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

2(70) `2020

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Выходит 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

Подписной индекс: 78781
Цена свободная

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

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

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

Адрес издательства, редакции:
677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4, корпус С1-01,
тел./факс (4112) 32-19-81;
тел. 39-55-52
e-mail: yscredactor@mail.ru
ymj-red@mail.ru
http: // www.ymj.mednauka.com

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги!

В мире продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. Распространение COVID-19 началось в конце 2019 г. с китайского города Ухань провинции Хубэй. В мире выявлено более 6,1 млн. подтвержденных случаев COVID-19. Больше всего по количеству заболевших пандемии подверглись США, Бразилия, Россия, Великобритания, Испания, Италия, Германия, Турция, Франция, Индия, Иран и Перу. 25 мая 2020 г. ВОЗ отметила, что пандемия новой коронавирусной инфекции находится на первой волне и нужно быть готовыми ко второй. В России, как и во многих странах мира, были приняты меры по защите здоровья и предупреждению распространения COVID-19, которые привели к определенным успехам. В Республике Саха (Якутия), несмотря на принятые ограничительные меры, эпидемиологическая ситуация по COVID-19 остается напряженной. В настоящее время сложно говорить о сроках окончания пандемии и делать прогнозы на будущее.

Пандемия 2020 года поставила перед мировым научным и медицинским сообществом ряд новых задач по диагностике, лечению и профилактике новой коронавирусной инфекции. Пандемия внесла коррективы во все отрасли и виды деятельности нашей жизни. В новом онлайн-формате прошло празднование 75-й годовщины Победы в Великой Отечественной войне.

В условиях пандемии работа ученых не останавливалась ни на минуту, включая и тех, кто находился на дистанционном режиме работы. В редакцию журнала, как и в «докоронавирусное» время, от авторов поступило большое количество интересного материала.

В 70-м выпуске журнала представлены, как всегда, разные регионы нашей страны – Центральная Россия, Сибирь, Дальний Восток и, конечно, Республика Саха (Якутия). Исследователей интересуют такие вопросы, как функциональная активность иммунокомпетентных клеток при различных патологиях желудочно-кишечного тракта (Штаборов В.А. и соавт.) и при комплексном лечении больных после симультанных операций на органах брюшной полости (Тобохов А.В., Николаев В.Н.). Постоянная рубрика «Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология» предлагает пользователям интересные материалы, которые стали актуальны в связи с пандемией COVID-19. Так, статья Грибовой В.В. и соавт. «Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта» вызовет несомненный теоретический и практический интерес. Авторами представлен облачный сервис, который позволяет накапливать данные о клинических проявлениях острых респираторных вирусных инфекций (включая ассоциированные с особо опасными коронавирусами MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV 2) и с помощью методов искусственного интеллекта существенно облегчить и ускорить постановку предварительного диагноза. Актуальные вопросы микробиологии, эпизоотологии в регионе Якутии освещены в статьях Ахременко Я.А. и соавт., Никитиной А.А. и соавт., Климовой Т.М. и соавт.

Как одно из важных научных направлений в журнале освещаются проблемы арктической медицины. В этом номере представлены результаты молекулярно-генетических исследований у коренных малочисленных народов Якутии с артериальной гипертензией (Софронова С.И. и соавт.), проблемы смертности детского населения арктических районов Республики Саха (Якутия) (Евсеева С.А. и соавт.) и др.

В статье авторов из Тувы (Табиханова Л.Э. и соавт.) «Особенности генофонда тувинского этноса на основе изучения антигенов групп крови в сравнительном аспекте» представлены материалы по современным сибирским популяциям, что, несомненно, вызовет интерес специалистов разного направления.

Хочется верить, что жизнь постепенно войдет в нормальное русло и что статьи, опубликованные на страницах этого выпуска, будут интересны нашим дорогим читателям и полезны в вашей профессиональной деятельности.

Уважаемые коллеги, приятного вам чтения и до встречи в следующем номере журнала.

Главный редактор ***Анна Романова***

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Штаборов, Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева

МИГРАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.01
УДК 612.017.1:616.34

Проведено изучение миграционной и функциональной активности иммунокомпетентных клеток в содержимом кишечника у людей с различными патологиями желудочно-кишечного тракта и у практически здоровых людей. В составе кишечного содержимого регистрировали активно фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты и моноциты, а также лимфоциты без признаков дегенерации и плазматические клетки. Установлены различия миграционной активности клеток в зависимости от патологии желудочно-кишечного тракта. Определены уровни содержания иммунокомпетентных клеток в содержимом кишечника у практически здоровых людей. Установлено, что при болезнях ЖКТ высокий уровень выявления аномальных концентраций провоспалительных цитокинов, наиболее высокое их содержание, регистрируется при злокачественных новообразованиях кишечника.

Ключевые слова: местный иммунитет, слизистая оболочка, лимфоциты, нейтрофилы.

This study focuses on the migration and functional activity of immunocompetent cells in the intestinal contents in people with various pathologies of the gastrointestinal tract and in practically healthy people. Actively phagocytic neutrophilic granulocytes and monocytes, as well as lymphocytes without signs of degeneration and plasma cells, were recorded in the intestinal contents. Differences in the migration activity of cells depended on the pathology of the gastrointestinal tract. The levels of immunocompetent cells in the contents of the intestine in practically healthy people were determined. In gastrointestinal diseases, abnormal concentrations of pro-inflammatory cytokines are detected at a high frequency, the highest content of these cytokines have been recorded in malignant intestinal neoplasms.

Keywords: local immunity, mucous membrane, lymphocyte, neutrophilic granulocyte.

Введение. Ассоциированная лимфоидная ткань кишечника (gut associated lymphoid tissue – GALT) является самым большим органом лимфатической системы, в котором есть все клетки, участвующие в иммунном ответе. Лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта представлена отдельными клеточными элементами (интраэпителиальные лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты) и организованными структурами (Пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины, лимфатические узлы). Однако вопрос о наличии функциональной активности иммунокомпетентных клеток и их функциональной активности в содержимом кишечника до сих пор не выяснен. Участие лимфатических образований в функциональной активности желудочно-кишечного тракта предопределено филогенетически, т.к. на всём протяжении эволюции позвоночных лимфатическая ткань ассоциирована с пищеварительным каналом. Лимфоциты выходят в просвет кишки при пищеварении [4]. Однако нет данных о структуре цитограммы содержимого кишечника и наличии функционально активных лейкоцитов. Также нет сведений о сопоставлении уровня миграции и изменения показателей гемограммы в норме и при патологии. В организме в норме вырабатываются IgA для своих кишечных микробов, и большинство бактерий в кале покрыты IgA, но мало доказательств того, что этот IgA предотвращает проникновение нормальных бактерий в ткани. На сегодняшний день вопрос о секреции IgA остается спорным, до конца не изучено, перераспределяется IgA только путем миграции из периферической крови в слизистую или может секретироваться местно. На выход клеток в просвет кишечника влияют такие факторы, как состояние эпителия, наличие адгезивных молекул, сцепленность клеток эпителия и др. Нарушение межклеточных контактов и проницаемости кишечника обнаруживается при патологических состояниях, нестабильность межклеточных контактов может определять предрасположенность к опухолевой трансформации. Клетки в опухолях образуют менее прочные связи друг с другом, чем нормальные ткани, хотя в некоторых трансформированных тканях сохраняется способность к контактному торможению [4].

В связи с этим представляло интерес изучение активности местных иммунных реакций, активности миграции лейкоцитов и рециркуляции лимфоцитов у людей с различной патологией желудочно-кишечного тракта, включая воспалительные (колит, гастродуоденит), аутоиммунные (колит Крона) и опухолевые (рак прямой кишки, рак толстого кишечника, рак желудка) процессы.

Материалы и методы исследования. Обследованы 581 чел. с хроническими патологиями желудочно-кишечного тракта, обратившиеся в медицинскую компанию «Биокор», из них 106 чел. с колитом Крона, 135 – неспецифическим колитом, 123 – гастродуоденитом, 105 – раком толстого кишечника, 112 – раком прямой кишки. В качестве группы сравнения было обследовано 154 практически здоровых человека, проживающих в г. Архангельске. Проведено исследование периферической венозной крови, отделяемого слизистых оболочек (кишечника), кала. Цитограмму и фагоцитоз изучали в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе и Граму; подсчет производили из расчета на 100 клеток. На лимфоцитах методом непрямой иммунопероксидазной реакции определяли экспрессию маркеров Т-хелперных клеток и NK. В сыворотке крови определяли содержание онкомаркеров РЭА, СА19-9, СА72-4 («CanAg Diagnostica», Швеция), цитокинов IL-6, IL-4, IL-6, TNFα, IL-10 («Bender MedSystems», Австрия) и иммуноглобулинов IgA, IgE («Seramun Diagnostica GmbH», Германия, «Monobind Inc», США) методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Multiscan MC» (Финляндия) и

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лавёрова РАН: **ШТАБОРОВ Вячеслав Анатольевич** – к.б.н., с.н.с., schtaborov@mail.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., директор, гл.н.с., **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., зав. лаб., в.н.с.

автоматическом анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-Rad» (США). Дефицитом IgA считали уровни содержания меньше 1,2 г/л. За высокие уровни реагинов принимали IgE > 100 МЕ/мл. Повышенными уровнями цитокинов считали для Il-1β > 5 пг/л, IL-4 > 20, IL-6 > 20, TNF-α > 20, IL-10 > 20 пг/л. Лимфоцитограмма изучалась по методу Кассирского И.А. [3]. Результаты исследования обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6 («StatSoft», США). Для проверки статистической гипотезы разности значений использовали критерий Шапиро-Уилка. Достоверность различий $p < 0,017$.

Результаты и обсуждение. В табл.1 представлены данные цитограмм кишечного содержимого практически здоровых взрослых людей. Пределы содержания нейтрофилов составляют 7,11–9,93%, лимфоцитов – 17,76-22,5, моноцитов – 1,35-2,49 и плазматических клеток – 4,41-10,86%. Установлено, что воспалительные, аутоиммунные процессы и онкологические болезни обусловливают увеличение содержания нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в просвете кишечника (рис.1-3). Структура цитограмм кишечного содержимого различна в зависимости от характера заболевания (табл. 1). Установлено, что при воспалительных процессах (гастродуоденит, колит), в том числе аутоиммунном (колит Крона), и злокачественных новообразованиях кишечника активизируются миграции и слущивание в просвет кишечника нейтрофилов. Данные клетки мигрируют в очаги неблагополучия первыми; они не только фагоцитируют, формируют ловушки, но и являются секретирующими, выделяя все известные цитокины [5,8]. Нейтрофильная миграция наиболее значима при неспецифическом колите (22,84±0,77 %). Для аутоиммунного колита Крона характерно более высокое содержание моноцитов в составе цитограммы (10,86±1,22 %). При опухолях кишечника специфических особенностей цитограммы не установлено. Известно, что основная часть моноцитов находится в тканях, поэтому даже незначительные изменения содержания моноцитов в крови свидетельствуют о значимой реакции со стороны моноцитарной системы. Моноциты фагоцитируют, формируют ловушки, секретируют цитокины и колониестимулирующие факторы [2]. Как правило, моноциты приходят в очаг воспаления после нейтрофильных гранулоцитов и обеспечивают элиминацию продуктов распада. Миграция моноцитов в слизистую и просвет кишечника ассоциирована с дефицитом содержания натуральных киллеров крови. Происхождение натуральных киллеров не совсем ясно: есть клетки, не имеющие антигена Т-лимфоцитов (CD3-CD16+CD56+); наряду с этим есть NK с антигеном Т-лимфоцитов, так называемые тимусзависимые NK (CD3+CD16+CD56+), участвующие в специфических иммунных реакциях с антителообразованием. Наиболее выраженная реакция моноцитов установлена при колите Крона, что ассоциирует с дефицитом в крови натуральных киллеров в 54,72 %. Самую большую группу клеток в содержимом кишечника составили лимфоциты. Уровни их фактически не различались в зависимости от патологии, но при колите Крона нарастает число плазматических клеток. Наличие плазмоклеточной реакции в кишечнике при колите Крона, подтверждает реальность местного синтеза антител [7].

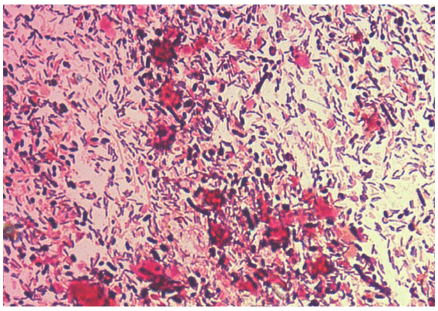


Рис. 1. Мазок кала при неспецифическом колите. Окраска по Граму. ×1000. Миграция клеток, преимущественно нейтрофилов, фагоцитоз

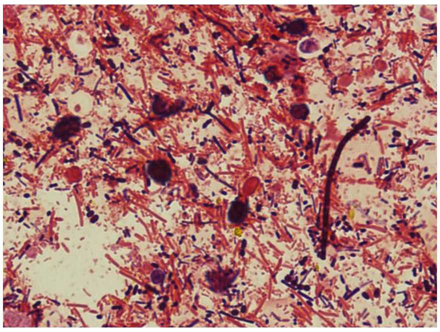


Рис. 2. Мазок кала при неспецифическом колите. Окраска по Граму. ×1000. Лимфоциты, плазматические клетки

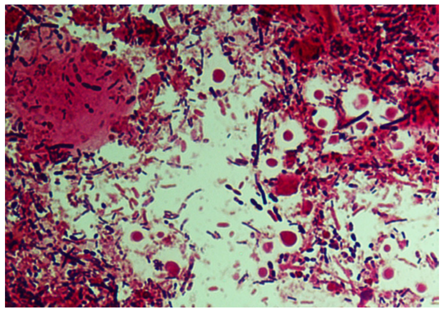


Рис. 3. Мазок кала при колите Крона. Окраска по Граму. ×1000. Плазматические клетки, сорбционная активность эпителия

Таблица 1

Цитограммы содержимого кишечника, %

Показатель	Практически здоровые (n=154)	Гастро-дуоденит (n=123)	Колит (n=135)	Колит Крона (n=106)	Рак толстого кишечника (n=105)	Рак прямой кишки (n=112)
Нейтрофильные	8,52±0,47	12,72±0,31	22,84±0,77	13,52±0,19	11,06±0,28	12,2±0,30
Моноциты/ макрофаги	1,92±0,19	7,58±1,02	6,75±0,85	10,86±1,22	8,81±1,33	8,79±1,32
Лимфоциты	20,13±0,79	28,35±0,58	24,94±0,43	34,36±0,96	32,99±0,96	33,71±0,82
малые	7,09±0,11	17,46±0,34	17,49±0,52	16,41±0,23	17,46±0,36	20,17±0,48
средние	13,04±0,23	11,39±0,37	6,62±0,18	17,87±0,36	15,45±0,48	12,4±0,43
Плазматические	7,50±1,12	5,06±2,41	3,89±2,50	12,95±3,07	7,36±2,83	5,25±2,79
Сорбционная активность эпителиоцитов	58,39±7,39	87,5±2,31	95,32±2,59	126,53±4,73	90,09±3,05	114±4,86
Активные фагоциты	49,96±1,21	52,93±0,47	52,42±0,41	58,02±0,09	54,99±0,43	52,12±0,40
Дефицит фагоцитоза	47,83	42,28	50,37	50,94	51,43	61,61

В структуре лимфоцитограммы среди малых лимфоцитов уровень клеток с признаками дегенерации минимален и не превышает 10 % от общего содержания малых лимфоцитов в просвете кишечника. В то время как среди клеток среднего размера (средние лимфоциты) частота выявления их с признаками дегенерации выше в 3-3,5 раза (24-42%). Миграция лимфоцитов не является односторонней; лимфоциты в отличие от других иммунокомпетентных клеток способны к рециркуляции [12, 13, 19]. По составу лимфоцитограммы 17,46-20,17% составляют малые лимфоциты, которые, как известно, отражают процессы рециркуляции этих клеток из тканей в лимфоидные органы [12, 13, 19]. Большинство интраэпителиальных лимфоцитов идентифицируются как CD3+ зрелые Т-клетки, соответственно в 5 и 15 % их популяции имеют на мембране CD4 или CD8. Преобладание CD8+ характерно для лимфоидного пула lamina propria. Интраэпителиальные лимфоциты проявляют цитотоксическое действие, секретируют лимфокины, регулируют регенерацию слизистого эпителия, участвуют в обеспечении толерантности к пищевым антигенам [1]. Почти 50% популяции интраэпителиальных лимфоцитов составляют регуляторные γδТ-лимфоциты [14]. Большую популяцию интраэпителиальных лимфоцитов составляют CD4+CD25+; есть мнение, что они не способны к пролиферации, во всяком случае, в условиях in vitro в ответ на стимуляцию тимус-зависимым антигеном [16]. Известно, что интраэпителиальные лимфоциты, имея рецепторы к IL-2, не секретируют его, но провоспалительный цитокин IL -10 и трансформирующий фактор роста-β продуцируют в очень больших количествах [11]. CD4+CD25+ участвуют в формировании толерантности при введении низких доз белка, но не оказывают существенного влияния при использовании больших доз [9, 10]. Можно полагать, что именно малые лимфоциты, выполняя информационную роль, мигрируют из ближайшего лимфатического образования. Известно, что ответом на миграцию лимфоцитов из кишечника в Пейеровы бляшки является массовая гибель больших лимфоцитов в центрах размножения лимфоидного образования [6, 17, 20]. Это, на наш взгляд, свидетельствует о причастности данных реакций к формированию толерантности к пищевым антигенам и продуктам жизнедеятельности кишечной микрофлоры.

