - 2008. - Т.44, №10. - С.1317-1324.

Puzyrev V.P. Hereditary diseases in Yakuts/ V.P. Puzyrev, N.R. Maksimova // Genetics. - 2008. - Vol.44, № 10. - P.1317-1324.

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.30

УДК 616.12-006-007

А.А. Донская, Л.В. Дайбанырова, Л.М. Мярина, К.А. Сивцева

ПЕРВИЧНАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА СЕРДЦА

Описан клинический случай первичной злокачественной фиброзной гистиоцитомы сердца из практики кардиологического отделения Якутской республиканской клинической больницы. Опухоль располагалась в правом желудочке, что редко встречается, в клинической картине преобладали симптомы хронической тромбоэмболии легочной артерии с гипертензией. При эхокардиографии и компьютерной томографии объемное образование было расценено как тромб. При аутопсии и гистологическом исследовании была выявлена злокачественная фиброзная гистиоцитома сердца. Сложность постановки диагноза была связана с неспецифической полиморфной клинической картиной и различной структурой самого новообразования.

Ключевые слова: опухоли сердца, злокачественная фиброзная гистиоцитома, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия, диагностика.

The article presents a clinical case of primary malignant fibrous histiocytoma of the heart from the practice of the cardiology department of the Yakutsk Republican Clinical Hospital. The tumor was located in the right ventricle, which is rare and the clinical picture was dominated by symptoms of chronic pulmonary embolism with hypertension. On echocardiography and computed tomography, the volumetric lesion was regarded as a thrombus. Autopsy and histological examination revealed malignant fibrous histiocytoma of the heart. The complexity of the diagnosis was associated with the nonspecific polymorphic clinical picture and the different structure of the neoplasm itself.

Keywords: cardiac tumors, malignant fibrous histiocytoma, pulmonary thromboembolism, pulmonary hypertension, diagnosis.

Введение. Первичные опухоли сердца наблюдаются очень редко по сравнению со вторичными, из всех вскрытий выявляются примерно в 0,001-0,28% случаев [1]. Причиной редкого развития опухолей сердца считают особенности в метаболизме миокарда, такие как быстрый кровоток внутри сердца и ограниченность лимфатических соединений сердца [2].

Среди первичных опухолей сердца доброкачественные встречаются в три раза чаще, чем злокачественные. Саркомы сердца являются часто встречаемыми злокачественными опухолями, чаще развиваются в возрасте 30-50 лет, в среднем в 40 лет [1,2]. У мужчин встречаются с частотой 65-75%, т.е. чаще чем у женщин [6].

Клиническая картина зависит от локализации и типа опухоли, проявляет-

ся симптомами не только со стороны сердца, но и других систем и органов. Лишь в 3-10% случаев опухоли выявляют по клиническим признакам [3,6]. Чаще всего симптомы могут напоминать признаки обычных сердечных заболеваний: разнообразные боли в грудной клетке, синкопе, аритмии, шумы в сердце, нарушения проводимости, выпот в перикарде или тампонада сердца. Характер симптомов, наблюдаемых при опухолях сердца, наиболее тесно связан с локализацией опухоли [8,9]. Недостаточность кровообращения является наиболее частым проявлением первичных опухолей сердца. Она возникает при большом размере опухоли и обусловлена подвижностью опухоли в камере сердца, вызывая нарушения притока или оттока крови. При поражении опухолью миокарда возможно нарушение его сократительной функции, которая также ведёт к застойной сердечной недостаточности [6].

От обструкции опухолью атриовентрикулярного отверстия у 30% больных наступает внезапная смерть, а у остальных причиной смерти чаще являются прогрессирующая сердечная недостаточность и эмболические осложнения [4,8].

Обнаружение объемного новооб-

разования в полости или слоях сердца и положительные результаты биопсии являются основными диагностическими признаками опухолей сердца [7].

Злокачественная фиброзная гистиоцитома – одна из редких форм сарком сердца, характеризуется внутриполостным ростом, сопровождается обструктивными и конституциональными симптомами, морфологически диагностируется цитологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Самая частая локализация опухоли – это левое предсердие, но опухоль также может расти в правом предсердии и правом желудочке [4,5]. Поскольку большинство злокачественных первичных опухолей сердца имеют крошащуюся внутриполостную поверхность, на неровных поверхностях могут образовываться тромбы. Соответственно, опухольная эмболия легочной артерии, как и обструкция левых отделов сердца, может привести к легочной гипертензии [7,9]. Среди сарком злокачественная фиброзная гистиоцитома выявляется в 11-24% случаев. Метастазирование в другие внутренние органы обнаруживается редко [10].

Основной радикальный метод лечения - хирургическое удаление первичной опухоли [9].

ДОНСКАЯ Ариадна Андреевна – д.м.н., проф. МИ Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, aradon1@yandex.ru; **ДАЙБАНЫРОВА Лилия Владимировна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, врач – кардиолог высшей квалиф. категории; **МЯРИНА Лилия Михайловна** – врач-кардиолог высшей квалиф. категории Якутско республикан. клинич. б-цы; **СИВЦЕВА Кюней Александровна** – врач-патологоанатом ГАУ РС(Я) "РБ№1-НЦМ".

Прогноз при злокачественных новообразованиях сердца неблагоприятный, больные умирают в течение 6-12 мес. после появления первых клинических симптомов [8,10].

Приводим описание клинического случая из практики кардиологического отделения Якутской республиканской клинической больницы (ЯРКБ).

Больной З., 46 лет, житель села, при поступлении предъявлял жалобы на одышку при малейшей физической нагрузке, слабость, потерю сознания.

Из анамнеза известно, что периодически беспокоили сжимающие боли в области сердца, которые самостоятельно купировались. За медицинской помощью не обращался. Позже боли стали появляться чаще, стала беспокоить одышка при физической нагрузке. Обратился в участковую больницу. При аускультации обнаружили шум в сердце, выставили диагноз порок сердца. Для уточнения диагноза был направлен в Якутский республиканский кардиологический диспансер ГАУ РС (Я) «Республиканская больницы №1-Национальный центр медицины», где после обследования выставлен диагноз: хроническая тромбоэмболия легочной артерии. Вторичная легочная гипертензия 1-й степени. ХЛСН 2 А, II ФК NYHA. Тромб правого желудочка. Была отправлена выписка в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ г. Новосибирск. По рекомендации принимал варфарин под контролем МНО, амлодипин 2,5 мг.

В связи с ухудшением состояния в течение 6 мес. в виде нарастания одышки, которая стала появляться при малейшей физической нагрузке, был направлен повторно в Якутский республиканский кардиологический диспансер. Приехав в г. Якутск к родственникам, он пешком поднимался по лестнице на 8-й этаж из-за неисправности лифта и упал в обморок. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи и пациент экстренно был доставлен в кардиологическое отделение ЯРКБ.

При поступлении: общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы чистые, бледные. Сыпи, кровоизлияний нет. Тургор кожи сохранен. Видимые слизистые оболочки чистые, бледные. Носовое дыхание свободное. При аускультации в легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД – 20 в мин., SpO₂ – 94%. Тоны сердца ослаблены, ритм

правильный. Диастолический шум над трикуспидальным клапаном, акцент второго тона над легочной артерией. АД – 100/80 мм рт.ст., ЧСС – 96 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, безболезненна. Стул не нарушен. Мочепуспускание свободное, безболезненное. Моча светлая. Периферических отеков нет.

Лабораторные исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений, в биохимическом анализе крови отмечалось повышение СРБвч – 14,3 мг/л, креатинин – 146 ммоль /л; Д-димер был в пределах нормы – 186 нг/мл, МНО в динамике – от 1,6 до 3,2.

Инструментальные исследования: рентген органов грудной клетки (ОГК) – в легких без очаговых и инфильтративных изменений.

По ЭКГ синусовая тахикардия 109 ударов в мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки хронического легочного сердца. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

ЭХОКГ – аорта 36 мм, не расширена, не изменена. Створки аортального клапана тонкие. Левое предсердие не расширено (28x35 мм), левый желудочек не расширен (КДР – 39 мм, КСР 23 мм), правый желудочек расширен (40 мм), правое предсердие расширено (58x53 мм). Легочной ствол 21 мм. Створки легочного ствола уплотнены с фиброзом, деформированы. Градиент давления 7,3 мм рт.ст. Створки трикуспидального клапана тонкие, регургитация II-III степени. На передней стенке правого желудочка фиксированное гиперэхогенное образование диаметром 52,9x29 мм. Тромб из правого желудочка нисходит до створки клапана, частично прикрывая его. Жидкость в перикарде. ФВ 72% удовлетворительная (рис. 1).

Компьютерная томограмма ОГК и средостения с болюсным введением контрастного вещества показала КТ-признаки тромба в правом желудочке, легочном стволе, частично в левой легочной артерии. Не исключается тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (ТЭМВЛА) (мелкие очаги клиновидной формы, с нечеткими контурами по проекции S1-2 левого легкого и S8 правого легкого). Пристеночные кальцинаты на легочном стволе. КТ-признаки гидроперикарда. Диффузные паренхиматозные изменения печени.

В отделении состояние больного оставалось стабильно тяжелым. Получал лечение: варфарин 5 мг под контролем МНО, амлодипин 2,5 мг, инспра 25 мг, дигоксин 0,125 мг, силденафил 75 мг в сут. В отделении проконсультирован ангиохирургом, выставлен диагноз: тромбоз правого желудочка, легочного ствола, левой легочной артерии, и кардиохирургом – диагноз: ТЭЛА тромбоз легочного ствола, левой легочной артерии, тромб правого желудочка. легочная гипертензия высокой степени. Рекомендовано при стабилизации состояния пациента направить в федеральные центры сердечно-сосудистой хирургии в связи с отсутствием возможности выполнения оперативного лечения в полном объеме в условиях отделения кардиохирургии ГАУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ». Решением консилиума была подготовлена и направлена выписка в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ г. Москва. На основании жалоб, данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований был выставлен клинический диагноз: рецидивирующая ТЭЛА. Тромб правого желудочка. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия тяжелой степени тяжести. Осложнение основного



Рис. 1. ЭХОКГ с наличием образования в правом желудочке

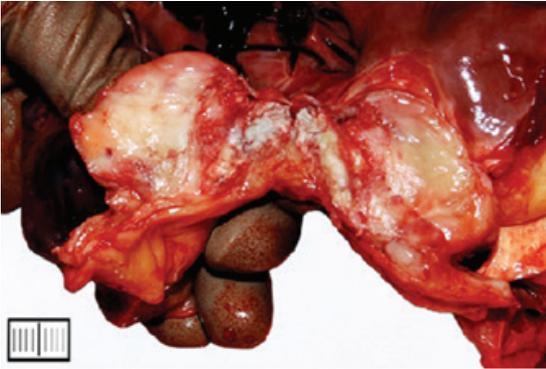


Рис. 2. Злокачественная фиброзная гистиоцитома в правом желудочке

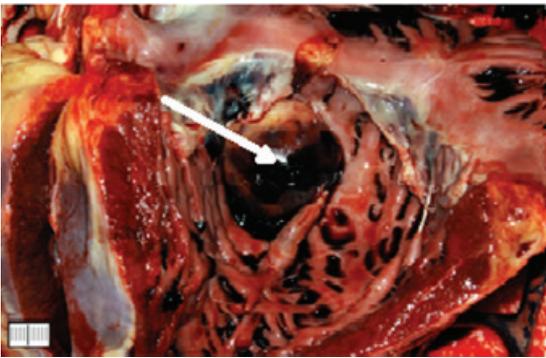


Рис. 3. Тромб на новообразовании

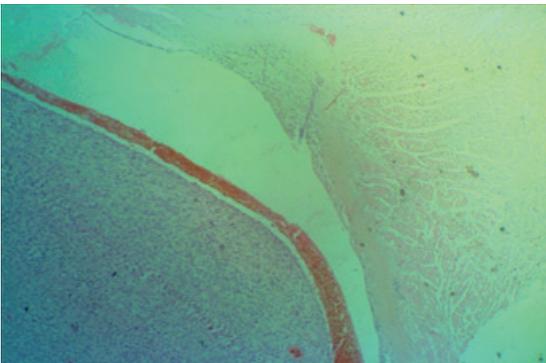


Рис. 4. Злокачественная фиброзная гистиоцитома правого желудочка

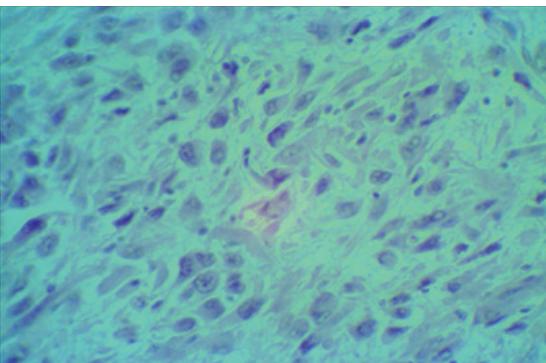


Рис. 5. Прорастание злокачественной фиброзной гистиоцитомы в миокард

заболевания: хроническое легочное сердце. ХСН 2А ФК III NYHA. Инфаркты легких S1-2 слева, S8 справа. Синкопальное состояние. Кардиогенный фиброз печени. Сопутствующие заболевания: хронический бронхит, вне обострения.

В отделении состояние ухудшилось, выросла одышка и был эпизод синкопе, в связи с чем был переведен в палату интенсивной терапии. На фоне прогрессирования сердечной и дыхательной недостаточности пациент скончался.

При аутопсии и при гистологическом исследовании была выявлена злокачественная фиброзная гистиоцитома передней стенки правого желудочка (у выходного отверстия правого желудочка) и проксимального отдела легочной артерии с прорастанием в миокард и задний левый клапан легочной артерии с пристеночным тромбозом (рис. 2-5). Непосредственной причиной смерти явилась ТЭЛА.

Заключение. Опухоли, которые растут в полость сердца, нуждаются в дифференциации между собой и другими объемными образованиями в полости сердца, например с тромбами. В данном клиническом случае были проведены ЭХОКГ и компьютерная томография, где объемное образование было расценено как тромб. При аутопсии и гистологическом исследовании была выявлена злокачественная фиброзная гистиоцитома сердца.

Очевидно, расхождение диагноза было из-за сложности диагностики первичных опухолей сердца, связанных с неспецифической полиморфной клинической картиной и различной структурой самого новообразования.

Описанный клинический случай является примером патологии с редко встречающейся локализацией опухоли сердца. Наличие объем-

ных образований с клиникой тромбоэмболии и выпота в перикарде должно настораживать в плане онкологии с расширенным планом обследования пациента.

Литература

1. Кнышов Г.В. Опухоли сердца, проблемы диагностики и хирургического лечения / Г.В. Кнышов, Р.М. Витовский, В.П. Захарова – К: Киев, 2005. – 254 с.
2. Knyshov G.V. Tumors of the heart, problems of diagnosis and surgical treatment / Knyshov G.V., Vitovsky R.M., Zakharova V.P. – K: Kiev, 2005. – 254 p.
2. Мирончик Е.В. Опухоли сердца. / Е.В. Мирончик, В.М. Пырошкин // Журнал Гродненского гос. медицин. ун-та. - 2017. - № 1 - С. 87-92.
- Mironchik E.V. Tumors of the heart. / Mironchik E.V., Pyroshkin V.M. // Journal of the Grodno State Medical University. - 2017. - № 1 - P. 87-92.
3. Селиваненко В.Т. Первичные опухоли сердца / В.Т. Селиваненко, В.И. Францев, В.А. Локидкин // Грудная хирургия. - 1987. - №5. - С. 5-8.
- Selivanenko VT, Franzev VI, Lokidkin VA Primary heart tumors // Thoracic surgery. -1987. - No. 5 - P. 5-8.
4. Таричко Ю.В. Первичные опухоли сердца / Ю.В. Таричко, И.Ю. Черкасов, В.Е. Безотечество, С.В. Доронин // Вестник РУДН. Серия Медицина. - 2001. - №1. - С. 61-67.
- Tarichko Yu.V. Primary tumors of the heart / Yu. V. Tarichko, I. Yu. Cherkasov, V.E. Bezotchestvo, S.V. Doronin // Bulletin of RUDN University, series Medicine. – 2001- No. 1. - P. 61-67.
5. Чернявский А.М. Первичная саркома легочного ствола со вторичным хроническим тромбозом легочной артерии / А.М. Чернявский, В.А. Сакович, А.А. Карпенко, М.В. Старосотская // Патология кровообращения. Кардиохирургия. - 2010. - №2 - С. 71-75.
- Chernyavsky A.M. Primary pulmonary sarcoma with secondary chronic pulmonary arterial thrombosis / Chernyavsky A.M., Sakovich V.A., Karpenko A.A., Starosotskaya M.V. // Pathology of the circulation cardiosurgery - 2010 - №2 - P. 71-75.
6. Castillo J.G. Characterization and management of cardiac tumors / J.G. Castillo, G. Silvay // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. - 2010. - Vol. 14 (1). - P.6-20.
7. Isobe S. Cardiac tumors: histopathological aspects and assessments with cardiac noninvasive imaging/ Isobe S., Murohara T. // J. Cardiol. Cases. – 2015. - №12. - P.37-38. DOI: 10.1016/j.jccase.2015.04.008
8. Lestuzzi, C. Primary tumors of the heart / C. Lestuzzi // Curr. Opin. Cardiol. -2016. -Vol. 31 (6). -P.593-598. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000335.
9. Lestuzzi, C. Malignant cardiac tumors: diagnosis and treatment / C. Lestuzzi, A. De Paoli, T. Baresic [et al.] // Future Cardiol. -2015. -Vol. 11 (4). -P.485-500.
10. Sarjeant, J.M. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases / J.M. Sarjeant, J. Butany, R.J. Cusimano // Am. J. Cardiovasc. Drugs. -2003. -Vol. 3 (6). -P.407-421. DOI: 10.2165/00129784-200303060-00004.