Мощными регуляторами миграции и рециркуляции клеток являются цитокины. Оценивая уровень цитокиновой активности у практически здоровых людей, установлено, что частота содержания в крови повышенных концентраций провоспалительных цитокинов невелика и составляет от 1,19 до 8,43 %. Дефицит IgA в крови установлен в пределах 14,55 %, повышенные концентрации IgE составили 21,59 %. При болезнях ЖКТ уровень выявления аномально высоких реакций со стороны изучаемых иммунологических параметров нарастает, наиболее высокие концентрации провоспалительных цитокинов появляются, как правило, при злокачественных новообразованиях кишечника (табл. 2).

Наиболее высокий уровень повышенного содержания IL-1ß установлен при раке толстого кишечника (59,05 %), также как и частота аномально высоких концентраций IL-10 (23,81 %). При колите Крона наиболее высокие концентрации IL-4 в венозной крови – 26,32±0,14 пг/мл, повышенные уровни регистрируются у 23,58% обследованных; наиболее низкие уровни IL-1β – 4,58±0,08 пг/мл, частота повышенных концентраций – 36,9%. При неспецифическом колите цитокиновая реакция характеризуется умеренным ростом провоспалительных цитокинов, на фоне низких уровней противовоспалительного IL-10, содержание которого в периферической крови составило 11,32±0,07пг/мл. Противовоспалительный цитокин IL-10 обусловливает снижение экспрессии активирующих генов и щеддинг рецепторных структур [15]. При колите Крона и злокачественных новообразованиях наиболее часто выявляли повышенные концентрации IgE (соответственно 62,19 и 55,24 %). Самые высокие концентрации реагинов отмечаются при злокачественных новообразованиях – 169,71±0,56 МЕ/мл. Дефицит сывороточного IgA наиболее часто регистрируется у людей с раком прямой кишки в 65,71 % случаев. При неспецифическом колите дефицит IgA выявляется фактически в два раза реже – у 31,71% обследованных. У онкологических больных довольно высокая частота регистрации дефицита натуральных киллеров (NK) и Т-хелперов (CD4+), соответственно Т-хелперный дефицит регистрировали в 74,29% случаев, дефицит содержания натуральных киллеров – у 60,71% обследованных.

Заключение. В ходе исследования в составе кишечного содержимого регистрировали активно фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты и моноциты, а также лимфоциты без признаков дегенерации и плазматические клетки. Нейтрофильные гранулоциты в просвете кишечника активно фагоцитируют (49,96±1,21-58,02±0,09 %), фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов при патологии ЖКТ заметно выше, чем у практически здоровых лиц. Исключение составляют случаи злокачественных новообразований, когда дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов достигает 61,61%. Цитокиновая реакция при воспалительных процессах ЖКТ является умеренной и относительно равномерной по сравнению с таковой при аутоиммунном воспалении и опухолях.

При колите Крона наиболее выражена миграция моноцитов в просвет кишечника, что в какой-то степени взаимосвязано с местным вариантом антителообразования и появлением плазматических клеток. Выселение лимфоцитов в просвет кишки повышается при патологии органов ЖКТ

Таблица 2

Частота регистрации высоких уровней параметров иммунной защиты людей, %

Показатель	Практически здоровые	Гастро-дуоденит (n=123)	Колит (n=135)	Колит Крона (n=106)	Рак толстого кишечника (n=105)
IL-1ß > 5 пг/мл	1,19		22,96	36,79	59,05
IL-4, > 20 пг/мл	4,34		10,37	23,58	18,09
IL-6 >20 пг/мл	8,43	17,89	14,07	29,25	32,38
TNFα, > 20 пг/мл	5,47		11,85	17,92	20,95
IL-10, > 20 пг/мл	1,14		8,89	16,98	23,81
IgE >100 МЕ/мл	21,59	41,46	15,56	62,19	55,24
РЭА, пг/мл, > 5	4,44	39,84	51,85	36,79	70,48
СА19-9, МЕ/мл >30	9,30	36,59	32,59	33,02	71,43
СА72-4,нг/мл >3	-	19,51	23,70	17,92	48,57
IgE >100 МЕ/мл	21,59	41,46	15,56	62,19	55,24

и является отражением активности местных иммунных реакций. Практически 50 % лимфоцитов представлены средними клетками и большими лимфоцитами, последние составляют 2-5 %. Низкий уровень гибели больших лимфоцитов (1-2 %) подтверждает реальность развития местной иммунной реакции с их потенциальной возможностью к лимфопролиферации.

Особенностей миграционной активности в кишечнике при злокачественных новообразованиях, по сравнению с другими воспалительными процессами, выявить не удалось. Наиболее характерным признаком при раке толстого кишечника является чрезвычайно низкая фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов крови, очень высока частота регистрации Т-хелперного дефицита (74,29 %) и повышенных концентраций IL-10 (23,81 %). Наиболее высокая частота регистрации повышенных концентраций в крови IL-10 при злокачественных новообразованиях свидетельствует о значительной роли иммунодепрессии при данной патологии.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА РАН «Влияние общего охлаждения на нейро-иммуно-эндокринную регуляцию гомеостаза человека», № государственной регистрации АААА-А17-117033010124-7.

Литература

1. Бурмистрова А.Л. Иммунный гомеостаз и микросимбиоценоз. Метаморфозы и пути развития воспалительных заболеваний кишечника / А.Л. Бурмистрова. – Челябинск: Челябинский дом печати, 1997. – 215 с.

Burmistrova A.L. Immune homeostasis and microsymbiocenosis. Metamorphoses and the development of inflammatory bowel diseases / A.L. Burmistrova // Chelyabinsk: Chelyabinsk Press House, 1997. – 215 p.

2. Григорова О.П. Роль моноцитарной системы в реактивности человека / О.П. Григорова. - М.: Медицина, 1956. – С. 189.

Grigorova O.P. The role of the monocytic system in human reactivity / O.P. Grigorova. - M.: Medicine, 1956. – P.189.

3. Кассирский Н.А. Клиническая гематология / Кассирский Н.А., Алексеев Г.А. - М.: Медицина, 1970. – 799 с.

Kassirsky N.A. Clinical Hematology / N.A. Kassirsky, G.A. Alekseev. – M.: Medicine, 1970. – 799 p.

4. Маленков А.Г. Межклеточные контакты и реакции тканей / Маленков А.Г., Чуич Г.А. – М.: Медицина, 1979. – 136 с.

Malenkov A.G. Intercellular contacts and tissue reactions / A.G. Malenkov, G.A. Chuich. – M.: Medicine, 1979. – 136 p.

5. Нехаев С.Г. Полиморфноядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма / С.Г. Нехаев, С.Г. Григорьев // Иммунология. – 2010. – Т. 31, №3. – С. 116-118.

Nekhaev S.G. Polymorphonuclear leukocytes as a system of antiendotoxic defense of an organism / S.G. Nekhaev, S.G. Grigoryev // Immunology. – 2010. – V. 31, № 3. – P. 116-118.

6. Пономарева Т.В. Лимфоидный аппарат кишечника кролика в норме и при искусственной сенсибилизации / Т.В. Пономарева // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1965. – Т.48. Вып.4. – С. 67-74

Ponomareva T.V. The lymphoid apparatus of the intestine of the rabbit in norm and with artificial sensitization / T.V. Ponomareva // Archive of Anatomy, Histology and Embryology. – 1965. – V. 48. Is. 4. – P. 67-74

7. Шварцман Я.С. Местный иммунитет / Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон. // Л.: «Медицина», 1978. – 224 с.

Schwartzman Ya.S. Local immunity / Ya.S. Schwartzman, L.B. Hazenson. - Leningrad: Medicine. – 1978. – 224 p.

8. Cascao R. Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases / R. Cascao, H.S. Rosario, J.E. Fonseca // Acta reumatol. port. – 2009. – V. 34, № 2B. – P. 313-326.

9. Chung Y. Complementary role of CD4+CD25+ regulatory T cells and TGF-β in oral tolerance / Y.Chung, S.H.Lee, D.H. Kim [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2005. – V. 77. – P.906-913

10. Chung Y. Kinetic analysis of oral tolerance: memory lymphocytes refractory to oral tolerance / Y.Chung, S.Y.Chang, C.Y.Kang // J. Immunol. – 1999. – V. 163. – P. 3692-3698.

11. Dubois B. Innate CD4+CD25+ regulatory T cells are required for oral tolerance and inhibition of CD8+ T cells mediating skin inflammation / B.Dubois, L.Chapat, A.Goubier [et al.] // Blood. – 2003. – V. 102. – P. 3295-3301. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0727

12. Field E.O. Turnover rate of normal blood lymphocytes and exchangeable pool size in man, calculated from analysis of chromosomal aberrations sustained during extracorporeal irradiation of the blood / E.O. Field, H.B.A. Sharpe, K.B. Dawson, V. Andersen, S.A. Killmann, E. Weeke // Blood. – 1972. – V. 39. – P. 39-56. DOI:10.1182/blood.V39.1.39.39

13. Ford W.L. The traffic of lymphocytes / W.L. Ford, J.L. Gowans // Seminars in hematology. – 1969. – V. 6, Is.1 – P.67-83.

14. Fujihashi K. Peyer`s patches are required for oral tolerance to proteins / K.Fujihashi, T.Dohi, P.Rennert [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – V. 98. – P.3310-3315. DOI: 10.1073/pnas.061412598

15. Hebeda C.B. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10 / C.B. Hebeda, S.A. Teixeira, E.K. Tamura, M.N. Muscara, S.B.V. de Mello, R.P. Marcus, S.H.P. Farsky // Clin. and Exp. Immunol. – 2011. – V. 165, № 2. – P. 172-176. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04396.x

16. Itoh M. Thymus and autoimmunity: production of CD4+CD25+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of thymus in maintaining immunologic self-tolerance / M. Itoh, T.Takahashi, N.Sakaguchi [et al.] // J. Immunol. – 1999. – V. 162 (9). – P.5317-5326.

17. Normane A. Lymphocyte lifetime in women / A. Normane, M.S. Sasaki, R.E. Ottoman, A.G. Fingerhut // Science. – 1965. – V. 147, Is 3659/ – P. 745-753. DOI: 10.1126/science.147.3659.745

18. Pitt J.M. Blockade of IL-10 signaling during bacillus Callmette-Guerin vaccination enhances and sustains Th1, Th17 and innate lymphoid IFN-γ and IL-17 responses and increases protection to Mycobacterium tuberculosis infection / J.M. Pitt, E. Stavropoulos, P.S. Redford, A.M. Beebe, G.J. Bancroft, D.B. Young // J. Immunol. – 2012. – V. 189, № 8. – P. 4079-4087. DOI: 10.4049/jimmunol.1201061

19. Springer T.A. Traffic signals for lymphocytes recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm / T.A. Springer // Cell. – 1994. – V. 76, Is. 2. – P. 301-314. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90337-9

20. Waksman B.H. Role of the thymus in immune reactions in rats. III. Changes in the lymphoid organs of thymectomized rats. / B.H. Waksman, B.G. Arnason, B.D. Jankovic. // Journal of Experimental Medicine. – 1962. – V.116. – P.187-206. DOI: 10.1084/jem.116.2.187

И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОГЕСТЕРОНСИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.02

УДК 577.175.632:618.36-06:616-076.5 (618.344+611-018.54):618.39] 578.825.12

С целью выявления взаимосвязи между показателями прогестеронсинтетической активности формируемого фетоплацентарного комплекса и характером клинико-эхографических проявлений угрозы выкидыша в группах женщин с различным течением цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции исследовано 100 ворсинчатых хорионов на сроке 9-12 недель беременности. Выявлена значимая зависимость частоты развития угрозы выкидыша и ее клинико-эхографических проявлений от обострения ЦМВ инфекции в первом триместре, что сочеталось с низкими значениями прогестерона и 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназы в ворсинчатом хорионе по сравнению с группой с латентным течением инфекции.

Ключевые слова: прогестерон, 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он, ворсинчатый хорион, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

100 villous chorions at 9-12 weeks of pregnancy were studied in order to identify the relationship between the indicators of progesterone synthetic activity of the fetoplacental complex being formed and the nature of clinical and echographic manifestations of the threatened miscarriage in groups of women with different course of cytomegalovirus infection (CMV) infection. It was identified a significant dependence of the frequency of the threatened miscarriage and its clinical and echographic manifestations on the exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy, which was combined with low values of progesterone and 3β-hydroxy-5-pregnen-20-one-dehydrogenase in the villous chorion compared to the group with a latent course of infection.

Keywords: progesterone, 3β-hydroxy-5-pregnen-20-one, villous chorion, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Введение. Среди важнейших проблем акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности ранних сроков. Частота самопроизвольных выкидышей в первом триместре беременности на протяжении последних лет остается стабильно высокой и составляет 15-20% от всех беременностей [1].

В патогенезе самопроизвольных выкидышей непосредственное участие принимают такие факторы, как инфекционная и эндокринная патологии у женщин [4,7,11]. Среди инфекций, имеющих прямой абортогенный эффект, возникающий из-за токсичности вируса и его цитопатического действия на эмбриональные и провизорные органы, выделяют цитомегаловирусную (ЦМВ) инфекцию. К основным гормонам, участвующим в поддержании беременности, относят прогестерон и его предшественника прегненолон (3β-гидрокси-5-прегнен-20-он) [8,10]. Для нормального течения гестации значимы токолитический, гестагенный и иммуномодулирующий эффекты [3]. Показано уменьшение системных показателей прогестерона при угрозе выкидыша и преждевременных родах, плацентарной недостаточности [2].

Однако отсутствует сравнительный анализ клинического течения первого триместра беременности у женщин с различной по форме ЦМВ инфекцией, эхографических маркеров угрозы выкидыша и их связь с состоянием прогестеронсинтетической функции формируемого фетоплацентарного комплекса.

Цель исследования - выявление взаимосвязи между показателями прогестеронсинтетической активности формируемого фетоплацентарного комплекса и характером клинико-эхографических проявлений угрозы выкидыша в группах женщин с различным течением ЦМВ инфекции.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование 100 ворсинчатых хорионов в срок 9-12 недель беременности, из которых 30 получены при медицинском аборте от женщин с отсутствием в анамнезе ЦМВ инфекции (контрольная группа), 35 - от женщин с латентной ЦМВ инфекцией (группа сравнения) и 35 - при инструментальной ревизии полости матки от женщин с обострением ЦМВ инфекции и самопроизвольным выкидышем (основная группа).

Гистохимический анализ криостатных срезов ворсинчатого хориона проводили методом Lojda для исследования фермента, катализирующего синтез прогестерона. В качестве субстрата использовали 2мМ раствор 3β-гидрокси-5-прегнен-20-она (Sigma-Aldrich). Для количественного измерения экспрессии фермента использовали систему компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящую из микроскопа MEIJI (Япония), цифрового фотоаппарата Canon (Япония), программного обеспечения Scion Image (США).

Методом иммуноферментного анализа при помощи стандартных тест-наборов ООО «Хема-Медика» (Россия) в гомогенате ворсинчатых хорионов и сыворотке периферической крови, взятой утром натощак, определялся уровень прогестерона.

С целью обнаружения антител иммуноглобулинов (Ig) классов M и G к ЦМВ, а также авидности IgG-антител использовали иммуноферментный анализ и соответствующие тест-системы производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Определение ЦМВ в периферической крови, соскобе буккального эпителия, содержимом

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: **ДОВЖИКОВА Инна Викторовна** – д.б.н., в.н.с., dov_kova100@rambler.ru, ORCID 0000-0001-8938-3594, **АНДРИЕВСКАЯ Ирина Анатольевна** – д.б.н., проф., зав. лаб., irina-andrievskaja@rambler.ru, ORCID 0000-0003-0212-0201, **ПЕТРОВА Ксения Константиновна** - врач акушер-гинеколог клиники ДНЦ ФПД, ksuha20031982@mail.ru, ORCID 0000-0002-6763-9744.

цервикального канала выполняли методом полимеразной цепной реакции. На основании лабораторных и клинико-анамнестических данных устанавливали диагноз обострения хронической ЦМВ-инфекции.