О.Г. Сидорова, Н.В. Томская, С.П. Ощепкова,
С.С. Прокопьева, А.Н. Тимофеева

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА КАУДАЛЬНОЙ РЕГРЕССИИ В 15 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.76.31

УДК 616-007.74

Представлено описание случая пренатальной диагностики синдрома каудальной регрессии в сроке 15 недель беременности. Приводятся описание ультразвуковых маркеров, этапы пренатальной ультразвуковой диагностики, с учетом трудностей внешних факторов. Диагноз установлен на основании базовых признаков, характерных для данного синдрома. В связи с выраженной формой синдрома каудальной регрессии семья приняла решение о прерывании беременности. Патоморфологическое и постмортальное рентгеновское исследование абортуса подтвердило эхографические изменения, выявленные в пренатальном периоде.

Ключевые слова: плод, синдром каудальной регрессии, ультразвуковая дородовая диагностика, постмортальное рентгеновское исследование.

A description of the case of prenatal diagnosis of caudal regression syndrome at 15 weeks of pregnancy is presented. The description of ultrasound markers, stages of prenatal ultrasound diagnostics, taking into account the complications from external factors is given. The diagnosis is based on the basic signs characteristic of this syndrome. Due to the caudal regression syndrome's severe form, the family decided to terminate the pregnancy. Pathomorphological and postmortal X-ray examination of the abortus confirmed the echographic changes identified in the prenatal period.

Keywords: fetus, caudal regression syndrome, prenatal ultrasound diagnosis, postmortem x-ray examination.

Введение. Впервые редкий врожденный порок развития дистальной части позвоночника и нижних конечностей плода был описан Hohl в 1852 г., а затем Duhamel – в 1961 г. [10]. Синдром каудальной регрессии (СКР) встречается с частотой от 1:60 000 до 1:100 000 беременностей [3].

Данный порок развивается у эмбриона спорадически, до 28-го дня беременности матери, и связан с нарушением развития основных соматических сосудов, с аномальной циркуляцией крови в каудальных отделах эмбриона, с последующим нарушением развития, закладки органов нижней части тела и формированием сочетанных аномалий сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной, мочеполовой, нервной, скелетно-мышечной систем [1,2].

Подтверждают сосудистый генез СКР данные и других авторов [1,13]. Так, у плодов с каудальной регрессией развивается нарушение эмбрионального ангиогенеза, что приводит к синдрому «витиллиниевых артериальных обкрадывания», при котором

кровоток перенаправляется от нижних отделов эмбриона к хориону, что приводит к развитию множественных пороков развития нижних конечностей. У преобладающего большинства плодов с СКР артерии пуповины соединяются с верхними брыжеечными артериями напрямую, образуя aberrantную коллатеральную васкуляризацию [1, 13]. У женщин с избыточной массой тела, скрытой или явной формой сахарного диабета или перенесших воздействие тератогенного фактора (высокий радиационный фон, гипертермия в ранние сроки беременности и в прегравидарный период, воздействие ретиноидов, сульфаниламидов, органических растворителей, кадмия, охратоксина А, диэтилпропиона) при беременности высока вероятность развития эмбрионов с синдромом каудальной регрессии [4].

Данный врожденный порок развития в большинстве случаев сочетается с рядом аномалий со стороны центральной нервной системы (голопрозэнцефалия, синдром Арнольда-Киари, вторичная гидроцефалия, миеломенингоцеле), сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой перегородки), желудочно-кишечного тракта (трахеопищеводный свищ, атрезия двенадцатиперстной кишки, атрезия ануса) и мочеполовой системы (уретерогидронефроз, экстрофия мочевого пузыря, ректоуретеральный и ректовагинальный свищи, подковообразная почка, гипоспадия, атрезия уретры, транспозиция наружных гениталий) [5-9].

При легкой степени вовлечения в патологический процесс позвоночного столба у плода может отсутствовать только копчик, или же крестцовые и поясничные позвонки, и вплоть до отсутствия нижних грудных позвонков – при выраженной степени поражения. Описано также изменение отдельных позвонков в виде «бабочки» или клиновидной формы, вызванной неполной передней или задней расщелиной дужки позвонка, что обусловлено недостаточным слиянием отдельных центров окостенения [6,9,11].

Прогноз при СКР зависит от степени поражения и при тяжелых формах неблагоприятный.

Первая и наиболее полная классификация СКР была предложена Renshaw в 1978 г., который описал четыре варианта порока [12]: I вариант – одностороннее поражение, с сохранением всех сочленений с деформацией и асимметрией тазового кольца, и поясничным сколиозом. Также может наблюдаться косолапость (эквиварусная деформация стоп) и неврологические нарушения в виде потери чувствительности.

II вариант – неполное двустороннее поражение с аномалией позвонков («бабочковидные», «клиновидные» и полупозвонки), с парезами и параличами нижних конечностей.

III вариант – фрагментарная поясничная и полная крестцовая агенезия, при которой подвздошные кости соединяются с боковыми поверхностями имеющегося последнего позвонка, образуя «щитообразное» слияние под-

СИДОРОВА Оксана Гаврильевна – н.с., врач-генетик, врач ультразвуковой диагностики ЯНЦ КМП, okssi66@mail.ru; **ТОМСКАЯ Наталья Викторовна** – врач акушер-гинеколог, врач УЗ диагностики ГБУ РС(Я) ЯРКБ; **ОЩЕПКОВА Сардана Петровна** – врач акушер-гинеколог ГБУ РС(Я) ЯРКБ; **ПРОКОПЬЕВА Саргылана Сергеевна** – врач-рентгенолог РБ№1 – НЦМ; **ТИМОФЕЕВА Анастасия Николаевна** – врач патологоанатом, РБ№1 – НЦМ.

вздошных костей. При данном варианте наблюдаются вывихи бедренных костей, контрактуры коленных суставов и косолапость.

IV вариант – избирательная поясничная и полная сакральная агенезия, когда нижняя часть наличествующего позвонка установлена над «щитообразным» сочленением гипоплазированных подвздошных костей, что вызывает полную нестабильность тазового отдела позвоночника. Движения в тазобедренных суставах ограничены вследствие контрактур, в подколенной ямке определяются птеригиумы, и наблюдается выраженная косолапость стоп. Вследствие описанных изменений пациент постоянно пребывает в «позе лягушки» [12]

Приводим описание клинического случая пренатальной ультразвуковой диагностики крайне редкого порока развития плода.

Пациентка Р., 32 года. Находилась на диспансерном учете с 5-й недели беременности. Настоящая беременность вторая. Мужу 32 года, курит. Брак неродственный. Супруги производственных вредностей не имеют.

В прегравидарный период пациентка принимала препараты нитрофуранового ряда и отмечает контакт в этот же период с органическими растворителями. Генеалогический анамнез не отягощен. Из хронических заболеваний – ожирение 1-й степени, хронический цистит. Данная беременность протекала с угрозой прерывания в 1-м триместре на фоне ОРВИ, также в сроке 16 недель беременности пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19, амбулаторно, без осложнений.

Исследования проводились на ультразвуковом аппарате Миндрей-7 с использованием конвексных датчиков С5-3, V10-4 МГц, и на аппарате Voluson - E10, с датчиками RM6C, RIC 6-12 D.