Эхографическое исследование выполнялось на аппарате ультразвуковой диагностики SonoScape S6 (Китай) в режиме импульсного и цветного допплеровского картирования.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica. 10.0 (StatSoftInc., США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова – Смирнова. С целью проверки равенства средних значений в выборках с нормальным распределением ис-пользовали t-критерий Стьюдента. Для оценки равенства дисперсий между независимыми выборками применяли критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Анализ различия частоты в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия $\chi2$ Пирсона, при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10 использовался критерий с поправкой $\chi2$ Йейтса. Анализ относительных рисков (ОР) проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение. Характер течения первого триместра беременности у женщин основной группы с обострением хронической ЦМВ инфекции определялся наличием у всех обследуемых выраженного болевого синдрома с тянущими болями внизу живота и кровянистыми выделениями разной степени выраженности. Среди эхографических критериев начавшегося самопроизвольного выкидыша наиболее часто встречались: гипертонус миометрия, предлежание хориона, увеличение его толщины, ретрохориальная гематома, деформация плодного яйца и низкое его расположение (таблица). Увеличение толщины хориона, по-видимому, является следствием инволютивно-экссудативной реакции, возникающей на фоне инфицирования, что подтверждалось данными ПЦР-анализа. В 28% случаев в тканях хориона выявлялось наличие ДНК ЦМВ.

В группе сравнения клинические признаки угрозы выкидыша диагностированы у 10 (29%) женщин, что сопровождалось тянущими болями внизу живота у 6 (17%) и мажущими кровянистыми выделениями из половых путей у 2 (6%). Из признаков угрозы выкидыша эхографически часто встречались: гипертонус миометрия, предлежание хориона и ретрохориальная гематома (таблица).

При оценке системных и локальных показателей прогестерона в основной группе женщин с обострением ЦМВ инфекции выявлено их уменьшение в сыворотке крови до 63,70±2,33 нмоль/л ($p<0,001$), в ворсинчатом хорионе – до 82,49±1,01 нмоль/л ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой (102,11±3,34 и 143,83±2,15 нмоль/л соответственно). Обращало внимание выявляемое уменьшение цитофотометрических показателей 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназы до 17,2±1,01 пиксель/мкм^2 (контрольная группа – 28,3±1,97 пиксель/мкм^2) ($p<0,001$) (рис.1-2). В группе сравнения концентрация прогестерона в сыворотке крови составила 87,50±3,11 нмоль/л ($p<0,001$), в ворсинчатом хорионе – 127,23±1,09 нмоль/л ($p<0,001$), цитофотометрические показатели 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназы – 22,7±1,80 пиксель/мкм^2 ($p<0,01$) (рис. 3).

Дополнительно был проведен сравнительный анализ клинико-эхографических параметров и показателей прогестеронсинтетической активности формируемого фетоплацентарного комплекса с оценкой рисков по величине $\chi2$ в исследуемых группах.

По результатам анализа выявлена значимая зависимость частоты развития угрозы выкидыша в первом триместре от обострения ЦМВ инфекции ($\chi2=31,386$, $p<0,001$). Вероятность ее возникновения в группе женщин основной группы в 3,5 раза выше (ОР=3,500; 95% ДИ: 2,073 – 5,910), чем в группе сравнения. Зависимость частоты возникновения тянущих бо-

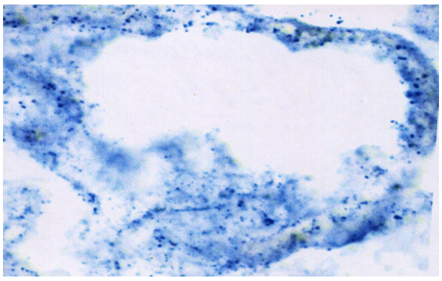


Рис. 1. Ворсинчатый хорион 10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназу. Интенсивность гистохимической реакции – 28,3±1,97 пиксель/мкм^2. Увел. 40 x 15

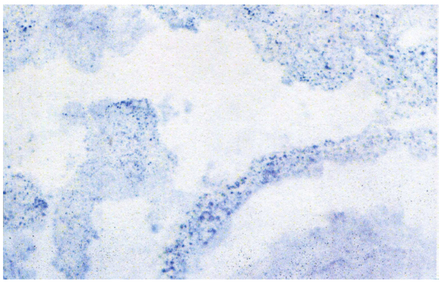


Рис. 2. Ворсинчатый хорион 10 недель беременности. Обострение цитомегаловирусной инфекции. Гистохимическая реакция на 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназу. Отмечается снижение активности реакции до 17,2±1,01 пиксель/мкм^2. Увел. 40 x 15

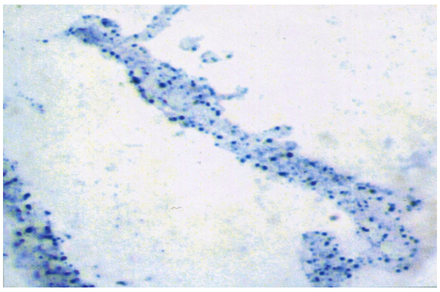


Рис. 3. Ворсинчатый хорион 10 недель беременности. Латентная цитомегаловирусная инфекция. Гистохимическая реакция на 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназу. Отмечается снижение активности реакции до 22,7±1,80 пиксель/мкм^2. Увел. 40 x 15

Эхографические признаки угрозы прерывания беременности на ранних сроках в исследуемых группах, абс.число (%)

Выявленное изменение	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	P
Увеличение толщины хориона	8 (27)	-	
Предлежание хориона	18 (60)	6 (17)	<0,001
Деформация плодного яйца	10 (33)	-	
Низкое расположение плодного яйца	3 (10)	-	
Ретрохориальная гематома	16 (53)	4 (11)	<0,001
Гипертонус миометрия	25 (83)	8 (23)	<0,001

Примечание: Р – значимость различий при сравнении женщин с обострением ЦМВ инфекции и ее латентным течением.

лей внизу живота от обострения ЦМВ инфекции в ранние сроки беременности также статистически значима ($\chi 2 = 41,59$, $p<0,001$), и риск их развития составил 5,83 (ОР=5,833; 95% ДИ: 2,816 – 12,085). Кроме того, статистически значима зависимость появления мажущих кровянистых выделений из половых путей от обострения ЦМВ инфекции ($\chi 2 = 53,745$, $p<0,001$), их риск в основной группе составил 17,5 (ОР=17,500; 95% ДИ: 4,556 – 67,219) по сравнению с группой контроля.

При оценке ультразвуковых маркеров угрозы прерывания беременности была установлена значимая зависимость выявления гипертонуса миометрия от обострения ЦМВ инфекции в ранние сроки беременности ($\chi 2 = 21,28$, $p<0,001$). Риск развития данного нарушения в группе женщин основной группы составил 3,646 (ОР=3,646; 95% ДИ: 1,943– 6,841). Также статистически значима зависимость частоты предлежания хориона от обострения ЦМВ инфекции ($\chi 2=10,966$, $p<0,001$). Вероятность предлежания хориона у беременных основной группы была в 3,5 раза (ОР=3,500; 95% ДИ: 1,597 – 7,672) выше, чем в группе сравнения. Кроме того, зависимость возникновения ретрохориальной гематомы от обострения ЦМВ инфекции также статистически значима ($\chi 2=11,422$, $p<0,001$). Риск возникновения данного маркера угрозы прерывания беременности у беременных основной группы в 4,667 раза выше (ОР=4,667; 95% ДИ: 1,749 – 12,449), чем у беременных контрольной группы.

У всех женщин основной группы выявлено значительное снижение уровня прогестерона и 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназы, в подгруппе сравнения эти показатели изменились менее выраженно. По результатам сравнительного анализа установлена сильная зависимость снижения уровня прогестерона и 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-де-гидрогеназы от обострения ЦМВ инфекции ($\chi 2=31,869$, $p<0,001$). Риск развития данных нарушений в группе женщин с обострением ЦМВ инфекции составил 3,5 (ОР=3,500; 95% ДИ: 2,073 – 5,910).

По результатам корреляционного анализа выявлена прямая сильная корреляция между прогестероном и 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназой ($r=0,82$ и $r=0,75$, $p<0,001$), что указывало на патогенетическую роль инфекции в метаболической дезактивации энзима, определяющей недостаточность синтеза прогестерона. Вместе с тем корреляции меж-ду системными и локальными пока-зателями прогестерона выявлено не было, что указывало на специфику мест выработки и реализуемого гормоном эффекта на клетки-мишени слизистой матки и ворсинчатого хориона.

Причиной выявленных закономерностей, по-видимому, является вызываемое обострением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности развитие воспалительных процессов в маточно-плацентарной зоне, что сопровождается нарушением имплантации и формирования фетоплацентарного комплекса [4, 6,9]. Возникающая на этом фоне функциональная и метаболическая дизадаптация, как показывают проведенные исследования, приводит к формированию энзиматической 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он-дегидрогеназной недостаточности, что вызывает уменьшение продукции прогестерона трофобластом. Формируемый дефицит прогестерона усиливает проявления воспаления за счет модуляции цитокинового ответа по Th-1 типу, что инициирует апоптоз трофобласта, приводит к редукции маточно-плацентарного кровообращения и угрозе выкидыша [5].

Заключение. ЦМВ инфекция у женщин в анамнезе и нарушение прогестеронсинтетической активности трофобласта являются значимыми факторами риска угрожающего течения первого триместра беременности, исход которой, согласно полученным результатам исследования, зависит от активности вируса и уровня прогестерона.

Литература

1. Боровкова Е.И. Самопроизвольный выкидыш: состояние изученности вопроса / Боровкова Е.И., Мартынова И.В. // Исследования и практика в медицине. – 2014. –Т.1, №1. – С. 52-56.

Borovkova E.I. Spontaneous miscarriage: state study questions / E.I. Borovkova, I.V. Martynova // Research and practice in medicine. – 2014. –Vol.1, №1. – P. 52-56.

2. Воскресенский С.Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности / Воскресенский С.Л., Тришина В.Л. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. - Т. 66, № 4. – С. 32–39. doi: 10.17816/JOWD66432-39

Voskresenskiy S.L. The contents of progesterone in the blood of pregnant in I and II trimesters of gestation with an unfavorable outcome of the pregnancy / S.L. Voskresenskiy, V.L. Trishina // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2017. - Vol. 66, № 4. – P. 32–39. doi: 10.17816/JOWD66432-39

3. Довжикова И.В. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) / Довжикова И.В., Луценко М.Т. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 94-104. doi: 10.12737/20128

Dovzhikova I.V. Modern concepts of progesterone role (review) / I.V. Dovzhikova, M.T. Lutsenko // Bulletin of physiology and pathology of respiration. – 2016. – № 60. – P. 94-104. doi: 10.12737/20128

4. Потапов В.П. Факторы риска и цитоморфологическая характеристика хориона в генезе самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре / Потапов В.П., Пекарев О.Г., Надеев А.П. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т.6, №3. – С.39-44.

Potapov V.P. Risk factors and cytomorphological characteristics of the chorion in the genesis of spontaneous abortion in first trimester / V.P. Potapov, O.G. Pekarev, A.P. Nadeev // Obstetrics, gynecology and reproduction. – 2012. – Vol.6, №3. – P. 39-44.

5. Andrievskaya I.A. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection / I.A. Andrievskaya, M.T. Lucenko, O.P. Babenko // International Journal of Biomedicine. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 184-187.

6. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection / E. Maidji, G. Nigro, T. Tabata [et al.] // Am. J. Pathol. – 2010. – Vol. 177, №3. – P. 1298-1310. doi: 10.2353/ajpath.2010.091210.

7. Cheshik S.G. Human cytomegalovirus infection and spontaneous abortion in pregnant women of I and II trimester / S.G. Cheshik, L.B. Kisteneva //Vopr. Virusol. – 2016. – Vol. 61, №2. – P. 74-78.

8. Chatuphonprasert W. Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta / W. Chatuphonprasert, K. Jarukamjorn, I. Ellinger // Front. Pharmacol. 2018. – Vol. 9. – P.1027. doi: 10.3389/fphar.2018.01027.

9. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction / D. Chou, Y. Ma, J. Zhang [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. – Vol. 194, №2.– P.535-541. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.073

10. Placental production of progestins is fully effective ivn villous cytotrophoblasts and increases with the syncytiotrophoblast formation / C. Fraichard, F. Bonnet, A. Garnier [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. – 2020. – Vol. 499. – P.110586. doi: 10.1016/j.mce.2019.110586.

11. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion / G. Nigro, M. Mazzocco, E. Mattia [et al.] //J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, №8. – P. 983-989. doi: 10.3109/14767058.2010.547963.

М.В. Егорова, Л.И. Мордовская, Т.М. Климова, С.Д. Алексеева

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.03
УДК 616-002.56/.58, 577.161.2 (571.56)

СТАТУС ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЯКУТИИ

Проведено исследование уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов с различными формами туберкулеза, находившихся на стационарном лечении в 2017-2018 гг. Установлено, что недостаточность витамина D встречается у 95,5% обследованных. Причем тяжелый дефицит, уровень 25(OH)D ниже 10 нг/мл, встречался у 48,9% пациентов.

Ключевые слова: витамин D, туберкулез, 25(OH)D, кальцидиол, Якутия.

A study of serum vitamin D levels in patients with various forms of tuberculosis who were on hospital treatment in 2017-2018 was conducted. Vitamin D deficiency was found to occur in 95, 5% of those examined. Serious deficiency with the level of 25(OH) D below 10 ng/ml was found in 48, 9% of patients.

Keywords: vitamin D, tuberculosis, 25(ON) D, calcidiol, Yakutia.

Введение. Туберкулез является одной из самых актуальных и недооцениваемых проблем здравоохранения во всем мире, а также социально-медицинской проблемой всех стран [6]. По данным ВОЗ, в 2017 г. в мире туберкулезом заболели 10 млн чел., 1,3 млн чел. умерли от этой болезни. Россия в настоящее время входит в число 22 стран мира с наиболее высоким бременем по туберкулезу [1].

Туберкулез часто совпадает с дефицитом питательных веществ, в том числе витамина D. Витамин D играет жизненно важную роль в естественном механизме защиты организма от инфекции, поскольку он способствует активации макрофагов и моноцитов, что важно в патогенезе. При инфицировании микобактериями туберкулеза кальцидиол, основной циркулирующий метаболит витамина D, поддерживает индукцию врожденного противомикробного иммунного ответа, вызывая ограничение роста микобактерий туберкулеза [16]. Высокие дозы витамина D широко использовались для лечения больных туберкулезом в доантибактериальную эпоху [8].

Таким образом, витамин D может играть определенную роль в лечении туберкулеза, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования: изучить обеспеченность витамином D пациентов с туберкулезом в Якутии.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено среди 88 пациентов, находившихся в 2017-2018 гг. на стационарном лечении в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» с подтвержденным диагнозом туберкулез (51 мужчина и 37 женщин). На момент исследования пациенты не принимали витамин Д.

В сыворотке крови участников определяли концентрацию 25-гидрокси-холекальциферола 25 (OH)D с помощью ИФА-набора компании Euroimmun, Германия. При оценке содержания 25 (OH)D в сыворотке крови использовали следующие критерии: оптимальный уровень - 30-100 нг/мл; недостаточное содержание - 20-30; дефицит витамина D -10-20; тяжелый дефицит витамина D – менее 10 нг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22. При сравнении групп использовали t-критерий Стьюдента для независимых групп, критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. В табл.1 представлены основные характеристики обследованной группы. Средний возраст пациентов составил 40,7 (16,1) лет. Мужчины были статистически значимо старше женщин (p=0,035). Наиболее частыми формами туберкулеза среди мужчин был инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких.

Распределение содержания 25 (OH) D отличалось от нормального в обеих половых группах, в связи с чем для описания мер центральной тенденции и рассеяния переменной использовано квартильное распределение. Со-

Таблица 1

Основные характеристики обследованных пациентов

Показатель	Оба пола n=88	Мужчины n=51	Женщины n=37	p
Средний возраст, лет	40,7 (16,1)	43,9 (13,6)	36,3 (18,2)	0,035
Форма туберкулеза, n (%)				
Диссеминированный туберкулез	17 (19,3)	14 (27,5)	3 (8,1)	0,023
Инфильтративный туберкулез	48 (54,5)	29 (56,9)	19 (51,4)	
Очаговый туберкулез	8 (9,1)	1 (2,0)	7 (18,7)	
Туберкулема	4 (4,5)	3 (5,9)	1 (2,7)	
Казеозная пневмония	3 (3,4)	2 (3,9)	1 (2,7)	
ТВГЛУ	3 (3,4)	0 (0)	3 (8,1)	
ПТК	2 (2,3)	1 (2,0)	1 (2,7)	
Другие формы	3 (3,4)	1 (2,0)	2(5,4)	

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения в формате M (SD); p - достигнутый уровень значимости различий при сравнении мужчин и женщин; ТВГЛУ- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК - первичный туберкулезный комплекс.

ЕГОРОВА Марина Васильевна – врач КЛД иммунол. лаб. НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск, romari86@mail.ru; **МОРДОВСКАЯ Лариса Ивановна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. иммунол. лаб. НПЦ «Фтизиатрия», limordovskaya@mail.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** - доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, biomedykt@mail.ru; **АЛЕКСЕЕВА Светлана Дмитриевна** - врач КЛД иммунол. лаб. НПЦ «Фтизиатрия», immlab@mail.ru.

держание 25 (OH)D у мужчин было несколько ниже, чем у женщин, но различия не достигали уровня статистически значимых. С учетом более старшего возраста мужчин, по сравнению с женщинами, был проведен ранговый корреляционный анализ. Не установлено статистически значимой корреляционной связи между возрастом и уровнем 25(OH)D (r=-0,037, p=0,729).

При оценке распределения уровней витамина D в соответствии с лабораторными критериями установлено, что оптимальный уровень витамина D в сыворотке крови наблюдался лишь у 4,5% пациентов. У 12,5% пациентов отмечалась недостаточность витамина D (20 до 30 нг/мл). У 34% обследованных уровень витамина D соответствовал градации «дефицит витамина D» (10-19,9 нг/мл), у 49% – категории «тяжелый дефицит витамина D» (менее 10 нг/мл) (табл. 2).

В настоящее время около 1 млрд людей на планете испытывают дефицит витамина D. Проведенные в последние годы масштабные исследования позволили выявить статистически значимую корреляцию между дефицитом витамина D и распространенностью ряда хронических заболеваний, включая и легочную патологию, в том числе и туберкулеза [5,10,12,13,15]. Классики педиатрии подозревали, что нарушения обмена витамина D сопряжены со снижением иммунитета: именно это имел в виду А.Ф. Тур, подчеркивавший, что рахит и инфекции, в частности туберкулезная, идут рука об руку [3]. Проблема обеспеченности витамином D у больных с туберкулезной инфекцией относится к разряду малоизученных, однако имеется несколько исследований пациентов с данной патологией.

В Испании, провинции Кастельон, исследовали 202 контактных лиц и 42 больных туберкулезом. Только 20,3% участников имели достаточный уровень 25(OH)D (≥ 30 нг / мл) [7]. Исследование витамина D среди пациентов с туберкулезом легких из г. Мванзы (Танзания) показало, что гиповитаминоз витамина D наблюдался у 39,6% больных, в том числе у 4,3% дефицит витамина D [9]. Во Вьетнамском исследовании участвовало 166 пациентов с туберкулезом. Распространенность недостаточности витамина Д у мужчин составила 35,4%, у женщин - 45,3% [11].

При изучении влияния среднетерапевтических доз витамина D в комплексной терапии пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Беларуси показатели уровня 25(OH)D в плазме крови составили 12,3±0,3 в начале лечения и 19,8±0,2 через 6 мес. лечения. Длительность приема витамина D составила в среднем 184,5±3,5 дня. Было установлено, что у пациентов, которые на фоне полихимиотерапии принимали витамин D, отмечалась положительная рентгенологическая и микробиологическая динамика процесса. Также установлено, что на фоне приема среднетерапевтических доз витамина D бактериовыделение у пациентов сохраняется реже (у 57,9%) по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапевтическое лечение без приема витамина D (у 72,7%) [4].

Похожее исследование проведено в Лондоне, где оценивали влияние высоких доз витамина D у взрослых с туберкулезом с бактериовыделением. Добавление витамина D сократило время абациллирования на 1 нед. - с 43,5 до 36 дней. Среднее время от начала антимикробного лечения до конверсии культуры мокроты составило 36 дней для группы вмешательства и 43,5 дня для группы плацебо [14].

Резкое снижение уровня витамина D у больных туберкулезом и здоровых доноров обнаружено при исследовании 25(OH)D в г. Санкт-Петербург. У больных фиброзно-кавернозным туберкулезом уровень кальцидиола был снижен до 8,2±1,4 нг/мл, а у здоровых доноров – до 19,3±1,4 нг/мл [2].

В Якутии на данный момент нет исследований о влиянии витамина D в терапии больных туберкулезом. Судя по проведенным исследованиям в других городах, снижение уровня витамина D наблюдается повсеместно, даже среди здоровых людей. Назначение витамина D может влиять на конверсию культуры мокроты, динамику туберкулезного процесса, в связи с чем необходимы исследования в нашем регионе.

Выводы. Таким образом, результаты проведенного пилотного исследования показали, что у больных туберкулезом наблюдается выраженный дефицит витамина D. С учетом влияния витамина D на индукцию врожденного противомикробного иммунного ответа необходимы дальнейшие исследования причин дефицитных состояний и возможностей их коррекции у больных туберкулезом, вклада витамина D в лечение туберкулеза, а также полиморфизма гена рецептора витамина D в якутской этнической группе.

Таблица 2

Содержание витамина D в сыворотке крови пациентов

Показатель	Оба пола n=88	Мужчины n=51	Женщины n=37	p
Уровень 25 (OH) D	10,0 (9,2; 18,2)	9,8 (8,7; 13,5)	15,0 (9,3; 19,2)	0,056
Распределение уровней витамина D, n (%)				
Оптимальный (30-50 нг/мл)	4 (4,5)	3 (5,9)	1 (2,7)	0,085
Недостаточность (20-29,9 нг/мл)	11 (12,5)	4 (7,8)	7 (18,9)	
Дефицит (10-19,9 нг/мл)	30 (34,1)	14 (27,5)	16 (43,2)	
Тяжелый дефицит (0-9,9 нг/мл)	43 (48,9)	30 (58,8)	13 (35,1)	

Примечание. Данные представлены в виде: среднего и стандартного отклонения в формате M (SD); квартильного распределения в формате Me (Q_1; Q_3); p - достигнутый уровень значимости различий при сравнении мужчин и женщин.

Литература

1. Арчакова Л.И. Туберкулез в России / Л.И. Арчакова, А.Н. Гришко // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2009. – №4(1). – С. 97-98.

Archakova L.I. Tuberculosis in Russia / L.I. Archakova, A.N. Grishko // Health - the basis of human potential: problems and their solutions. – 2009. – №4(1). – P. 97-98.

2. Беляева И.В. Иммунологическое зеркало туберкулеза / И.В. Беляева, Л.П. Чурилов, Л.Р. Михайлова // Медицина: теория и практика. – 2019. – №4(S). – С .95-96.

Belyaeva I.V. Immunological mirror of tuberculosis / I.V. Belyaeva, L.P. Churilov, L.R. Mihajlova // Medicine: theory and practice. – 2019. – №4(S). – P.95-96.

3. Доан Т.М. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках / Т.М. Доан, В.А. Александрова, Л.П. Чурилов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т.7, №1. – С.80-88.

Doan T.M. Vitamin D deficiency in the tropics and subtropics / T.M. Doan, V.A. Aleksandrova, L.P. Churilov // Crimean journal of experimental and clinical medicine. – 2017. – V.7, №1. – P. 80-88.

4. Кралько В.Я. Витамин D в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза / В.Я. Кралько, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, А.Е. Скрягин // Рецепт. – 2018. – Т.21, №2. – С. 179-189.

Kral'ko V.Ya. Vitamin D in the complex treatment of drug-resistant tuberculosis / V.Ya. Kral'ko, E.M. Skryagina, M.I. Dyus'mikeeva, A.E. Skryagin // Recipe. – 2018. – V.21, №2. – P. 179-189.

5. Угай Л.Г. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты / Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №3. – С.115-119.

Ugai L.G. Vitamin D and respiratory diseases: molecular and clinical aspects / L.G. Ugai, E.A. Kochetkova, V.A. Nevzorova // Far Eastern Medical Journal. – 2012. – №3. – P.115-119.

6. Шелкова Е.С. Туберкулез вчера, сегодня, завтра / Шелкова Е.С., Романенко В. В. // Медицинский алфавит. – 2015. – Т.1, №6. – С.34-43.

Shelkova E.S. Tuberculosis yesterday, today, tomorrow / E.S. Shelkova, V.V. Romanenko // Medical alphabet. – 2015. – V.1, №6. – P. 34-43.

7. Arnedo-Pena A. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study / A. Arnedo-Pena, J. V. Juan-Cerdán, A. Romeu-Garcia // Infectious Diseases. – 2011. - №11. - P. 349.

8. Brighenti S. Vitamin D and tuberculosis: where next? / S. Brighenti, P. Bergman, A. R. Martineau // Journal of Internal Medicine. - 2018. - №284. - P. 145–162.

9. Friis H. Vitamin D status among pulmonary TB patients and non-TB controls: a cross-sectional study from Mwanza, Tanzania / H. Friis, N. Range, J. Changalucha // Plos one. – 2013. - №8. - P.12.

10. Gilbert C.R. Vitamin D deficiency and chronic lung disease / C.R. Gilbert, S.M. Arum, C.M. Smith // Can Respir. J. – 2009. - №16 (3). - P.75–80.

11. Ho-Pham L.T. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a vietnamese population / L.T Ho-Pham, N.D Nguyen, T.T. Nguyen // Infectious Diseases. 2010. - №10. - P.306.

12. Holick M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // New Engl. J. Med. – 2007. - №357(6). - P.266–281.

13. Hughes D.A. Vitamin D and respiratory health / D.A. Hughes, R. Norton // Clinical and Experimental Immunology. – 2009. - №158 (3). - P.20–25.

14. Martineau A. High-dose vitamin D failed to increase recovery rate in patients with TB / A. Martineau // Infectious Diseases. - 2011. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61889-2.

15. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis / C. Pierrot-Deseilligny // J. Neurol. – 2009. - №256 (8). -. - P.1468–1479.

16. Vitamin D as an Adjunctive Treatment to Standard Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients: An Evidence-Based Case Report / D.A. Soeharto, D.A. Rifai, S. Marsudidjadja [et al.] // Advances in Preventive Medicine. -2019. -5181847. doi: 10.1155/2019/5181847

А.В. Тобохов, В.Н. Николаев

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.04

УДК 615.37:617.55-089

В статье анализируются результаты комплексного лечения больных, в возрасте от 16 до 64, после симультанных операций на органах брюшной полости по поводу висцероптоза, в раннем послеоперационном периоде. Проведены исследования иммунного статуса на фоне иммунокорригирующей терапии препаратами тимоген и полиоксидоний. Применение иммунокорригирующей терапии позволило добиться достоверного улучшения динамики иммунных показателей у больных по сравнению с контрольной группой. Влияние полиоксидония на иммунологические показатели было ярко выраженным и значительно превышало действие тимогена.

Ключевые слова: висцероптоз, симультанные операции, иммунокорригирующая терапия.

The article analyzes results of the combined treatment of patients, aged 16 to 64, after the simultaneous surgery on the abdominal organs for visceroptosis, during the early postoperative period. Studies of the immune status were conducted against the background of immunocorrective therapy. Thymogen and polyoxidonium were used as immunocorrectors. Use of the immunocorrective therapy allowed achieving a significant improvement in the dynamics of immune indicators in patients compared to a control group. The polyoxidonium effect on immunological parameters was strongly pronounced and significantly exceeded the effect of thymogen.

Keywords: visceroptosis, simultaneous surgery, immunocorrective therapy.

Комплексная хирургическая коррекция по поводу висцероптоза отличается тяжестью течения послеоперационного периода и сложностью лечения, что обусловлено проведением симультанных операций на органах брюшной полости. Встречающиеся в научной литературе исследования, посвященные проблеме хирургического лечения заболеваний органов пищеварения, поднимают в основном вопросы новых видов оперативных доступов, способов операции, методов гемостаза и др., а лечение данной категории больных в послеоперационном периоде освещается недостаточно полно, что и определяет необходимость более глубокого изучения этого этапа лечения.

Северо-Восточный федеральный ун-т им. М.К. Аммосова: **ТОБОХОВ Александр Васильевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, avtobohov@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Владимир Николаевич** – к.м.н., доцент, w.nik@mail.ru

Материалы и методы исследования. Нами проведено хирургическое лечение 452 больных в возрасте от 16 до 64 лет. 421 (93,1%) пациент оперирован в возрасте от 21 года до 60 лет, т.е. в самом трудоспособном возрасте. Больные старше 60 лет поступили на оперативное лечение из других лечебных учреждений, где из-за явлений хронической кишечной непроходимости и прогрессирующего похудания обследовались с подозрением на рак ободочной кишки. Пациенты, оперированные в возрасте до 20 лет, как правило, относились к группе больных с формой висцероптоза, протекающей с выраженным болевым синдромом, и при этом у 19 из них был ежедневный стул.

Для лечения больных с висцероптозом нами применены способы комплексной хирургической коррекции в зависимости от вариантов патологического процесса, операционной находки и верификации с данными комплексного клинического исследования. При этом проводилось одномоментное хирургическое лечение всех изменений, выявленных в предоперационный период и требующих хирургической коррекции. О причинной связи и взаимообусловленности между изменениями в одном органе и развитием болезненных процессов в другом говорят многие авторы, и в связи с этим высказываются за расширение показаний к сочетанным хирургическим вмешательствам. Наш опыт проведения симультанных операций у больных с висцероптозом подтверждает правоту этих предположений.

В комплексное хирургическое лечение были включены как известные методы операций на ЖКТ, так и методики, разработанные в нашей клинике (табл. 1).

Таблица 1

Характер проведенных операций

Вид операции	n=452	%
Фундопликация по Ниссену	91	20,1
Фундопликация по Тупе	12	2,7
Гастропексия за круглую связку печени	148	32,7
Гастропексия по Бэю	11	2,4
Резекция желудка по Бильрот I	4	0,9
Задняя стволовая передняя селективная ваготомия	4	0,9
СПВ с дуоденопластикой по Оноприеву	2	0,4
Пилоропластика	4	0,9
Операция Стронга	29	6,4
Дуоденоеюноанастомоз по Витебскому	3	0,7
Баугинопластика	49	10,8
Аппендэктомия	168	37,2
Резекция левого фланга ободочной кишки	440	97,3
Двухсторонняя колонопексия	443	98,0
Правосторонняя колонопексия	5	1,1
Левосторонняя колонопексия	4	0,9
Резекция сигмовидной кишки	9	2,0
Мезосигмопликация	3	0,7
Холецистэктомия	101	22,3
Холецистолитотомия	4	0,9
Нефропексия	73	16,1
Спленэктомия	3	0,7
Пластика тазового дна	41	9,1
Резекция большого сальника	28	6,2
Резекция яичника	36	7,9
Удаление миомы матки	3	0,7

У 452 больных проведено 1718 операций. В среднем у каждого больного проведено одномоментно 3-4 операции.

Реабилитация больных после операций на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеет главной целью восстановление нарушенной в процессе хирургического вмешательства моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, а также нормализацию пищеварительного конвейера. В раннем послеоперационном периоде нами проводилась комплексная терапия, направленная на стабилизацию состояния больных и предупреждение развития ранних осложнений: несостоятельности анастомоза, развития инфекционных осложнений, пневмонии.

Травматический и операционный стресс оказывают угнетающее воздействие на функциональное состояние жизненно важных органов и систем в послеоперационном периоде. Особенно тяжелые послеоперационные нарушения происходят в органах нервной и эндокринной регуляции, иммунной системы, в процессах метаболизма, что приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и случаев летальных исходов. Использование иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении больных с различной хирургической патологией позволяет добиться улучшения результатов лечения, снижения частоты послеоперационных осложнений.

После комплексной хирургической коррекции висцероптоза состояние иммунной системы исследовано у 280 (61,9%) больных, которые были разделены на 3 группы, в каждой по 90 чел. В контрольной группе больные получали традиционное лечение без иммунокорригирующей терапии. Во второй группе иммунокоррекция проводилась тимогеном, в третьей - полиоксидонием. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту и объему оперативного вмешательства. Препараты вводились больным во время операции внутривенно: тимоген в дозе 2 мл. 0,01% раствора, полиоксидоний – 12 мг в растворе. В послеоперационном периоде препараты вводились внутримышечно в течение 8 дней: тимоген по 1 мл 0,01% раствора, полиоксидоний по 6 мг в растворе. Для объективной оценки происходящих изменений в сложной системе иммунитета использован показатель иммунного статуса (ПИ) [2], учитывающий степень и характер изменений ведущих параметров системы иммунитета – уровня Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью - как основных регуляторных факторов системы иммунитета, активности Т-лимфоцитов, уровня IgG – главного опсонина иммунной системы, а также активности фагоцитоза. Показатель иммунного статуса рассчитывался по формуле:

ПИ= (Х + С + Т + Г + Ф): 5 х 100%, где показатели: Х – Т-лимфоцитов с хелперной активностью, С – Т-лимфоцитов с супрессорной активностью, Т – активности лимфоцитов, Г – уровня иммуноглобулина IgG, Ф – фагоцитоза. Значения показателя иммунного статуса могут колебаться от -100% до +100%. Нормой для ПИ считали интервал от -10% до +10%. При значениях ПИ от -10 до -20 и от +10 до +20% нарушения иммунитета считали легкими, от -20 до -30 и от +20 до +30% - среднетяжелыми, а при значениях меньше -30 и больше +30% - тяжелыми. Изучение показателей иммунитета проводилось в 1-е, 3-4-е, 7-8-е сут. после операции и перед выпиской из стационара на 10-12-е сут.