При ультразвуковой визуализации в сроке 13 недель беременности, затрудненной ввиду выраженной подкожно-жировой прослойки передней брюшной стенки, обратило на себя внимание некоторое увеличение эхотени желудка плода и отсутствие изображения почек плода в типичном месте. Копчико-теменной размер плода в сроке 13/2 недели составлял 68,2 мм, что соответствовало сроку 13/0 недель. Попытка детального исследования с применением трансвагинального датчика не прояснило картину ввиду невыгодного положения плода и малой двигательной активности, нехарактерной для данного срока беремен-

ности. Пациентка была приглашена на дополнительный осмотр.

По результатам комбинированного пренатального скрининга, в 1-м триместре беременности риски по анеуплоидиям распределились следующим образом: по синдрому Дауна – 1:6128, по синдрому Эдвардса и Патау – менее чем 1:20000 (PAPP – а – 0,71 Мом, в – ХГЧ – 0,98 Мом).

При повторном исследовании, в сроке 15/6 недель беременности, поясничный и крестцовый отделы по-

звоночника четко не определялись, размеры желудка плода составили 17x8x10 мм при норме до 12x5x8 мм (рис. 1); создавалось впечатление, что обе почки находились слева, в тазовой дистопии (рис. 2). В нижних отделах передней брюшной стенки, практически в области промежности, определялась «низкая брюшная выпуклость» – экстрорфирванный мочевой пузырь, к верхней части которого крепилась пуповина. При этом половую принадлежность плода четко определить не

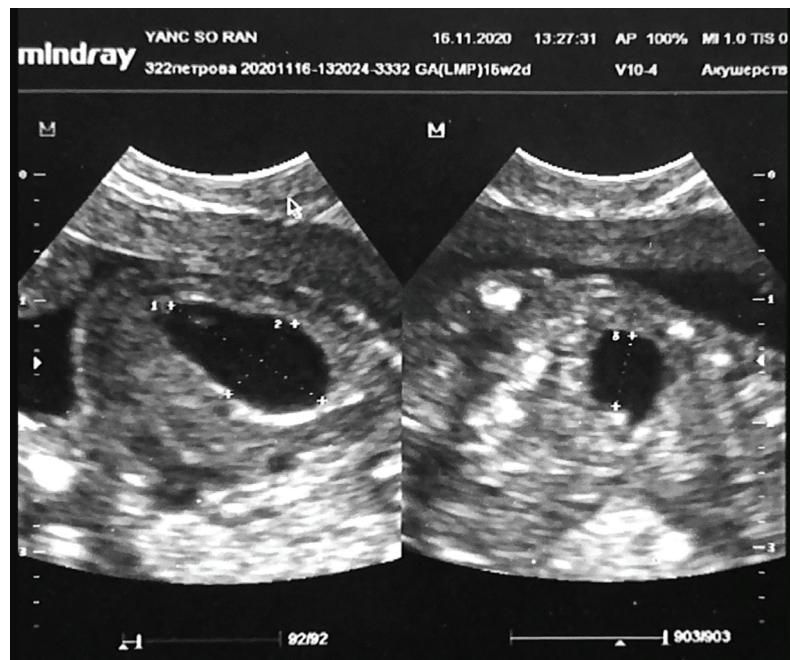


Рис.1. Увеличенная эхотень желудка плода



Рис.2. Почки плода в гетеролатеральной тазовой дистопии

удавалось. Нижние конечности определялись в фиксированном, согнутом положении. Двигательная активность в нижних конечностях не определялась. Ввиду согнутого положения плода область передней брюшной стенки четко визуализировать не удалось.

На основании вышеописанного с заключением о соответствии данной эхографической картины синдрому каудальной регрессии беременная была направлена на консультацию в Медико-генетический центр, где в сроке 17/2 недели подтвердили первоначальный диагноз. Дополнительно были выявлены ВПС плода (дефект межжелудочковой перегородки), увеличение экзотени желудка плода, гетеролатеральная тазовая дистопия правой почки, единственная артерия пуповины, двусторонняя косолапость.

Без пренатального кариотипирования и по коллегиальному заключению Пренатального консилиума, с учетом решения семьи, пациентка направлена на прерывание беременности ввиду выраженных пороков развития и неблагоприятного прогноза, с обязательной патологоанатомической верификацией.

Патологоанатомические данные: абортус мужского пола, массой 303 г, ростом 20 см (рис. 3). При наружном исследовании обнаружено: туловище укорочено, нижние конечности плода в «позе лягушки», на передней брюшной стенке под пупочным кольцом определяется дефект размерами 18x17 мм, откуда проляблирует стенка мочевого пузыря и петли кишечника (экстрофия клоаки). Нижние конечности согнуты в тазобедренных и коленных суставах, ступни ротированы внутрь. Определяется двусторонний подколенный птеригиум, более выраженный слева (рис. 4).

Сердечно-сосудистая система: определяется дефект межжелудочковой перегородки в мышечной части, шириной 3 мм. Желудок увеличен в размерах, определяется атрезия двенадцатиперстной кишки. Обе почки расположены слева, одна из них в полости таза. Позвоночник: поясничный и крестцовый отделы позвоночника не определяются (рис. 5), тазовое кольцо не сформировано, подвздошные кости разделены. Экстраэмбриональные структуры: плацента с признаками преждевременного созревания, единственная артерия пуповины.

Данные постмортального рентгеновского исследования: определяются множественные аномалии костей: 9 грудных позвонков, с 6-го по 9-й по-



Рис. 3. Общий вид плода



Рис. 4. Подколенный птеригиум



Рис. 5. Вид абортуса со спины



Рис. 6. Постмортальная рентгенография в прямой проекции

звонки «бабочковидной» формы, с обеих сторон по 9 истонченных ребер (рис. 6). Нижние грудные, поясничные позвонки, крестец и копчик отсутствуют. Нижние ветви лонных костей и остальные кости таза четко не дифференцируются. Кости верхних конечностей обычной формы и размеров. Кости нижних конечностей – бедренные и большие берцовые уменьшены в размерах, малоберцовые кости не дифференцируются. В обеих стопах определяются по 5 плюсневых костей.

Заключение. Пренатальная ультразвуковая диагностика синдромальной патологии основана на множественных системных патогномоничных признаках. В случае синдрома каудальной регрессии – это отсутствие и изменение тел позвонков на уровне поясничного, крестцового отделов, нарушенное строение костей тазового кольца, характерные нарушения развития нижних конечностей, пороки развития сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы и сопутствующие нарушения развития экстраэмбриональных структур. На синдромальный диагноз косвенно указывают и прегравидарный период, и течение беременности в ранние сроки: прием тератогенных препаратов и воздействие паров органических растворителей.

В описанном нами случае диагноз был заподозрен при первом скрининговом исследовании, проводимом в 13/2 недель на ультразвуковом аппарате среднего, неспециализированного уровня, и окончательно сформирован и выставлен на первом, поликлиническом, уровне пренатального исследования, в сроке 15/6 недель беременности. Описанные при ультразвуковом исследовании в пренатальном периоде и подтвержденные патоморфологически и постмортальной рентгенографией изменения укладываются в IV вариант синдрома каудальной регрессии по классификации Renshaw [12].

Для более полной верификации синдромального диагноза при патологоанатомическом исследовании желательны дополнительное участие узкопрофильных специалистов – педиатров нейрохирургов, кардиологов, ортопедов, урологов.

Литература

1. Аномалии развития костной системы плода. Фетальные синдромы / Маймон Э., Ромеро Р., Гецци Ф. [и др.] // Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика / Под

ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро. – Пер. с англ. под ред. Е.В. Федоровой, А.Д. Липмана. – Изд. 6-е. Ч. 1. – М.: Видар, 2005.

Abnormalities in the development of the fetal bone system. Fetal syndromes / Mimon E., Romero R., Gezzi F. [et al.] // Echography in obstetrics and gynecology. Theory and practice / Edited by A. Fleischer, F. Maning, P. Genti, R. Romero. – Transl. from English. ed. by E.V. Fedorova, A.D. Lipman. – Ed. 6th. P.1. Moscow: Vidar, 2005.

2. Лазюк Г.И. Этиология и патогенез врожденных пороков развития / Лазюк Г.И. // Терапия человека. – М.: Медицина, 1991.

Lazyuk G.I. Etiology and pathogenesis of congenital malformations / Lazyuk G.I. // Human teratology. – М.: Medicine, 1991.

3. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз / Медведев М.В. – М.: Реал Тайм, 2009. – 351-352 с.

Medvedev M.V. Prenatal echography. Differential diagnosis and prognosis / Medvedev M.V. – М.: Real Time, 2009. – P. 351-352.

4. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: справочник. – 2-е изд. доп. / Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С. [и др.] – М.: Практика, 1996. – 85-86 с.