У больных с висцероптозом, осложненным хроническим толстокишечным стазом (ХТС) до оперативного вмешательства, мы наблюдали умеренное снижение концентрации IgA и выраженное повышение IgG по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о большей напряженности иммунной системы, активизации гуморальных факторов иммунитета, в частности о повышении выработки IgG. Полученные данные согласуются с работами ряда авторов, которые отметили тенденцию к увеличению количества иммуноглобулинов в крови больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Авторы считают, что в формировании гипериммуноглобулинемии важнейшее значение имеют бактерии и их токсины, пищевые белки, лекарственные препараты, постоянно присутствующие в желудочно-кишечном тракте у больных колитом.

Результаты и обсуждение. Изменение показателей иммунной системы в течение раннего послеоперационного периода представлено в табл. 2.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса больных в течение послеоперационного периода, %

Группа больных	Срок послеоперационного периода, сут.			
	1-е	3-4-е	7-8-е	10-12-е
Контрольная	- 37,8 ± 2,4	- 46,7 ± 3,2	- 35,4 ± 3,1	- 22,4 ± 2,8
Лечение тимогеном	-35,9 ± 3,9	-35,1 ± 2,3	-23,2 ± 2,1	-12,4 ± 2,5
Лечение полиоксидонием	-32,4 ± 4,1	-27,6 ± 3,6	-14,7 ± 2,4	-1,7 ± 1,1

У больных контрольной группы нарушения иммунитета появлялись на 1-е сут. после операции. ПИ в эти сроки составлял -37,8±2,4%. На 3-и-4-е сут. явления иммунодефицита прогрессировали и ПИ был равен -46,7±3,2%. На 7-е-8-е сут. отмечалась тенденция к стабилизации иммунного статуса и ПИ был равен -35,4±3,1%. На 10-е-12-е сут. показатели улучшились, но цифры оставались крайне низкими. ПИ в эти сроки был равен -22,4±2,8%. Анализ показывает, что у больных контрольной группы с первых суток развивались явления вторичного иммунодефицита, достигая максимума на 3-и-4-е сут., и только к концу лечения, перед выпиской из стационара, стабилизировались и соответствовали среднетяжелой степени.

Во второй группе, где иммунокоррекция проводилась тимогеном, в 1-е сут. показатели ПИ равнялись (-35,9±3,9%), свидетельствуя о нарастании иммунодефицита, но были ниже, чем в контрольной группе. На 3-и-4-е сут. роста показателей не отмечается и ПИ составляет -35,1±2,3%. На 7-е-8-е сут. отмечалась тенденция к нормализации в показателях иммунного статуса, ПИ равен -23,2±2,1%, а на 10-е-12-е сут. показатели приближались к норме и ПИ составлял -12,4±2,5%. На фоне применения тимогена в 1-е сут. после операции нарушения иммунитета были тяжелыми, но к 3-м-4-м сут. стабилизировались. На 7-е-8-е сут. показатели улучшились и стали среднетяжелыми, а к 10-м-12-м сут. после операции - легкими и близки к нормальным.

В третьей группе, где пациенты получали полиоксидоний, в 1-е сут. ПИ был равен -32,4±4,1%, что значительно ниже, чем в контрольной группе. К 3-м-4-м сут. послеоперационного периода показатели стабилизировались, ПИ составлял -27,6±3,6%, на 7-е-8-е сут. -14,7±2,4%, а на 10-е-12-е -1,7±1,1%. Анализ показывает, что применение полиоксидония позволяло уже к 7-м-8-м сут. после операции добиваться стабилизации иммунитета на уровне легких нарушений, а к 10-м-12-м – полной нормализации иммунитета. Эффект действия полиоксидония выражался в активизации фагоцитарного звена иммунитета и увеличении числа В-лимфоцитов.

Таким образом, применение иммунокорригирующей терапии позволило добиться достоверного улучшения динамики иммунных показателей у больных после симультанных операций на ЖКТ по поводу висцероптоза по сравнению с контрольной группой. Влияние полиоксидония на иммунологические показатели было ярко выраженным и значительно превышало действие тимогена. Следует отметить, что на фоне иммунокорригирующей терапии значительно быстрее стабилизировались показатели общего и биохимического анализов крови. Уже на 7-е-8-е сут. эти показатели были в пределах нормы.

Операции, проведенные по разработанным нами методикам для комплексной коррекции висцероптоза, в ближайшем послеоперационном периоде, дали хорошие результаты. Таких осложнений, как анастомозит, несостоятельность анастомоза ободочной кишки и летальных исходов, не отмечено. Из 452 оперированных больных, у 372 (82,3%) исчезли боли в животе, установился регулярный, ежедневный или через 1 сут. стул. При выписке из стационара беспокоили незначительные боли в местах фиксации. Сон и аппетит восстановились. У 69 (15,2%) больных результат оценен как удовлетворительный. У этих больных при выписке запоры сохранились, но их продолжительность сократилась до 2-3 дней, боли в животе и поясничной области уменьшились. У 11 (2,4%) больных эффекта от операции не было. Причину неудовлетворительных результатов мы видим в недостаточно радикальной резекции ободочной кишки у 8 (1,7%) пациентов, а у 3 (0,7%) чел. допущена тактическая ошибка – ограничение операции только пластикой желудочно-ободочной связки и мезосигмапликацией при удлинении поперечно-ободочной или сигмовидной кишок. Следует отметить, что наиболее хорошие результаты послеоперационного лечения получены у больных при использовании иммунокорригирующей терапии.

Таким образом, проведение комплексной терапии в раннем послеоперационном периоде, включающей помимо традиционного лечения и иммунокорригирующую терапию, позволило избежать летальных исходов и добиться хороших результатов хирургического лечения в большинстве случаев.

Выводы:

1. У больных с висцероптозом после проведения симультанных операций на органах брюшной полости развиваются нарушения гуморального иммунитета по типу вторичного иммунодефицита, достигая кульминации к 3-м-4-м сут., и сохраняются на уровне средне-тяжелых к моменту выписки.
2. Использование в комплексном лечении больных после операций на органах брюшной полости иммунокорригирующей терапии позволяет добиться наиболее хороших результатов.
3. Наиболее эффективным препаратом для иммунокорригирующей терапии является полиоксидоний, который позволяет к 10-м-12-м сут. добиться полной нормализации иммунитета.

Литература

1. Восстановительное лечение больных после операций на органах пищеварения / Под ред. А.Ю. Барановского.- СПб.: ФОЛИАНТ, 2002. -576 с.

Reconstructive treatment of patients after operations on the digestive organs / Ed. A.Yu. Baranovsky .- SPb.: FOLIANT, 2002. -576 p.

2. Петров Р.В. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении больных с повреждениями печени (экспериментально-клиническое исследование): дисс…канд. мед. наук/ Р.В. Петров. - М., 1999. -130 с.

Petrov R.V. Immunocorrective therapy in the complex treatment of patients with liver damage (experimental clinical study): PhD diss. / R.V. Petrov. - M., 1999. -130 p.

3. Орлов С.В. Современные методы детоксикации и иммунокоррекции в профилактике и лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких, плевры и средостения: дисс…д-ра мед. наук / С.В. Орлов. - СПб., 2000. -260 с.

Orlov S.V. Modern methods of detoxification and immunocorrection in the prevention and treatment of purulent-destructive diseases of the lungs, pleura and mediastinum: Diss ... Dr. med. sciences / S.V. Orlov. - SPb., 2000. - 260 p.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.П. Кириллина, С.И. Софронова, И.В. Кононова, А.К. Иванова, В.А. Воронцова, Е.Л. Лушникова

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.05

УДК 618.146-002

ЖИДКОСТНАЯ ЦИТОЛОГИЯ В СРАВНЕНИИ С ТРАДИЦИОННОЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящей работе представлены сравнительные результаты цитологического исследования пациенток с различной патологией шейки матки (ШМ) методом традиционной цитологии (ТЦ), а также с применением метода жидкостной цитологии (ЖЦ). Установлено, что совместное применение жидкостной и традиционной цитологии позволяет повысить эффективность диагностики патологии ШМ. Рекомендовано дополнить цитологическое исследование тестированием на вирус папилломы человека (ВПЧ). Применение этих методов скрининга (цитологического и ВПЧ-теста) способствует усовершенствованию ранней диагностики, мониторинга и прогноза рака ШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, диагностика, жидкостная цитология, скрининг.

This paper presents the results of a cytological study of patients with pathology of the cervix uteri (CU) based on traditional cytology (TC) and on liquid-based cytology (LBC). It was found that the combined use of liquid-based cytology and conventional cytology can improve the effectiveness of CU pathology diagnostics. It is recommended to complete the cytological study with testing for human papillomavirus (HPV). The use of these screening methods (cytological and HPV tests) contribute to improving the early diagnosis, monitoring, and prognosis of CU cancer.

Keywords: cervical cancer, diagnostics, liquid-based cytology, screening.

Проблема заболеваний шейки матки (ШМ) является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии и имеет большое значение для предотвращения возникновения и развития злокачественных новообразований. Среди гинекологических заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, патология ШМ является фоном для развития предраковых изменений и рака шейки матки (РШМ) [7]. Время активного развития и внедрения в практику новых технологий диктует необходимость и важность перемен в традиционно применяемых методах диагностики заболеваний ШМ. Все чаще возникает вопрос о совершенствовании и оптимизации качества цитологической диагностики.

КИРИЛЛИНА Мария Петровна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, зав.лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К.Аммосова, kirillinamp@mail.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, sara2208@mail.ru; **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с. ЯНЦ КМП, irinakon.07@mail.ru; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитология) ПАО КДЦ ГАУ «РБ№1-НЦМ», врач КЛД (цитолог) Клиники МИ СВФУ, ivanova.ak11@gmail.com; **ВОРОНЦОВА Варвара Александровна** – врач акушер-гинеколог, директор ООО «МАЛЕКС», malex_vita@mail.ru; **ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна** – д.б.н., проф., руковод. Ин-та молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, pathol@inbox.ru.

Важную роль в решении этого вопроса играет жидкостная цитология (ЖЦ). ЖЦ введена с целью устранить недостатки традиционной методики и тем самым повысить эффективность цитологической диагностики [1]. Основная особенность ЖЦ - получение с помощью специальных цитоцентрифуг тонкослойных (монослойных) препаратов (в которых клетки располагаются практически в один слой) из жидкой клеточной суспензии. Отличием данного метода от традиционного является то, что материал не наносят сразу на стекло, а помещают во флакон со стабилизирующим раствором. Быстрое консервирование материала позволяет предотвратить бактериальное засорение образца, повреждение клеток вследствие их высыхания, сохранять образец в оптимальных условиях для дальнейшей его транспортировки в лабораторию и исследования. Стабилизирующий раствор обеспечивает сохранение морфологических, иммуноцитохимических и генетических свойств клеток [4]. Чувствительность цитологического метода при применении ЖЦ возрастает до 85% [5].

Особенностью ЖЦ является также то, что из одного забора материала можно получить до 6 «серийных», т.е. одинаковых по клеточному составу мазков, что дает возможность применения дополнительных методов исследований, например, теста на вирус папилломы человека (ВПЧ) иммуноцитохимического определения онкомаркеров [6].

Имея высокую специфичность, ЖЦ должна быть дополнена молекулярными методами диагностики. В настоящее время считается доказанным, что основным этиологическим фактором рака ШМ является папилломавирусная инфекция [2, 3, 8]. Два крупных метаанализа данных европейских и американских исследований установили, что тест на ВПЧ более чувствителен, чем цитологический скрининг [11,15]. Комбинация ВПЧ-теста и цитологического метода обладает более высокой предиктивной ценностью в отношении выявления CIN (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) по сравнению с одним ВПЧ-тестом [9, 10, 13], что дает возможность ранней детекции предраковых изменений ШМ и, следовательно, уменьшает риск развития РШМ [12,14].

Цель: изучить частоту выявления фоновой и предраковой патологии ШМ с помощью традиционной цитологии (ТЦ) и ЖЦ; оценить эффективность ТЦ и ЖЦ, а также установить генотип ВПЧ у обследованных женщин.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Соскоб шейки матки и цервикального канала производился у пациенток после обследования и расширенной кольпоскопии в клинике ООО «Малекс» (Якутск, Россия). В исследование были включены 100 женщин в возрасте от 23 до 60 лет, средний возраст составил 38,9+9,2 года. Полученный от каждой женщины материал исследовался с применением традиционной цитологии и жидкостной цитологии на автоматизированной системе CellPrepPlus (Корея) как самостоятельного высокоинформативного метода, способствующего усовершенствованию и стандартизации всех этапов цитологического обследования. Применялось окрашивание стекол по методу Романовского - Гимза. Материал считался адекватным для исследования при наличии клеток эндоцервикального, плоского и метаплазированного эпителия. Очень важно учитывать, что такой материал должен быть получен из зоны трансформации – участка, где наиболее часто возникает опухоль. Материал считается неадекватным, если он представлен очень скудным количеством клеток, большим количеством элементов крови, слизи, наличием артефактов, по которым невозможно правильно оценить цитологическую картину.

Цитологическое заключение устанавливалось в соответствии с клинико-морфологической классификацией Я.В. Бохмана (1976) и согласно общепринятым критериям оценки состояния эпителия по Bethesda System, 2015 [16]. Классификация Bethesda основана на введении термина SIL (Squamous Interaepithelial Lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Её основные категории: NILM – интраэпителиальные поражения и злокачественные процессы отсутствуют; LSIL – интраэпителиальные поражения плоского эпителия низкой степени (нерезковыраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие низкой степени риска развития рака), группа охватывает изменения, характерные для ВПЧ инфекции, и легкую дисплазию CIN I; HSIL – интраэпителиальные поражения плоского эпителия высокой степени (выраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие высокой степени риска развития рака), группа охватывает умеренную и тяжелую дисплазию CIN II, CIN III и CIS. В классификации Bethesda отдельно выделены категории: атипичные клетки плоского эпителия неопределённого значения - ASC-US - клеточные изменения, которые более значимы, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для установления диагноза CIN; не исключающие HSIL (ASC-H) – категория, занимающая среднее положение между ASC-US и HSIL.

Выявление, типирование (котестирование) ВПЧ (6, 11, 44, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 серотипы) методом ПЦР проводили на базе микробиологической лаборатории Клиники СВФУ.

Результаты и обсуждение. Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии и традиционного цитологического скрининга в ранней диагностике РШМ нами был проведен сравнительный анализ цитологических образцов пациенток. Оценивали процент выявляемой фоновой и предраковой патологии (рис.1).

Методом ТЦ отсутствие внутриклеточного поражения (цитограмма без особенностей) было выявлено в 16 образцах (16%). Методом ЖЦ результат NILM (интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют) получен в 66 образцах (66% от всей группы), из которых в 26 образцах (26%) патология отсутствует и в 40 (40%) отмечены реактивные (фоновые) изменения (плоскоклеточная метаплазия, воспаление, умеренная гиперплазия). Соответственно этим данным, патология шейки матки при проведении рутинного цитологического исследования была выявлена в 84% случаев, а при проведении жидкостной цитологии – в 74 %. Реактивные (фоновые) изменения при ТЦ составили 53% случаев, ЖЦ - 40%.

Дисплазии шейки матки различной степени тяжести при ТЦ были выявлены в 31 случае, что составило 31% от числа образцов. Среди них у 23 женщин (74,1% от количества образцов с выявленными дисплазиями ШМ различной степени тяжести) выявлена дисплазия I степени (легкая), у 7 женщин (22,5%) – дисплазия II степени (умеренная) и III (тяжелая) степень дисплазии была установлена у 1 женщины, что составило 3,2% от всех дисплазий шейки матки в обследуемой группе. Методом ЖЦ плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени были выявлены в 34 % случаев (рис.2), LSIL выявлен в 27 случаях (79,4%), из которых CIN I – 20 (58,8%) случаев, CIN I с койлоцитами – 7 (20,6%) случаев. HSIL (рис. 3) был распознан в 6 случаях и составил 17,6% от общего числа дисплазий в обследуемой группе. И в 1 (2,9%) случае была диагностирована атипия неясного генеза (ASCUS)

Обнаруженная, хоть и небольшая, разница в цитологическом диагнозе, установленном при использовании традиционной и жидкостной цитологии, указывает на то, что каждый из этих методов эффективен в за-

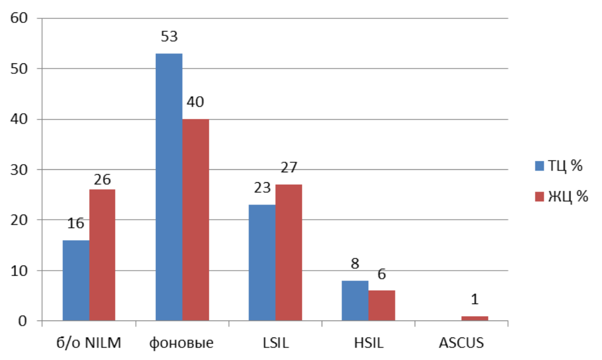


Рис.1. Сравнительная характеристика диагностики заболеваний шейки матки традиционным методом и методом жидкостной цитологии

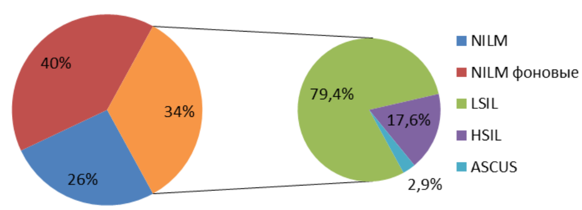


Рис.2. Структура выявленных предопухолевых поражений шейки матки методом жидкостной цитологии

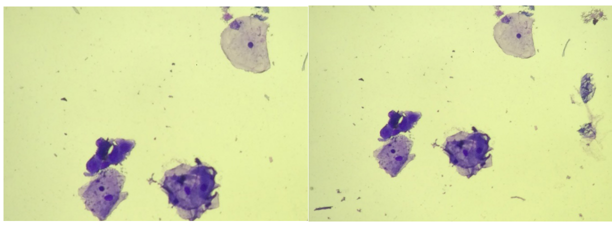


Рис. 3. HSIL (CIN III): тяжелая дисплазия. На фоне поверхностных клеток плоского эпителия - группа из небольших клеток с крупными гиперхромными ядрами (окрашивание по методу Романовского-Гимза), х400

висимости от вида патологии ШМ.

ВПЧ-тестирование прошли 47 (47%) женщин, из которых ВПЧ-носительство было подтверждено у 19 женщин, что составило 40,4%. Присутствие онкогенных типов ВПЧ высокого риска обнаружено у 17 женщин (89,4%), из них диагноз LSIL – у 26,3% (5 женщин), HSIL – 15,8% (3 женщины), ASCUS – 5,2% (1 женщина) и при диагнозе NILM – у 42,1% (8 женщин). ВПЧ 16-го типа был обнаружен у 7 пациенток (36,8%). Следующим по распространенности был ВПЧ 51-го типа – 4 женщины (21%). Частота распространения остальных генотипов (39-, 68-, 31-, 52-, 73-, 58-, 18-) варьировала от 4,2 до 2,1%. 3 отрицательных случая, выявленных при диагнозе LSIL, и 2 отрицательных случая при HSIL, возможно, свидетельствуют о начале вирусного поражения или иных причинах возникновения дисплазии.

Заключение. На основании полученных нами результатов хотим отметить, что каждый этап морфологического исследования имеет не только определенные возможности, но и ограничения. Это диктует необходимость применения методов комплексной диагностики. Мы рекомендуем использовать метод жидкостной цитологии совместно с традиционной цитологией и сопоставлять полученные результаты с анализом на ВПЧ. Это значительно повысит ценность проводимых диагностических мероприятий, в том числе цитологических исследований, позволит определить наиболее эффективную терапию выявленной патологии шейки матки.

Статья выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования. (М06;01;01)» (№ 0556-2014-0006)

Литература

1. Бовыкина Г.А. Цитологическое иссле-дование – ранняя диагностика рака шейки матки / Г.А. Бовыкина // Лабораторная диагностика. - №4 (134). – 2015. – 35-37 с. https://cyberleninka.ru/article/n/tsitologicheskoe-issledovanie-rannyaya-diagnostika-raka-sheyki-matki/viewer

Bovykina G.A. Cytological study - early diagnosis of cervical cancer / G.A. Bovykina // Laboratory diagnosis. - №4 (134). - 2015. – p. 35-37.

2. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Ростехнологий», 2009. - 244 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2007 (morbidity and mortality) / Ed. I.V. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: FGU «P.A. Herzen Russian Technologies MNII", 2009. - 244 p.

3. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции / Л.А. Коломиец, Л.Н.Уразова, Н.В.Севастьянова [и др.] // Вопросы онкологии. - 2002. - Т. 48, № 1. - С. 43–46.

Clinical and morphological aspects of cervical papillomavirus infection / L.A. Kolomiets, L.N. Urazova, N.V. Sevastyanova [et al.] // Oncology Issues. - 2002. -V. 48, №1. - P.43–46.

4. Касоян К.Т. Метод жидкостной цитологии в диагностике заболеваний шейки матки: учебно-методическое пособие / К.Т.Касоян, Т.В.Джангирова. - М.: РМАПО, 2012. – 23 с. http://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/f303d0ae387de4afa8b027efec7db8ed.pdf

Kasoyan K.T. The method of liquid cytology in the diagnosis of cervical diseases: a training manual / K.T.Kasoyan, T.V.Dzhangirova // M.: RMAPO. – 2012. – 23p.

5. Казаишвили Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии. Исследования и практика в медицине. Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» / Т.Н.Казаишвили. – М.: КВАЗАР, 2016. – С.80-81. https://cyberleninka.ru/article/v/rannyaya-diagnostika-raka-sheyki-matki-metodom-zhidkostnoy-tsitologii-1

Kazaishvili T.N. Early diagnosis of cervical cancer by liquid cytology. Research and practice in medicine. National Congress "Oncology of reproductive organs from prevention and early detection to effective treatment" / T.N.Kazaishvili. - M.: KVAZAR, 2016. – p.80-81.

6. Коган Е.А. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты проблемы) / Е.А.Коган, Н.М.Файзуллина, А.Х.Исраилова // Акушерство и гинекология. – 2012. - №1. – С.70-74.

https://aig-journal.ru/articles/Monitoring-bolnyh-perenesshih-operaciu-konizacii-sheiki-matki-po-povodu-cervikalnoi-intraepitelialnoi-neoplazii-kliniko-morfologicheskie-i-molekulyarn.html

Kogan E.A. Monitoring of patients who underwent cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia (clinical, morphological and molecular biological aspects of the problem) / E.A. Kogan, N.M. Fayzullina, A.Kh. Israilova // Obstetrics and gynecology. - 2012. - №1. – p.70-74.

7. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепская. -М.: МЕД пре-информ, 2005. - 432 с.

Prilepskaya V.N. Diseases of the cervix, vagina and vulva / B.N. Prilepskaya. -M. -MED pre-inform, 2005. - P.432.

8. Роль вирусологических факторов в развитии рака шейки матки у молодых женщин / Л.А. Евстигнеева, Е.В. Бахидзе, В.В. Семиглазов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - Т. LVII. - С.153–154. http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2012/3/files/soj_2012_3_34-40.pdf

The role of virological factors in the development of cervical cancer in young women / L.A. Evstigneeva, E.V. Bakhidze, V.V. Semiglazov [et al.] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. - 2007. - V. LVII. - p.153-154.

9. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis / M.E.Sherman, A.T.Lorincz, D.R.Scott [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. - 2003. - Vol. 95. -P.46–52.

10. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting / H.Hoyer, C.Scheungraber, R. Kuehne-Heid [et al.] // Int.J. Cancer. - 2005. - Vol. 116. - P. 136–143.

11. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses / M.Arbyn, P.Sasieni, C.Meijer [et al.] // Vaccine. - 2006. - Vol. 24. - Suppl. 3. - p.78–89.

12. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial /G.Ronco, P.Giorgi-Rossi, F. Carozzi [et al.] // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 249–257.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089449

13. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients / K.U.Petry, S. Menton, M.Menton [et al.] // Br. J. Cancer. - 2003. - Vol. 88. - P. 1570–1577.

14. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage :randomised study within organised screening programme/ A.Anttila, L.Kotaniemi-Talonen, M. Leinonen [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 1804. https://www.bmj.com/content/340/bmj.c1804

15. Type – specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high – grade cervical intraepithelial neoplasia / J.Cuzick, G.Terry, L.Ho [et al.] // Br. J. Cancer. 1994. - Vol. 69. - P.167–171.

16. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes. / Springer. 3rd Edition. Nayar, Ritu; Wilbur, David C. (Eds), 2015. – p.321. https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-11074-5.pdf

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

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ШУНТИРУЮЩИМИ МЕТОДАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.06

УДК 616-06

Целью исследования явилось определение предикторов риска развития острого повреждения почек (ОПП) и разработка карты прогноза ОПП у пациентов с ишемической болезнью сердца при шунтирующих операциях на работающем сердце.

Признаки ОПП в послеоперационном периоде наблюдались у 42,4% больных. Среди множества факторов с применением шагов метода обратного исключения Вальда выбраны 17 наиболее значимых признаков риска развития ОПП, с использованием которых построены прогностические модели (1) и (2). Также установлено возрастание вероятности развития ОПП при сопутствующем метаболическом синдроме.

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

The aim of the study was to identify the risk predictors of developing acute kidney injury (AKI) and to create an AKI prognosis chart for patients with coronary artery disease (CAD) undergoing off-pump coronary artery bypass grafting.

The signs of AKI after the surgery were observed in 42.4% of patients. Out of the numerous factors, 17 most significant signs of the risk of developing AKI were selected using the Wald test. Using the identified signs, we built models (1) and (2) for predicting the probability of developing AKI with the sensitivity of 81% and specificity of 91%. We also revealed increased probability of developing AKI in patients with concomitant metabolic syndrome.

Keywords: coronary artery disease, metabolic syndrome, off-pump coronary artery bypass grafting, acute kidney injury, risk predictors, prediction model.

Дисфункция почек и развитие различной степени выраженности острого повреждения почек (ОПП) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших хирургическую реваскуляризацию, остается одной из серьезных проблем кардиохирургии и кардиоанестезиологии [4]. Развитие ОПП в послеоперационном периоде приводит к изменению тактики ведения больного, удлинению сроков лечения и значительно ухудшает прогноз, повышая госпитальную летальность этих пациентов до 26,3% [1]. При этом результаты исследований свидетельствуют о наиболее высоком риске развития периоперационных почечных осложнений у лиц с коморбидной патологией, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом (МС) [3].

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **КОРОСТЕЛЕВ Александр Сергеевич** – доцент, bezbazaroff@inbox.ru, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., зав. кафедрой, potapov-paf@mail.ru, **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., проф., iaa_60@mail.ru; **ЗАХАРОВ Петр Иванович** – д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, зав. отд. Клинического центра РБ №1-НЦМ, г. Якутск, pizaharov@mail.ru; **БУЛАТОВ Алквиад Валентинович** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. отд. РБ №1-НЦМ, alkviad06@mail.ru.

Тенденцией современной медицины является дифференцированный и пациент-ориентированный подход, имеющий своей целью улучшение исходов лечения. С этих позиций выявление объективных прогностических критериев риска развития ОПП имеет большое прикладное значение.

Целью настоящего исследования явилось определение предикторов риска развития ОПП и разработка карты прогноза ОПП у пациентов с ИБС при шунтирующих операциях на работающем сердце.

Материалы и методы исследования. Проведено ретро- и проспективное, продольное обсервационное исследование. Ретроспективный этап исследования включал анализ медицинских карт 90 стационарных больных, проспективный – обследование и лечение 210 больных с ИБС (из них мужчин 173 (82,4%), женщин - 37 (17,6%)), перенесших операцию по реваскуляризации миокарда шунтирующим методом – посредством аортокоронарного шунтирования и маммарокоронарного шунтирования на работающем сердце. Средний возраст больных составил 58,4 ± 6,3 лет. Все операции выполнены в условиях ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1- Национальный центр медицины» в период 2016-2020 гг.

Диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилась в соответствии с рекомендациями European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery ESC/EACTS 2014) [11]. МС диагностирован на основании критериев (Клинические рекомендации МЗ РФ) [6].

Все больные относились к III-IV категориям анестезиологического риска по классификации American Society of Anesthetists (ASA). Анестезиологическое обеспечение и послеоперационное ведение проводились согласно протоколу ведения больных при шунтирующих реваскуляризациях на работающем сердце [5].

Диагностика функционального состояния почек, оценка степени дисфункции почек, ОПП и оценка степени его тяжести проводились согласно клиническим рекомендациям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [12].

Обработка статистических данных выполнена с использованием программы SPSS, версия 23, и включала: определение на этапах исследования среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении (M±SD); медианы и интерквартильного размаха (Me, IQ RQ3-Q1); логистический регрессионный анализ для построения прогностической модели ОПП; двусторонний t-критерий

Стьюдента для сравнения средних значений двух независимых групп; критерии Манна-Уитни при непараметрическом анализе. Статистическая значимость устанавливалась при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Признаки ОПП в послеоперационном периоде наблюдали у 89 (42,4%) больных. Для прогнозирования этого состояния у пациентов с ИБС было изучено всего 104 фактора, которые рассматривались с позиции увеличения или снижения риска почечного повреждения. В результате проведенного статистического анализа нами определены 72 фактора, имеющие статистически значимую связь с риском развития ОПП. Далее из этих факторов шаговым методом обратного исключения Вальда выбраны 17 признаков (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наряду с показателями креатинина крови, СКФ и протеинурии, обязательными при оценке функции почек [3,4,17] нами выбраны факторы, влияние которых на развитие и течение ОПП подтверждено многими исследованиями. Это антропометрические данные [8,11], курение [10], ряд показателей гемодинамики [2,9], уровень содержания сахара [11,14,15] и липидов [7,10,16,18] в крови, а также прием статинов, оказывающий нефропротективный эффект [18].

Выявление представленных факторов риска развития ОПП в послеоперационном периоде позволило построить прогностическую модель (1) определения вероятности ОПП в каждом индивидуальном случае:

РОПП = 1/(1 + e-z),

где РОПП – вероятность развития ОПП, выраженная в %; e-z - основание натурального логарифма (число Эйлера) = 2,71828.

Для вычисления z необходимо использовать следующие факторы риска:

$$z=-28,561+0,09*X_{возраст}+0,2*X_{ИМТ}+1,5*X_{курение}-1,2*X_{статины}+0,07*X_{ФВЛЖ}-1,9*X_{КДРЛЖ}+0,1*X_{СКФ}+0,09*X_{креатинин}+2,0*X_{протеинурия}+0,3*X_{HbA1c}+0,3*X_{глюкоза}+0,09*X_{Hb}-0,2*X_{Ht}-0,3*X_{ОХС}+1,1*X_{ТГ}-3*X_{ЛПВП}+1*X_{ЛПНП} \quad (1),$$

где $X_{возраст}$ - возраст (годы); $X_{ИМТ}$ – индекс массы тела (кг/м²); $X_{курение}$ – факт курения (0 – некурящие, 1 - курящие); $X_{статины}$ - прием статинов в лечебной дозе (0 – не получает, 1 - получает); $X_{ФВЛЖ}$ – фракция выброса левого желудочка (%); $X_{КДРРЛЖ}$ – конечно-диастолический размер левого желудочка (см); $X_{СКФ}$ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²); $X_{креатинин}$ – сывороточный креатинин (мкмоль/л); $X_{протеинурия}$ – протеинурия (мг/сут); X_{HbA1c} – гликированный гемоглобин (%); $X_{глюкоза}$ – уровень глюкозы крови (ммоль/л); X_{Hb} – уровень гемоглобина крови (г/л); X_{Ht} – гематокрит крови (%); $X_{ОХС}$ – общий холестерин (ммоль/л); $X_{ТГ}$ – триглицериды (ммоль/л); $X_{ЛПВП}$ – липопротеиды высокой плотности (ммоль/л); $X_{ЛПНП}$ – липопротеиды низкой плотности (ммоль/л); -28,561 - константа.

Оценка вероятности развития ОПП у пациентов с ИБС проводилась следующим образом: при значении РОПП более 50% пациент относится к группе высокого риска повреждения почек, при РОПП ниже 50% - к группе низкого риска. Чувствительность полученной модели составила 81%, специфичность - 91%, общий процент диагностической эффективности - 86,7%.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все перечисленные факторы имеют прямую связь с вероятностью развития ОПП в послеоперационном периоде. Полученная регрессионная модель (1) является статистически значимой (p=0,001) и, исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, учитывает 73,5% факторов, определяющих вероятность развития ОПП в послеоперационном периоде.

В целях адаптации данной модели (1) для использования ее в рутинной клинической практике врача, а также, учитывая сложность математического расчета логистической регрессии, проведена ее трансформация с помощью множественной линейной регрессии. В качестве зависимой переменной послужило значение вероятности развития ОПП, выраженное в %, а в качестве факторных переменных нами были внесены те же 17 показателей, которые использовались в модели (1). В результате было получено уравнение (модель 2):

$$УОПП(\%)=0,7*X_{возраст}+2,3*X_{ИМТ}+14*X_{курение}-16*X_{статины}+0,1*X_{ФВЛЖ}-18,5*X_{КДРЛЖ}+0,4*X_{СКФ}+0,6*X_{креатинин}+13*X_{протеинурия}+3*X_{HbA1c}+2,7*X_{глюкоза}+0,9*X_{Hb}-2,4*X_{Ht}-2,5*X_{ОХС}-2*X_{ТГ}-24*X_{ЛПВП}+12,2*X_{ЛПНП}-105 \quad (2),$$

где УОПП (%) - вероятность возникновения ОПП; - 105 – константа (базовая вероятность ОПП при отсутствии факторов, включенных в модель); значения 0,7; 2,3; 14; 16 и т.д. – коэффициенты регрессии, определяющие, на сколько увеличится риск ОПП при наличии соответствующего ему фактора риска.