Hereditary syndromes and medical genetic counseling: handbook. – 2nd ed. suppl. / Kozlova S.I., Semanova E., Demikova N.S. [et al.] – М.: Praktika, 1996. – P. 85-86.

5. Boulas M.M. Recognition of caudal regression syndrome/ Boulas M.M. // Adv. Neonatal. Care. – 2009. – Vol. 9. – P. 61-69.

6. Caudal dysplasia syndrome and sirenomyelia: are they part of a spectrum? / Bruce J.H., Romaguera R.L., Rodriguez M.M. [et al.] // Fetal Pediatr. Pathol. – 2009. – Vol. 28. – P. 109-131.

7. Duhamel B. From the mermaid to anal imperforation: the syndrome of caudal regression/ Duhamel B. // Arch. Dis. Child. – 1961. – Vol. 36. – P. 152-155

8. Harlow C.L. Lumbosacral agenesis: clinical characteristics, imaging, and embryogenesis/ Harlow C.L., Partington M.D., Thieme G.A. // Pediatr. Neurosurg. – 1995. – Vol. 23. – P. 140-147.

9. Herring J.A. Caudal regression syndrome/ Herring J.A. // Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. – 4th Ed. Elsevier. – 2007. – Vol. 2. – P. 1466-1471.

10. Joshi M. Lumbosacral agenesis/ Joshi M., Yadav S. // Ind. J. Radiol. Imaging. – 2005. – Vol. 15. – P. 251-254.

11. Prenatal diagnosis of caudal regression syndrome: a case report/ Aslan H., Yanik H., Celikaskan N. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2001. – Vol. 1. – P. 8.

12. Renshaw T.S. Sacral agenesis // J. Bone Joint Surg. Am. – 1978. – Vol. 60. – P. 373-383.

13. Vascular steal: the pathogenetic mechanism producing sirenomyelia and associated defects of the viscera and soft tissues/ Stevenson R.E., Roger E. [et al.] // Pediatrics. – 1986.0 – Vol. 78. – P. 451.

Е.С. Кылбанова, Л.А. Неустроева, А.Г. Васильева,
Л.П. Иванова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭКГ, ОС- ЛОЖЕННОГО КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.32

УДК 616.127-005.8

В статье представлен клинический случай острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, осложненного кардиогенным шоком. Своевременно проведенная реперфузионная терапия - чрескожное вмешательство на инфарктсвязанную передне-нисходящую коронарную артерию, позволила улучшить прогноз и исход острого инфаркта миокарда с острой сердечной недостаточностью ФК IV по KILLIP.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, кардиогенный шок, чрескожное вмешательство.

The article presents a clinical case of acute coronary syndrome with an electrocardiogram ST segment elevation complicated by cardiogenic shock. Timely reperfusion therapy - percutaneous intervention on the infarction-associated antero-descending coronary artery has made it possible to improve the prognosis and outcome of acute myocardial infarction with acute heart failure KILLIP class IV.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, cardiogenic shock, percutaneous intervention.

Введение. Считается, что наиболее частой причиной развития кардиогенного шока (КШ) становится острый инфаркт миокарда (ОИМ) и чаще это отмечается у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) по сравнению с больными с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST) электрокардиограммы. По данным статистики, кардиогенный шок встречается у 5-7% пациентов и сопровож-

дается неблагоприятными исходами в 40-60% случаев. Внутрибольничная летальность у этой категории пациентов уменьшилась с 70-80% в 1970 г. до 40-60% в настоящее время, однако КШ остается основной причиной смерти среди пациентов, госпитализированных с ОИМ.

Кардиогенный шок, являясь терминальным состоянием, у 75% пациентов обусловлен левожелудочковой недостаточностью, у 10% – механическими повреждениями сердца и у 3% – правожелудочковой недостаточностью, приводит к генерализованной тканевой гипоперфузии, необратимым клеточным повреждениям и в случае не оказания адекватной помощи - к смерти [1-3].

Одним из главных факторов, обуславливающих высокую летальность при КШ, развившемся на фоне ОИМ,

считается большая продолжительность периода, в течение которого больной находился в состоянии шока, поскольку в таких случаях развивается синдром множественной органной дисфункции. Таким образом, КШ, вызванный ОИМ, представляет осложнение заболевания сердца, при котором поражаются многие органы, что во многом определяет необходимость интенсивной терапии. Современные рекомендации постулируют экстренное чрескожное вмешательство (ЧКВ) для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и КШ [4].

Учитывая актуальность проблем, связанных с развитием острого коронарного синдрома, осложненного кардиогенным шоком, и важность своевременного проведения реперфузионной терапии, мы в качестве клинического примера представляем исто-

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **КЫЛБАНОВА Елена Семеновна** – д.м.н., зав. кафедрой, kyles@list.ru, **НЕУСТРОЕВА Любовь Алексеевна** – аспирант, зав. отделением Регионального сосудистого центра РБ№2-ЦЭМП, **ВАСИЛЬЕВА Анна Гавриловна** – аспирант, кардиолог РСЦ РБ№2-ЦЭМП, **ИВАНОВА Лидия Прокопьевна** – ординатор.

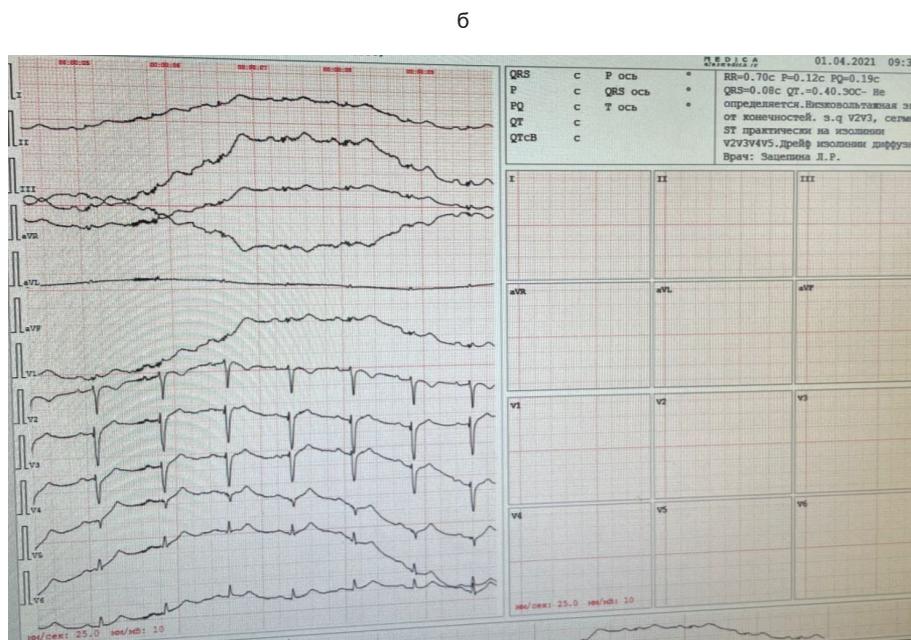
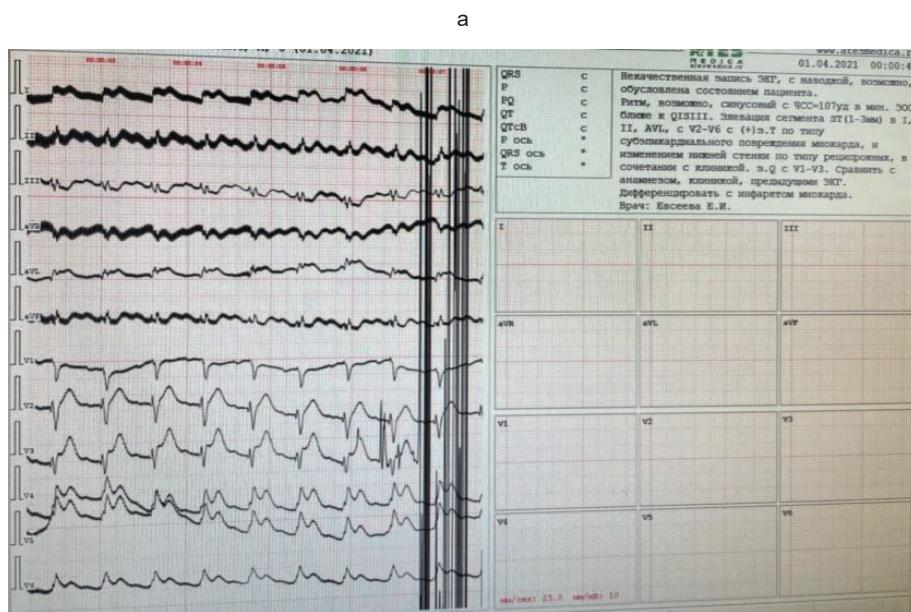
рию болезни пациента, проходившего лечение в Региональном сосудистом центре г. Якутска.