Полученная прогностическая регрессионная модель (2) характе-

Таблица 1

Факторы, имеющие доказанную связь с риском развития ОПП у больных с ИБС

Факторный признак	Наличие признаков ОПП у больных (n=89)	Нет признаков ОПП (n=121)	p
Возраст, лет (M±SD)	59,1±5,9	57,8±6,6	0,154
ИМТ, кг/м² (M±SD)	31,1±4,1	26,8±5,0	< 0,001*
Курение, n (%)	63 (70,8%)	26 (29,2%)	< 0,001*
КДРЛЖ, см (M±SD)	4,9 ± 0,4	4,9±0,4	0,159
ФВЛЖ,%	58,5±6,0	59,6±6,24	0,871
СКФ, мл/мин/1,73м² (M±SD)	71,5 ±14,2	77,9 ± 14,1	0,001*
Креатинин, мкмоль/л (Me [Q1-Q3])	101,0 [88,0-122,0]	89,0 [88,0-99,0]	< 0,001*
Протеинурия, мг/сут (Me [Q1-Q3])	0,3 [0,1-1,0]	0,1 [0-0,2]	< 0,001*
Сахар крови, ммоль/л (Me [Q1-Q3])	8,0 [7,0-9,0]	5,5 [4,5-7,75]	< 0,001*
НвА1с	6,5 [5,25-7,0]	4,0 [4,0-4,5]	< 0,001*
Гемоглобин, г/л (M±SD)	140,0±8,1	137,1±8,8	0,016*
Гематокрит, % (Me [Q1-Q3])	35,0 [33,0-38,0]	37,0 [34,0-43,0]	< 0,001*
ОХС, ммоль/л (Me [Q1-Q3])	6,5 [5,25-7,25]	5,5 [4,25-7,0]	0,001*
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,63±0,3	1,43±0,3	< 0,001*
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,36±0,27	1,32±0,29	0,357
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,35±0,64	1,84±0,7	< 0,001*
Прием Аторвастатина 20 мг, n (%) 80 мг, n (%)	61 (68,5%) 28 (31,5%)	41 (33,9%) 80 (66,1%)	< 0,001*

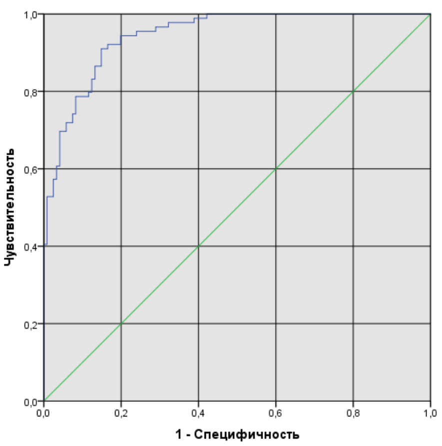
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ЛПНП - липопротеины низкой плотности. В табл. 1-2 * - различия показателей статистически значимы (p<0,05).

ризовалась прямой, статистически значимой корреляционной связью вероятности возникновения ОПП (p=0,001) и обладала высокой теснотой факторов–предикторов по шкале Чеддока (rxy=0,940). Исходя из значения коэффициента детерминации R2 Найджелкерка, модель (2) учитывает 88,3% наиболее значимых факторов, определяющих вероятность развития ОПП в послеоперационном периоде. Чувствительность модели осталась высокой и составила 81%, специфичность - 91%.

Проведенный ROC (Receiver Operating Characteristic)-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность полученной модели (2). Площадь под ROC-кривой AUC– (area under curve) составила 0,94±0,14 (95% ДИ 0,91-0,97), разделяющая значение прогностической функции (cut-off) составила 50% (рисунок).

Учитывая тот факт, что в число предикторов ОПП включены все признаки, характерные для МС, нами отдельно проанализирована частота развития ОПП у пациентов при сопутствующем МС. Результаты статистического анализа показали, что вероятность развития ОПП при сопутствующем МС возрастает в 7,83 раза (95% ДИ: 4,2-14,7) (табл.2).

По завершении исследования для



ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения ОПП от прогностической функции $Y_{опп}$ % в модели (2)

практикующих врачей разработана карта «Оценка риска развития ОПП у пациентов с ИБС» при шунтирующих операциях, включающая представленные предикторы. Приводим клинический пример подсчета вероятного риска ОПП у пациента с ИБС и МС.

Пациент М., 66 лет, поступил на оперативное лечение по поводу ИБС с сопутствующим МС. Показатели при поступлении: ИМТ 32 кг/м^2; курит пачку сигарет в сутки; КДРЛЖ - 4,4 см, ФВ - 55%; СКФ - 71 мл/мин/1,73 м^2, креатинин крови - 126 мкмоль/л, протеинурия - 0,9 мг; НвА1с - 6,4%, глюкоза крови - 7,2 ммоль/л; Hb - 124 г/л, Ht - 32%; ОХС -6,6 ммоль/л, ЛПВП - 2,4 ммоль/л, ЛПНП - 3,1 ммоль, ТГ - 1,9 ммоль/л; прием Аторвастатина 20 мг на протяжении 2 мес.

По результатам расчета риск ОПП у пациента показал значение более 50%, что означает высокий риск развития ОПП. Полученный прогноз был позже подтвержден. У больного через 48 ч после операции наблюдались признаки: снижение СКФ до 59 мл/мин/1,73м^2, прирост сывороточного креатинина до 33 мкмоль/л и снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч.

Заключение. Таким образом, признаки ОПП наблюдались в нашем исследовании у 42,4% больных с ИБС, а вероятность его развития при сопутствующем МС возрастала в 7,83 раза. Прогнозирование ОПП, оценка риска его развития должны стать обязательными для больных с ИБС перед шунтирующими операциями. Оценка вероятности развития ОПП позволит внести коррективы в программу предоперационной подготовки больных и тем самым снизить количество осложнений послеоперационного периода и улучшить результаты лечения этой сложной категории больных.

Литература

1. Искендеров Б.Г. Факторы риска и исходы острого повреждения почек у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых аорто-коронарному шунтированию / Б.Г. Искендеров, О.Н. Сисина // Нефрология. – 2013. – Т.3. – С.7-63.

Iskenderov B. G. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with intact renal function underwent coronary artery bypass grafting / B. G. Iskenderov, O.N. Sisina // Nephrology. – 2013. – Vol. 3. – P.7- 63.

2. Кобалава Ж.Д. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии / Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т4.– С. 4-7.

Kobalava Z.D. The concept of cardiorenal and metabolic relationships in modern preventive cardiology / Z.D. Kobalava, V.S. Moiseev // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2008. – V4. – P. 4-7.

3. Мельник А.А. Метаболический синдром и риск хронической болезни почек / А.А. Мельник // Почки. – 2017. – Т. 6, № 2. – С.80-90.

Melnik A.A. Metabolic syndrome and risk of chronic kidney disease / A.A. Melnik // J. Kidney. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 80 – 90.

4. Острое повреждение почек после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце: прогнозирование исходов / О.А. Миролюбова, М.А. Алексеева, А.С. Яковлева, А.Н. Шонбин [и др.] // Нефрология и диализ. – М., 2014 –Т.16, № 3. – С. 350-358.

Acute kidney injury after CABG without cardiopulmonary bypass: prediction of outcomes / O.A. Mirolyubova M.A. Alekseeva, A.S. Yakovleva, A.N. Shonbin [et al.] // Nephrology and Dialyze. – M., 2014.– V. 16. – № 3. – P. 350 – 358.

5. Практическая кардиоанестезиология / ред. Ф.А. Хенсли, мл., Д.Е. Мартин, Г.П. Грэвли; пер. с англ. под ред. А.А. Бунятяна; пер. Е.А. Хоменко, А.А. Никитин, С.А. Циклинский, А.Н. Дьячков; науч. ред. Ю.А. Шнейдер, М.Л. Гордеев, А.Е. Баутин. – 5-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017.

A practical approach to cardiac anesthesia / editors, Frederick A. Hensley Jr., Donald E. Martin, Glenn P. Gravlee. - 5th ed., transl. version. – M., 2017.

6. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации МЗ РФ 2013. – 42 с.

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

7. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease / S.C. Chen, C.C. Hung, M.C. Kuo [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8(2). – E55643.

8. Burden R. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines / R. Burden, C. Tomson // Clin. Med. – 2005. – Vol. 5. – P. 635–642.

9. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative/ C. Ronco, P. McCullough, S. Anker [et al.] // Eur. Heart J.- 2010.- Vol. 3. - P. 703-711.

10. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy / R. Yamamoto, Y. Nagasawa, T. Shoji [et al.] // Am J Kidney Dis.- 2010; 56.- P.-313–324

11. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk / J.P. Despres // Eur Heart J. - 2006; 8 (suppl. B): 4-12.

12. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular In-

Таблица 2

Оценка частоты случаев ОПП среди пациентов с сопутствующим МС

Наличие/ отсутствие ОПП	Больные с МС (n=106)		Больные без МС (n=104)		p*	ОШ; 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Наличие признаков ОПП	69	65,1	20	19,2	<0,001	7,83; 4,2-14,7
Нет признаков ОПП	37	34,9	84	80,8		

terventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 619-2541.
13. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.- Kidney Int. (Suppl). - 2012.- 2:1-138.
14. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults / J. Chen, P. Muntner, L. Hamm [et al.] // J Am Soc Nephron.- 2003.- V.14.- P. 469-477.
15. Kurella M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults / M. Kurella, J.C. Lo, G. M. Chertow // J Am Soc Nephrol. 2005.- V.16. – P. 2134-2140.
16. Lipid metabolism in patients with chronic renal failure / C.E. Urazlina, T.V. Zhdanova, A.V. Nazarov [et al.] // Ural Medical Journal. – 2011. – № 2(80). – P.6-122.
17. Peterson J.C. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease / The Modification of Diet in Renal Disease Study / J.C. Peterson // Ann. Intern. Med. – 1995. – №123. – P.754-762.
18. Song-jian H. Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials / H. Song-jian, Liu Qiang, Hua-qiu Li, Fang Tian, Shi-yu Chen // TherClin Risk Manag. – 2018. V.14. - P.475–482

М.А. Никитина, Н.Г. Бразовская, Н.Г. Жукова, Е.Ю. Брагина, В.М. Алифирова

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.07

УДК 616.858:616.851-056.7]-07: 616.89-008.484-037

АПАТИЯ КАК НЕМОТОРНЫЙ СИМПТОМ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

Проведено исследование частоты и клинического профиля апатии у пациентов с болезнями Паркинсона и Гентингтона. Установлена сходная частота апатии при этих двух нейродегенеративных заболеваниях, но с различными клиническими корреляциями, что обусловлено вовлечением в патологический процесс различных областей мозга. Так, у пациентов с болезнью Паркинсона выявлена положительная корреляционная связь апатии с выраженной депрессией, тревогой и сонливостью, в то время как у пациентов с болезнью Гентингтона – с длительностью заболевания и когнитивными нарушениями. Таким образом, апатия как немоторный симптом двух изучаемых нейродегенеративных патологий имеет схожую распространенность, но различный клинический профиль: при болезни Паркинсона она преимущественно связана с эмоционально-аффективными нарушениями («эмоциональная апатия»), в то время как при болезни Гентингтона – с когнитивными расстройствами («когнитивная апатия»).
Ключевые слова: апатия, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, депрессия, психопатологические симптомы, немоторные проявления.

The article presents the results of a study of the frequency and clinical profile of apathy in patients with Parkinson's disease and Huntington's disease. A similar frequency of apathy was found in these two neurodegenerative diseases, but with different clinical correlations, due to the involvement of different brain regions in the pathological process. Thus, in patients with Parkinson's disease, a positive correlation was found between apathy and severe depression, anxiety and drowsiness, while in patients with Huntington's disease – with the duration of the disease and cognitive disorders. Thus apathy as a non-motor symptom of the two neurodegenerative disorders has a similar prevalence, but different clinical profile: in Parkinson's disease, it is mainly associated with emotional and affective disorders («emotional apathy»), while in Huntington's disease – with cognitive disorders («cognitive apathy»).
Keywords: apathy, Huntington disease, Parkinson disease, cognitive disorders, depression, psychopathological symptoms, non-motor symptoms.

Введение. Апатия рассматривается как нарушение эмоционально-волевой сферы, характеризующееся отсутствием эмоциональных проявлений, вялостью, безразличием к себе и близким, к происходящему вокруг, отсутствием желаний, жизненных побуждений и бездеятельностью. В апатии выделяются, как правило, 3 основных компонента: эмоционально-аффективный дефицит, когнитивный и аутоактивированный: 1) апатия, связанная с нарушением эмоционально-аффективных процессов, 2) апатия, связанная с нарушением когнитивных процессов, и 3) апатия, связанная с нарушением процессов самоактивации [1].

Каждый компонент апатии обусловлен различными нейрональными связями, затрагивающими базальные ганглии, таламус и кортикальные связи. Согласно исследовательским данным, значение распространенности апатии при поражениях коры и подкорковых ядер колеблется от 40 до 60% [4,7,12,14]. Такие высокие показатели апатии при заболеваниях головного мозга являются результатом довольно частого вовлечения в нейродегенеративный процесс лобно-подкорковых нейрональных связей между префронтальной корой и базальными ганглиями, затрагивающими переднюю часть поясной извилины, вентральный стриатум, бледный шар и таламус [1, 19].

Нейродегенеративные заболевания болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Гентингтона (БГ) относятся к двигательным расстройствам, обусловленным, главным образом, поражением базальных ганглий, проявляются моторными и различными немоторными симптомами, включающими когнитивные, поведенческие и эмоционально-аффективные проявления, в том числе апатию [19, 20]. При БП апатия является частым нервно-психическим расстройством, распространенность которого варьирует, по различным данным, от 7 до 70% и, согласно ряду исследований, может даже предшествовать двигательным симптомам у 36% пациентов [7,8]. Распространенность апатии обычно снижается после назначения заместительной дофаминергической терапии, но вновь увеличивается до 40% у пациентов без выраженных когнитивных нарушений и до 60% – у пациентов с деменцией, после 5–10 лет заболевания [8]. Апатия при БП связана с мужским полом, наличием депрессии и тяжелых двигательных нарушений, ухудшением исполнительной функции и повышен-

ФГБОУ ВО «Сибирский ГМУ» МЗ РФ: **НИКИТИНА Мария Анатольевна** – к.м.н., доцент, nikitina_ma@mail.ru, ORCID 0000-0002-2614-207X, **БРАЗОВСКАЯ Наталия Георгиевна** – к.м.н., доцент, **ЖУКОВА Наталья Григорьевна** – д.м.н., проф., **АЛИФИРОВА Валентина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой; **БРАГИНА Елена Юрьевна** – к.б.н., с.н.с. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, elena.bragina72@gmail.com.

ным риском развития деменции [8,22].

Распространенность апатии при БГ, согласно различным литературным данным, также варьирует в широких пределах: от 11 до 76% [9,10,15-17, 21]. Одна из точек зрения заключается в том, что апатия в легкой степени присутствует практически у всех пациентов с БГ в течение заболевания, и что ее распространенность увеличивается вследствие прогрессирования болезни. В результате проведенного исследования «TRACK-HD» (Великобритания, 2012-2014), устанавливающего чувствительные и надежные биомаркеры у выявленных носителей гена БГ и у пациентов с БГ на ранних клинических стадиях, было доказано, что значительное увеличение апатии может быть выявлено среди лиц, имеющих БГ на доклинической стадии. Апатия в этом случае оказалась самым достоверным психотическим немоторным симптомом, который является важным для прогнозирования функциональных нарушений на ранних стадиях БГ [9,16,18]. Согласно этим исследованиям, апатия при БГ чаще встречалась у пациентов мужского пола, более старшего возраста, с более низкими показателями общих функциональных способностей, с более высоким баллом при оценке моторной функции по Унифицированной рейтинговой шкале оценки проявлений БГ (UHDRS), чаще использующих психотропные препараты, имеющих депрессию и когнитивные нарушения.

Несмотря на то, что оба заболевания, БП и БГ, характеризующиеся выраженными двигательными нарушениями, зачастую проявляются апатией, ее профиль и корреляции с другими симптомами значительно разнятся.

Цель исследования – оценить немоторные симптомы у пациентов с БП и БГ через призму наличия и выраженности апатии.

Материалы и методы исследования. Преимуществом данной работы является то, что было проведено обследование достаточно большой категории пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, используя одинаковые, валидизированные, рекомендованные ведущими мировыми неврологическими организациями («The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)» и «European Academy of Neurology (EAN)») клинические шкалы для оценки апатии, когнитивной дисфункции и депрессивной симптоматики.