Больной Г., 58 лет, доставлен в 00:02 01 апреля 2021 г. в приемную палату отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) №2 Регионального сосудистого центра Республиканской больницы №2-Центра экстренной медицинской помощи бригадой станции скорой медицинской помощи (ССМП).

Жалобы и анамнез со слов пациента при госпитализации собрать невозможно из-за тяжести состояния больного. Со слов супруги, пациент Г. 31 марта 2021 г. перед сном жалоб не предъявлял, в 23:10 ч. обнаружил его в постели без сознания, больной не реагировал на внешние раздражители, вызвала бригаду ССМП в 23:15. По приезде у больного отмечена клиническая смерть, экспозиция 12 мин, по ЭКГ подъем сегмента ST по передней стенке, температура тела 36,5 °С, АД 60/40 мм рт.ст., ЧСС 93 уд. в мин, SpO2 97%. Проведена сердечно-легочная реанимация. Закрытый массаж сердца 30:2. Введены реланиум 2,0 мл в/в струйно, фентанил 2,0 мл в/в струйно, гепарин 4000 ЕД в/в струйно, дофамин 5,0 мл.

В дальнейшем при стабилизации состояния у пациента собран анамнез болезни: ранее ИБС, ПИКС, ОНМК, синкопальные состояния отрицает. АД не контролирует, редко повышается до 160/100 мм рт.ст., адаптирован к АД 120/80 мм рт.ст. Ранее боли в области сердца беспокоили редко, без четкой связи с физическими нагрузками, к врачам по этому поводу не обращался, на Д учете не состоит. Постоянно лекарственные средства не принимает.

При осмотре в приемной палате у пациента общее состояние расценено как крайне тяжелое, обусловленное основным заболеванием. Сознание кома + медседация. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, бледные, периферических отеков нет. Дыхание – ИВЛ через мешок Амбу, аускультативно в доступных отделах жесткое, хрипы проводные влажные, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон. При исследовании сердечно-сосудистой системы тоны сердца ритмичные, приглушены. Шумов нет. ЧСС 104 уд. в минуту, АД 80/50 мм рт.ст., сатурация 97%. Со стороны ЖКТ: живот увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, в акте дыхания участвует, пальпаторно мягкий. Печень и селезенка не увеличены. Стул, диурез неизвестно.



Результат ЭКГ: а – при поступлении; б – после операции

На основании жалоб и анамнеза заболевания, объективного осмотра, результата ЭКГ выставлен предварительный диагноз: Основной: ОКС с подъемом сегмента ST по передней стенке от 31.03.2021 г. Состояние после клинической смерти, экспозиция 12 мин. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 4. Осложнение основного диагноза: ОШН 4 ст по Killip. Кардиогенный шок. Сопутствующий диагноз: Атеросклероз аорты, АК, МК. СКФ (СКД-ЕП): 57 мл/мин.

Больному в экстренном порядке была проведена оценка лабораторных данных, коронароангиография (КАГ), электрокардиография (ЭКГ), ЭХО-кар-

диография (ЭХО-КГ) с последующим переводом в ОАРИТ №2 РСЦ.

По общему анализу крови при поступлении – лейкоцитоз до $19 \times 10^9/\text{л}$, относительный с/я нейтрофилез до 83,6%, относительный лимфоцитоз до 43,7%, увеличение СОЭ до 44 мм/ч. Повышение кардиоспецифических ферментов – высокочувствительный тропонин I: первый – 0,669 нг/мл, второй – 13,2 нг/мл. По биохимическому анализу крови умеренное снижение белков до 57 г/л, гипербилирубинемия до 29,7 мкмоль/л, увеличение прямого билирубина до 7,5 мкмоль/л, гипергликемия до 15,7 ммоль/л, повышение мочевины до 11,7 ммоль/л, уровня креатинина до 142,1 ммоль/л, трансами-

наз: АЛТ до 207 Ед/л, АСТ до 269 Ед/л. Коагулограмма выявила повышение уровня фибриногена до 5,94 г/л.

По ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС=107 уд. в мин. ЭОС ближе к QISIII. Изменения по передней стенке с захватом боковой стенки – элевация сегмента ST (1-3 мм) в I, II, AVL, с V2-V6 с (+) з.Т по типу субэпикардального повреждения миокарда и изменением нижней стенки по типу реципрокных, з. Q с V1-V3 (рисунок, а).

Больной Г. в 00:20 экстренно был подан на СКАГ, по которой получено заключение: Правый тип. Стеноз ПНА в п/с 90%, с/с 40% и решено выполнить стентирование ПНА под прикрытием НФГ. Была произведена операция – транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ПНА DES – стентом Resolute Integrity 3,5x22мм (10 атм). Контрольная ангиография – хороший ангиографический результат, стент раскрыт полностью, признаков диссекции и тромбоза нет, кровотоков TIMI III.

В 01.00 пациент на каталке в сопровождении анестезиологической бригады транспортирован из рентгенооперационной, передан под курацию дежурного реаниматолога. С целью седации и синхронизации с аппаратом ИВЛ назначен и введен: sol.Propofoli 1% 1000 мг (5 ампул) через перфузор с начальной скоростью 8 мл/ч. Состояние крайне тяжелое, обусловленное системной дисфункцией с преобладанием сердечно-сосудистой недостаточности (кардиогенным шоком, ишемией миокарда), ранним постреанимационным периодом: церебральной недостаточностью как следствие острой гипоксии, ишемическим повреждением почек, печени, грубыми нарушениями кислотно-основного состава крови и электролитными нарушениями, ранним послеоперационным периодом. Сознание: кома 1 (по ШКГ 8 баллов) + медседация. Кожные покровы чистые, бледные, периферических отеков нет. Дыхание через ИТ мешок Амбу с последующим переводом на аппарат ИВЛ "Puritan Bennet" в принудительном режиме А/С – РС с параметрами ДО 700 мл МОД 8,4 л/мин ПДКВ 5 см вод.ст. с O₂ 50%. Аускультативно дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, влажные хрипы в нижних и средних отделах единичные, с двух сторон. По ТБД скудно серозная мокрота. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Гемодинамика нестабильная, на вазопрессорной поддержке дофамина в дозе 7-10 мг/кг/мин. АД 106/63 мм рт.ст. ЧСС 122 в мин, сату-

рация 97-99%. Диурез через катетер.

Было назначено лечение: с антиаритмической целью раствор кордарона 300 мг в/в капельно, с учетом метаболического ацидоза раствор гидрокарбоната натрия 200 мл, с учетом гипергликемии инсулин 9 ед п/к под контролем гликемии, с целью коррекции электролитных нарушений раствор NaCl 0,9% мл+ раствор KCl 4% 50 мл в/в капельно. Инфузия гепарина через перфузор продолжается.

При ЭХОКГ (01.04.2021 г.) выявлено небольшое уплотнение аорты. Небольшая асимметричная гипертрофия левого желудочка. Максимально гипертрофированный участок миокарда левого желудочка – межжелудочковая перегородка. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1 типу. Митральная регургитация минимальной степени. Незначительное расширение левого предсердия. Нарушение локальной сократимости в виде гипокинеза базального переднего сегмента, среднего передне-перегородочного, среднего переднего сегмента. Глобальная систолическая функция ЛЖ нормальная, ФВ 55% (Simpson).

На основании анамнеза, объективного осмотра, лабораторно-инструментальных данных, результата СКАГ: ПНА – стеноз п/с 90% с наличием тромба, положительных кардиоферментов (тропонин I 13,2 нг/мл) выставлен клинический диагноз:

Основной: ИБС. Инфаркт миокарда по передне-распространенной области с формированием зубца Q от 31.03.21г. Состояние после клинической смерти, экспозиция 12 мин. Операции:

1) СКАГ от 01.04.21г: Правый тип. Стеноз ПНА в п/с 90%, с/с 40%. С/п стентирования ПНА по поводу стеноза. DES Resolute Integrity 3,5x22 мм.

2) катетеризация центральной вены.

3) ИВЛ 01-02.04.2021.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III ст. Контролируемая АГ. Риск ССО 4 (мужской пол, атеросклероз, дислипидемия, гипертрофия левого желудочка).

Осложнение основного диагноза: ОШН IV ст. по Killip при поступлении. Кардиогенный шок. ХСН с сохранной ФВ (S55%) II А ст. ФК III по NYHA.

Постгипоксическая энцефалопатия умеренной степени. Ишемическое повреждение почек, печени в стадии регресса. Ушиб грудной клетки. Внебольничная двусторонняя гипостатическая пневмония, средней степени тяжести в стадии рассасывания.

Сопутствующий диагноз: атеросклероз аорты, аортального клапана, митрального клапана. ХБП 2ст. СКФ 88мл/мин.

На ЭКГ от 01.04.2021 г. 09:33: сегмент ST практически на изолинии (рисунок, б).

Для оценки уровня сознания 02.04.2021 г. седация была отключена. Пациент в сознании. 02.04.2021 проведена экстубация трахеи. Дыхание эффективное. Общее состояние на 02.04.2021 в 16:00 крайне тяжелое, с положительной динамикой. Сознание ясное, зрачки равные, парезов нет. Кожные покровы бледно-розовой окраски, гематомы в местах инъекций. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Температура тела 36,7 °С. Дыхание самостоятельное, ровное с ЧДД 20 в мин, SpO₂ 97% на фоне инсuffляции увлажненного O₂ через биназальные канюли, аускультативно жесткое, ослаблено в нижних отделах, с влажными хрипами. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Гемодинамика на фоне инфузии дофамина в дозе 10 мг/кг/мин. АД 112/82 мм рт.ст. ЧСС 94 в мин. ЦВД 70 мм вод. ст. Мочеиспускание по катетеру, желтого цвета, 500,0. Периферических отеков нет. Послеоперационный период протекал без осложнений.

02.04.2021 при динамическом наблюдении общее состояние стабильно тяжелое. Сознание ясное, зрачки равные, парезов нет. Дыхание самостоятельное, ровное, с ЧДД 20 в мин., SpO₂ 97% на фоне инсuffляции увлажненного O₂ через биназальные канюли, аускультативно жесткое, ослаблено в нижних отделах, с влажными хрипами. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Гемодинамика на фоне инфузии дофамина в дозе 10 мг/кг/мин. АД 98/70 мм рт.ст. ЧСС 84 в мин. ЦВД 100 мм вод ст.

03.04.2021: инфузия дофамина отключена, гемодинамика стабильная. Учитывая стабилизацию пациента, был переведен в общую палату отделения неотложной кардиологии РСЦ.

06.04.2021 г. проведено суточное мониторирование ЭКГ в течение 10:29 ч по 3 отв. Основной ритм синусовый со среднесуточной ЧСС= 71 уд. в мин. Max ЧСС=100 уд. в мин (16:54), min ЧСС=62 уд. в мин (23:29). На фоне данного ритма зарегистрированы: одиночные полифокусные, мономорфные суправентрикулярные экстрасистолы, всего 57. P-Q=0,20 с, Q-Tc=0,42 с. В отв. Y регистрируется инверсия зубца T. ЧСС менее 35 уд. в мин, паузы R-R более 2500 мс не зарегистрированы.

По данным ХМЭКГ, регистрировался синусовый ритм. Признаки ИБС. Суправентрикулярная экстрасистолия.

По ЭХОКГ от 09.04.2021 г. в динамике: ФВ 55%, нарушение локальной сократимости в виде небольшого гипокинеза среднего переднего сегмента. По ЭКГ динамика Q(+) инфаркта миокарда.

Проведено следующее медикаментозное лечение: раствор гепарин 5000 Ед п/к 4 р/с с антикоагулянтной целью, клопидогрел 75 мг внутрь 1 р/д с антиагрегантной целью, аспирин 125 мг внутрь 1 р/д с антиагрегантной целью, метопролола тартрат 25 мг внутрь 2 р/д с антиаритмической целью, аторвастатин 20 мг, далее по стабилизации показателей трансаминаз (13.04.21 г. АЛТ 24 Ед/л, АСТ 15 Ед/л) рекомендовано увеличение дозы до 80 мг внутрь 1 р/д с гиполипидемической, плеiotропной целью, пантопразол 20 мг внутрь 1 р/д с гастропротективной целью, метионин 500 мг. внутрь 3 р/д с гепатопротективной целью, по стабилизации уровня АД рекомендованы ингибиторы АПФ.

В результате проводимого лечения состояние пациента стабилизировалось. Пациент провел 3 дня в ОАРИТ, 12 дней – в ОНК.

Учитывая проведенную экстрен-

ную реваскуляризацию миокарда в течение первых 2 ч от развития ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, положительную динамику, исчезновение ангинозных болей, проведенную начальную физическую реабилитацию, улучшение толерантности к физической нагрузке, стабилизацию гемодинамики, решено пациента Г. выписать на дальнейшее восстановительное лечение в лечебно-реабилитационный центр Республиканской клинической больницы №3.

Заключение. Острый коронарный синдром является наиболее распространенной причиной кардиогенного шока, и крайне важное значение здесь имеет неотложная реперфузионная терапия. В представленном клиническом случае описан пример лечения ОИМ, осложненного кардиогенным шоком, где своевременно проведенная реперфузионная терапия – чрескожное коронарное вмешательство на инфаркт-связанную переднюю нисходящую артерию, позволила улучшить прогноз и исход острого инфаркта миокарда с острой сердечной недостаточностью ФК IV по KILLIP. При КШ отмечаются выраженное снижение минутного объема сердца и недостаточная перфузия жизненно важных органов. В связи с этим пациентам, находящимся в со-

стоянии КШ, необходимо тщательное наблюдение и применение активной поддержки гемодинамики с помощью введения сосудосуживающих средств, препаратов с положительным инотропным действием и/или с использованием механических устройств для поддержки гемодинамики.

Литература

1. Hoedemaker N. P.G., ten Haaf M. E., Maas J. C., Damman P., Appelman Y., Tijssen J. G.P., de Winter R. J., van 'tHof A.W.J. Practice of ST-segment elevation myocardial infarction care in the Netherlands during four snapshot weeks with the National Cardiovascular Database Registry for Acute Coronary Syndrome. *Neth Heart J*, 2017, vol. 25. P. 264-270.
2. Krishnan U., Brejt J. A., Schulman-Marcus J., Rajesh V. Swaminathan, Feldman D. N., Chi-uWong S., Goyal P., Horn E. M., Karas M., Sobol I., Minutello R. M., G. Bergman, Singh H., Kim L. K. Characteristics of hospitalizations for cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the United States. *IntJ Cardiol*, 2017, vol. 244. P. 213-219.
3. Jhund P. S., McMurray J. J. Heart failure after acute myocardial infarction: a lost battle in the war on heart failure? *Circulation*, 2008, vol. 118, no 20. P.2019-2021.
4. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 127: e362-425.



ПАМЯТЬ

Путь хирурга. Алкивиад Исидорович Иванов

В настоящее время, при снижении интереса выпускников медицинских вузов к хирургическим специальностям, хотелось бы привести примеры беззаветной преданности и большого интереса к одной из важных и сложных специальностей в медицине – хирургии. Одним из ярких представителей в истории хирургии Якутии является Алкивиад Исидорович Иванов, чей путь в медицине является ярким примером самозабвенного труда и любви к выбранной профессии.

Алкивиад Исидорович родился 25 декабря 1941 г. в семье Пелагеи Мисаиловны и Исидора Ивановича Ивановых (с. Кюндэйэ Сунтарского района). Отец, ветеран Великой Отечественной войны, награжден орденом Славы 3-й степени и боевыми медалями. Детские и школьные годы Алкивиада прошли в трудные военные и послевоенные годы. Учился в Крестьянской, Тойбохойской и Сунтарской школах, где стал увлеченно заниматься спортом. Его первым тренером по вольной борьбе был Николай Иванович Сафонов – учитель математики и классный руководитель, одноклассниками Алкивиада были Альберт Захаров, Владимир Данилов – будущие знаменитые борцы, мастера спорта.

После окончания Сунтарской средней школы Алкивиад поехал в Якутск с желанием исполнить свою мечту и поступить в летное училище, но, по ряду обстоятельств, именно в летное училище не получилось, и он поступил в Криворожское авиационное училище, где готовили специалистов авиатехников. Во время учебы кроме классической борьбы стал заниматься гимнастикой и тяжелой атлетикой, занимая на соревнованиях призовые места. По окончании училища в 1961 г., работая авиатехником в порту г. Якутска, все свободное время направил на занятия вольной борьбой, где пригодилась хорошая физическая подготовка, приобретенная в училище в ходе занятий гимнастикой, тяжелой атлетикой и классической борьбой. Тренировки проводились в спортзале общества «Динамо», где занимались вместе с Петром Алексеевым, Эдуардом Гегеевым, Сергеем Алексеевым, Сергеем Айкаровым и одноклассником Владимиром Даниловым. Успехи в спорте не заставили долго ждать, в этот же год Алкивиад Иванов выполнил норму мастера спорта и был включен в состав сборной республики по вольной борьбе. В 1962 г. он уже победитель

союзных соревнований общества «Динамо», в 1963 – призер Спартакиады народов России и участник международных турниров, в 1964 – чемпион России, в 1965 г. – участник международного турнира в Тбилиси.

После 3 лет работы авиатехником Алкивиад принял серьезное решение – непременно стать врачом, врачом хирургом, и в 1965 г. он поступает на медико-лечебный факультет Якутского государственного университета, где с 3-го курса увлеченно занимается в кружке по выбранной своей будущей специальности – хирургии. Учеба была напряженной, занятия спортом он не бросал – тренировки, участие в соревнованиях были постоянными. Но твер-



Спортсмен, врач и учитель А.И. Иванов

дое убеждение стать хирургом привело к важному решению – расстаться с большим спортом. В 1967 г. Алкивиад создал свою семью с Клавдией Федотовой, про них тогда говорили, что они «звездная» пара – Алкивиад знаменитый борец, а Клавдия, воспитанница Новосибирского хореографического училища, – прима-балерина Якутского музыкально-драматического театра. В этом же году у них родилась дочь Нюргуяна. Они прожили вместе 39 счастливых лет, воспитали внуков Дархана и Далана.

В 1971 г. Алкивиад Исидорович, успешно закончив медико-лечебный факультет ЯГУ, был распределен с однокурсниками Анатолием Алексеевичем Тарасовым и Владимиром Владимировичем Новиковым в хирургическое отделение Якутской город-

ской клинической больницы. Первыми наставниками и давшими дорогу в хирургию стали Григорий Саввич Сергин и Иван Константинович Романов. В городской хирургии с Алкивиадом Исидоровичем работали Мария Максимовна Горохова, Мария Дмитриевна Ефремова, Ольга Даниловна Тихонова, Матрена Гаврильевна Борисова, Лилия Григорьевна Ялынская, Егор Иванович Макаров, Валерий Сергеевич Петров, Константин Константинович Михеев и другие знаменитые хирурги. В отделении каждое утро проводились разборы выполненных и обсуждались планы предстоящих операций, к каждому докладу по истории болезни хирурги готовились очень серьезно. В 1976 г. Алкивиад Исидорович поступил в очную аспирантуру на кафедру общей хирургии 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова и в 1979 г. под руководством профессора Василия Ивановича Юхтина одним из первых в Якутии успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние периферического кровообращения и микроциркуляции при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей у больных с сопутствующим сахарным диабетом и обоснование патогенетической терапии». На диссертационную работу были представлены положительные отзывы известных российских профессоров М.Н. Аничкова, В.М. Буянова и И.А. Беличенко. Это было настоящим стартом в научную деятельность Алкивиада Исидоровича. После окончания аспирантуры он начал работать доцентом по курсу общей хирургии на кафедре хирургии медико-лечебного факультета ЯГУ, а в 1987 г. был утвержден в ученое звание доцента. В 1990 г. Алкивиад Исидорович был назначен главным хирургом Минздрава Республики Саха (Якутия), им была проведена большая работа по организации работы районных хирургов, проведены научно-практические конференции, которые впоследствии стали традиционными. В 1993 г. была организована кафедра госпитальной хирургии, Алкивиад Исидорович был назначен заведующим новой кафедрой и руководил ею до 2005 г. Студенты, будущие хирурги, с большим удовольствием занимались в кружке по общей хирургии, обучались азам научных исследований, писали статьи, выступали с докладами на студенческих научных конференциях, начинали работу в

хирургических отделениях. У Алкивиада Исидоровича на столе стояла статуэтка А.С. Пушкина, на которой всегда можно было увидеть завязанные хирургические узлы – будучи уже хирургом, он постоянно тренировал руки, завязывал узлы и говорил молодым хирургам, что настоящий хирург должен иметь хорошие руки и тренировать их нужно не только во время операции. Он организовал среди кружковцев первый конкурс по хирургии с практическими навыками, вязанием узлов, наложением швов на реальных трупных органах, ответами на вопросы по истории хирургии. Клинической базой общей хирургии в те годы было отделение детской хирургии, потом проктологическое отделение Республиканской больницы. В отделении проктологии Алкивиад Исидорович был научным руководителем и вместе с коллегами начали изучать вопросы колоноптоза, хронического толстокишечного стаза. В отделении работали опытные проктологи Ким Софронович Павлов, Анатолий Алексеевич Тарасов и Тимур Зотович Данилов. Его учениками в проктологии были будущие доктора медицинских наук Игнатъев В.Г., Тобохов А.В., кандидаты медицинских наук Дьячковский Н.С., Дягилева Т.С., Михайлова В.М. Были разработаны новые методики операций, защищенные патентами СССР, собран богатый научный материал, и в 1996 г. Алкивиад Исидорович успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Хронический толстокишечный стаз, обусловленный аномалиями развития и фиксации ободочной кишки». В 1997 г. Алкивиад Исидоровичу присвоено ученое звание профессора. В 1999-2001 гг. он был назначен директором хирургической клиники Национального центра медицины Минздрава Республики Саха (Якутия), при нем в эти годы было организовано кардиохирургическое отделение, начали внедряться новые операции по пересадке органов, проводилась большая научная работа. Сам Алкивиад Исидорович выполнял сложные операции на органах брюшной полости, делился богатым хирургическим опытом с молодыми хирургами, многим больным он вернул жизнь, спас от смерти своими руками. Был членом ученого и диссертационного советов Медицинского



Профессор А.И. Иванов со студентами

института ЯГУ, по его инициативе и при поддержке директора МИ Пальмиры Георгиевны Петровой в 2000 г. была организована кафедра общей хирургии.

Указом Президента РС (Якутия) от 22 марта 2002 г. профессор Алкивиад Исидорович Иванов был назначен директором вновь созданного Якутского научного центра РАМН и Правительства РС (Я). Была проведена огромная работа по организации научного центра, подбору кадров и за короткое время Алкивиад Исидорович создал сплоченный коллектив единомышленников. Была налажена тесная связь со многими научными центрами, исследовательскими институтами, научными учреждениями России, а также зарубежными научными центрами. Одним из больших достижений коллектива ЯНЦ РАМН стало учреждение «Якутского медицинского журнала» в 2003 г.

Профессор Алкивиад Исидорович Иванов является автором более 80 научных трудов, в том числе 2 монографий и ряда методических и учебных пособий. Под руководством и консультацией профессора А.И. Иванова выполнены и защищены кандидатская

(1998 г.) и докторская (2003 г.) диссертации Тобохова А.В., кандидатские диссертации Нечаевой Л.Б. (2004 г.), Степанова Н.П. (2004 г.) по актуальным проблемам абдоминальной хирургии.

Алкивиад Исидорович любил родную природу, ездил с друзьями на охоту и рыбалку, почти всегда возвращался домой с охотничьим трофеем. Его рассказы у охотничьего костра, охотничьи байки, анекдоты были непревзойденными. А.И. Иванов – почетный гражданин родного Сунтарского улуса, заслуженный врач Республики Саха (Якутия), награжден знаками «Отличник здравоохранения», «Отличник физической культуры», «Лауреат спорта XX века» Республики Саха (Якутия). Неоднократно был отмечен грамотами ЯГУ, в 1996 г. награжден Почетной грамотой Госкомвуза РФ за заслуги по подготовке медицинских кадров.

Профессор Алкивиад Исидорович Иванов после тяжелой болезни временно ушел из жизни 8 апреля 2005 года. В этом году ему бы исполнилось 80 лет. Память об Алкивиад Исидоровиче всегда в наших сердцах!

Игнатъев В.Г., д.м.н., проф., зав кафедрой общей хирургии МИ СВФУ им. М.К.Аммосова, **Гоголев Н.М.**, к.м.н., доцент, директор МИ СВФУ, **Винокуров М.М.**, д.м.н., проф., зав кафедрой факультетской хирургии МИ СВФУ, **Тобохов А.В.**, д.м.н., проф., зав кафедрой госпитальной хирургии МИ СВФУ, **Тяптиргина Т.М.**, д.м.н., проф. кафедры госпитальной хирургии МИ СВФУ