План и проведение исследования соответствуют принципам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (регистрационный номер № 7813 от 27 мая 2019 г.).

Нами на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (зав. кафедрой профессор, д-р мед. наук В.М. Алифирова) были обследованы 265 лиц с нейродегенеративной патологией: 15 пациентов с БГ и 250 с БП, на разных стадиях заболевания.

Критерии включения: верифицированный диагноз идиопатической БП, согласно диагностическим Критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании [13], и БГ с положительным генетическим тестом (число тринуклеотидных CAG-повторов в одном из аллелей гена HTT ≥ 36) и характерными клиническими проявлениями в виде моторных симптомов.

Критерии исключения: наличие тяжелой депрессии и деменции, согласно диагностическим критериям МКБ-10; пациенты с БП, перенесшие операцию по глубокой стимуляции мозга.

На каждого пациента, участвующего в исследовании, была заполнена индивидуальная регистрационная карта, содержащая информацию о демографических данных (возраст, пол и уровень образования), анамнезе заболевания (длительность, стадийность развития симптомов), применяемой лекарственной терапии, для пациентов с БП – доза дофаминергических препаратов в переводе на эквивалентную суточную дозу леводопы (levodopa equivalent daily dose – LEDD), для пациентов с БГ – количество CAG-повторов.

Оценка двигательных нарушений у пациентов с БГ осуществлялась с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БГ (часть «двигательная оценка» (UHDRS-Motor)), у пациентов с БП – с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (часть III (MDS-UPDRS-III)). Анализ двигательных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с БП был проведен во «включенном» состоянии. Депрессивные симптомы изучали с помощью шкалы депрессии Бэка-II. Когнитивные нарушения регистрировали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-теста).

Существует обширный список психометрических шкал, опубликованных для оценки апатии, однако для целей данного исследования мы сосредоточились на тех, которые могли быть использованы у пациентов как с БГ, так и БП [3]. Апатию оценивали с помощью Шкалы апатии (Apathy Scale), которая является самоопросником, состоящим из 14 утверждений, распределенных по 4-балльной шкале Ликерта (1 – вовсе нет, 2 – слегка, 3 – отчасти и 4 – в значительной степени), и являющимся модифицированной, сокращенной версией шкалы оценки апатии Marin (Apathy Evaluation Scale – AES) [11]. Ответы на вопросы должны содержать информацию о предыдущих четырех неделях. Опросник имеет пункты, отражающие различные симптомы апатии и их динамику: потерю энергичности, сонливость, усталость, нарушение аппетита, скорости и ясности мышления, способности концентрации внимания, потерю интереса и инициативы и другие. К основным достоинствам шкалы относятся: простота в использовании, четко определенные балльные значения для скрининга апатии, высокая специфичность и чувствительность к изменениям на фоне лечения. Недостатком является неприемлемость самоопросника для лиц с умеренной и тяжелой деменцией.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 11. 5 for Windows.

Результаты и обсуждение. В нашей выборке пациенты с БП имели средний возраст 67,2±7,8 года, из них 130 (52%) мужчин и 120 (48%) женщин, средняя продолжительность образования составила 9,2±6,3 года, средняя продолжительность заболевания – 7,4±5,1 года. Все больные БП получали специфическую противопаркинсоническую терапию, 110 (44%) пациентов получали лечение антидепрессантами, 2 (0,8%) – нейролептики.

Среди больных с БГ 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст составил 51,3±7,8 года, средний уровень образования – 7,2±4,9 года, средняя продолжительность заболевания – 7,1±4,2 года, 9 больных получали нейролептическое лечение и 10 – антидепрессанты (4 пациента получали комбинацию этих препаратов). Согласно полученным данным, пациенты с БГ были значительно моложе пациентов с БП ($p<0,001$).

При анализе обследуемых групп выявили, что пациенты с БП имели более высокий средний уровень образования, ($p=0,032$), с БГ – чаще получали нейролептическое лечение ($p<0,001$).

В нашей выборке средняя продолжительность заболевания у пациентов с БП и БГ была эквивалентна, статистически значимо не отличалась (p>0,05).

В данном исследовании мы обнаружили высокую частоту апатии у пациентов с БП (n = 139/250, или 55,6%) и БГ (n = 9/15, или 60,0%), без статистически значимого различия между двумя группами, p>0,05. Следовательно, апатия с высокой частотой встречается при различных нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся развитием как гипокинетически-гипертонического, так и гиперкинетически-гипотонического синдромов. Когнитивные нарушения различной степени были выявлены у всех пациентов с диагностированной апатией при БГ (n=9), тогда как у пациентов с БП – в 44,6% (n=62) случаев, p<0,001. В свою очередь, апатия сочеталась с депрессивными симптомами чаще у пациентов с БП по сравнению с пациентами с БГ (93,5% против 55,5%, p<0,001). Эти результаты согласуются с результатами проведенных международных исследований [7-10,15-17]. Однако в литературе частота апатии широко варьирует при обоих заболеваниях, что объясняется различными факторами, такими как место выборки пациентов (например, специализированные клиники двигательных расстройств), включение лиц с выраженной депрессией и/или деменцией, различной степенью тяжести заболевания, применяемые методологические подходы (оценка самого пациента или его близких) и использование различных диагностических инструментов оценки апатии.

Клиническая картина изучаемых нейродегенеративных расстройств представлена различными моторными (брадикинезией, тремором покоя, мышечной ригидностью при БП и хореей в виде ненормальных коротких и иррегулярных неконтролируемых движений при БГ) и немоторными (когнитивными, эмоционально-аффективными, психическими и поведенческими) симптомами. Хотя оба заболевания связаны, главным образом, с поражением базальных ганглиев, нейродегенеративный процесс при БП и БГ развивается различными путями. Так, манифестация БП наблюдается при потере 70-80% нейронов компактной части черной субстанции, причем в первую очередь поражаются ее вентральные, а затем дорсальные отделы, что впоследствии приводит к потере содержания стриарного дофамина [2,5]. При БГ нейродегенеративный процесс инициируется потерей нейронов полосатого тела. Однако несмотря на все эти различия, обе болезни, видимо, имеют одинаково высокую склонность к проявлению апатии, но с особенностями в ее профиле.

У пациентов с БП и апатией при исследовании по шкале MDS-UPDRS-III были обнаружены значительно более высокий уровень двигательных нарушений – 38 (30;48), в то время как без апатии – 29 (23;38), (U=3658,5; p=0,003), более короткая продолжительность заболевания – 6 (4;10) по сравнению с 9 (5;12) баллами – без эмоционально-аффективного расстройства, (U=3793,5; p=0,020), они принимали более низкую дозу LEDD – 150 (0;350) и 300 (156;375), (U=3321,5; p<0,0001) и имели более выраженные депрессивные симптомы согласно BDI-II – 20 (16;27) по сравнению с БП – без апатии – 15 (11;20) (U=2781,5; p<0,0001).

Согласно результатам нашего исследования, пациенты с БП и апатией имеют более тяжелые двигательные нарушения (согласно MDS-UPDRS-III), более короткую продолжительность заболевания и более выраженные симптомы депрессии. На основании этого можно предположить, что небольшая продолжительность клинически выраженного нейродегенеративного заболевания и наличие выраженных моторных симптомов могут быть предикторами апатии при БП.

Интересным результатом является то, что в обеих исследованных группах пациентов (с БП и БГ) апатия часто сочеталась с депрессией и/или когнитивными нарушениями, и только у 5,6% лиц с БП (n=14) и у 6,7% с БГ (n=1) была выявлена изолированная апатия. Согласно предшествующим исследованиям, апатия представляет собой гиподофаминергический симптом при БП, выраженность которого уменьшается на фоне приема дофаминергических препаратов [5]. В нашей выборке пациенты с БП и апатией принимали более низкую общую суточную дозу леводопы по сравнению с пациентами с БП без апатии (p=0,025). Несмотря на то, что статистически значимых различий в дозе принимаемых дофаминергических средств в группе пациентов с БП с апатией и без нее выявлено не было, была отмечена тенденция, при которой пациенты, не страдавшие апатией, чаще получали препараты агонистов дофаминовых рецепторов.

Более того, было выявлено, что пациенты с БП и апатией значительно чаще принимали антидепрессанты, чем лица без апатии. Это можно объяснить тем, что апатия в большинстве случаев сочетается с депрессией, и пациенты получают патогенетическое лечение депрессии, не влияющее на выраженность такого эмоционально-аффективного расстройства, как апатия.

Неоднозначен и широко обсуждаем вопрос о наличии связи между апатией и когнитивными нарушениями [4,8,20]. В результате нейропсихологического тестирования установлено, что когнитивный профиль пациентов с апатией при изучаемых нейродегенеративных заболеваниях различается: у больных БГ значительнее снижаются внимание, рабочая память (p<0,001) и речевые (p=0,007) домены, согласно MoCA-тесту, по сравнению с лицами, страдающими БП.

При БГ апатия также была в значительной степени связана с длительностью заболевания и наличием когнитивных нарушений. Так, у лиц без апатии длительность заболевания составила 5 (3;9) лет, с апатией – 8 (4;11) лет, U =3791,5; p=0,020.

В ходе исследования было установлено, что все пациенты с БГ имели когнитивные нарушения (n = 15). Однако пациенты с апатией имели более тяжелые когнитивные нарушения по результатам MoCA-теста: 16 (10;24) против 20 (12;29) баллов соответственно, U =3548,5; p=0,003. Наши данные подтверждают ранее полученные результаты, указывающие на то, что при БГ апатия может быть предиктором когнитивных нарушений вплоть до деменции [3].

В результате проведенного исследования мы установили, что у пациентов с БП в течение болезни есть два пика апатии: 1) на ранних, домедикаментозных, стадиях (впервые обратившиеся пациенты на 1-й и 2-й стадиях, по Хен и Яру), когда еще не была назначена специфическая противопаркинсоническая терапия, поддерживающая оптимальный или приближенный к физиологическому уровень дофамина, и 2) на развернутых стадиях БП (4-я и 5-я стадии), когда обширный нейродегенеративный процесс уже не может быть компенсирован медикаментозно и сопровождается целым рядом немоторных симптомов. Кроме того, была установлена ассоциация апатии с госпитализацией пациента в стационар вследствие развития акинетического криза вне зависимости от стадии БП. Возможно, это связано с постоянным приемом низкой дозы дофаминергических препаратов, вследствие чего повышена вероятность развития апатии и других ассоциированных эмоционально-аффективных нарушений, которые способствуют снижению комплаентности у рассматриваемой категории больных.

Несмотря на то, что при изучаемых нами заболеваниях имеются два различных нарушения со стороны базальных ганглиев, большая выраженность двигательных симптомов, по-видимому, приводит к более высокой предрасположенности к развитию апатии как при БГ, так и при БП.

Заключение. Проведенное исследование показывает, что апатия является частым и важным немоторным проявлением БП и БГ, при которых имеется поражение базальных ганглиев, однако страдают различные нейрональные пути, идущие от префронтальной коры к базальным ганглиям [2,6]. При БП в большей степени апатия обусловлена эмоциональным компонентом, а при БГ – связана с когнитивными областями, что может определять необходимость различных терапевтических подходов.

По нашим данным, апатия как немоторный симптом двух изучаемых нейродегенеративных патологий имеет схожую распространенность, но различный клинический профиль. Так, при БП она преимущественно связана с эмоционально-аффективными нарушениями («эмоциональная апатия»), в то время как при БГ – с когнитивными функциями («когнитивная апатия»).

В клинической практике эти результаты заставляют нас рассматривать апатию как независимую нозологическую единицу, вызванную дисфункцией различных, но в то же время взаимосвязанных нейрональных проекций, которые могут отличаться в зависимости от нозологии и даже в пределах одной патологии в зависимости от стадии болезни. Наше исследование подтверждает, что апатия имеет мультифакториальную природу и в зависимости от вида нейродегенеративного заболевания может иметь разные точки приложения фармакотерапии.

Исследование выполнено при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант № МК-813.2019.7, «Клинико-эпидемиологические особенности нейродегенеративных заболеваний Томской области»).

Литература

1. Вознесенская Т.Г. Синдром апатии / Т.Г. Вознесенская // Неврологический журнал. – 2013. – №18 (3). – С. 4-10. DOI: 10.18821/1560-9545-2013-18-3-4-10

Voznesenskaya T.G. Apathy syndrome / T.G. Voznesenskaya // The Neurological Journal. – 2013. – Vol. 18(3). – P. – 4-10. DOI: 10.18821/1560-9545-2013-18-3-4-10

2. Дифференциальная диагностика мультисистемной атрофии и эссенциального тремора с болезнью Паркинсона / А.А. Таппахов [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – № 2 (54). – С. 90-93.

Differential diagnosis of Multiple system atrophy and essential tremor with Parkinson's disease / A.A. Tappakhov [et al.] // Yakut medical journal. – 2016. – Vol. 2 (54). – P. 90-93.

3. Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона: монография (Серия «Двигательные расстройства») / С.Н. Иллариошкин, С.А. Клюшников, Ю.А. Селивёрстов. – М.: ООО Издательское предприятие Атмосфера, 2018. – 472 с., ил.

Illarioshkin S.N. Huntington's Disease: Monograph (Series "Movement Disorders") / S.N. Illarioshkin, S.A. Klushnikov, Y.A. Seliverstov. – M., Publishing house "Atmosphere", 2018. - p. 472.

4. Нодель М.Р. Апатия при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2014. – № 19 (1). – С. 9-15. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-80-84

Nodel' M.R. Apathy in Parkinson's disease / M.R. Nodel', N.N. Yakhno // Neurological Journal. – 2014. – Vol. 19 (1). – P. 9-15. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-80-84

5. Федорова Н.В. Депрессия, апатия и ангедония при болезни Паркинсона: механизмы развития немоторных проявлений и подходы к коррекции / Н.В. Федорова, А.В. Никитина // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 31-36.

Fedorova, N.V. Depression, apathy, and anhedonia in Parkinson's disease: mechanisms of development of non-motor symptoms and approaches to correction / N.V. Fedorova, A.V. Nikitina // Nervnye bolezni. – 2012. – Vol. 3. – P. 31-36.

6. Эпидемиология болезни Паркинсона в Республике Саха (Якутия) / Т.Е. Попова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 3 (59). – С. 98-101.

Epidemiology of Parkinson's disease in the RS(Ya) / T.E. Popova [et al.] // Yakut medical journal. – 2017. – Vol. 3 (59). – P. 98-101.

7. Apathy is not depression in Huntington's disease / P. Naarding [et al.] // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2009. – Vol. 21. – P. 266-270. DOI: 10.1176/jnp.2009.21.3.266

8. Apathy in Parkinson's disease / I. Leroi [et al.] // Psychiatry of in Parkinson's disease. Adv. Biol. Psychiatry. Basel: Karger. – 2012. – Vol. 27. – P. 27-40. DOI: http: 10.1159/000331524

9. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment / J. Pagonabarraga [et al.] // The Lancet Neurology. – 2015. – Vol. 14 (5). – P. 518–531. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00019-8

10. Camacho M. Apathy in Huntington's Disease: A Review of the Current Conceptualization / M. Camacho, R.A. Barker, S.L. Mason // J Alzheimers Dis Parkinsonism. – 2018. – Vol. 8 (2). – P. 431. DOI: 10.4172/2161-0460.1000431

11. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease / D. Drapier [et al.] // Journal of neurology. – 2006. – Vol. 253. – P. 1083-91. DOI: 10.1007/s00415-006-0177-0.

12. Incidence, course, and predictors of apathy in Huntington's disease: a two-year prospective study / N. Reedeker [et al.] // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2011. – Vol. 23. – P. 434 – 441. DOI: 10.1176/jnp.23.4.jnp434

13. Marsili L. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease / L. Marsili, G. Rizzo, C. Colosimo // Front Neurol. – 2018. – Vol. 9. – P. 156. DOI: 10.3389/fneur.2018.00156

14. Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease / HC. Guimarães [et al.] // Arq Neuropsiquiatr. – 2008. – Vol. 66 (2B). – P. 436-43. DOI: 10.1590/s0004-282x2008000300035

15. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease / JS. Paulsen [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – Vol. 71. – P. 310-314. DOI: 10.1136/jnnp.71.3.310

16. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's disease / S. Martinez-Horta [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2016. – Vol. 25. – P. 58-64. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.008

17. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY) / E. van Duijn [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2014. – Vol. 85. – P. 1411-1418. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307343

18. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data / SJ. Tabrizi [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12. – P. 637–649. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70088-7

19. Psychiatric symptoms in Huntington's disease: relationship to disease stage in the enroll-HD study / H. Chadwick [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2018. – Vol. 89. – P. 55. DOI: 10.1136/jnnp-2018-EHDN.147

20. Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in de novo untreated Parkinson's disease: a prospective longitudinal study / G. Santangelo [et al.] // Eur J Neurol. – 2015. – Vol. 22. – P. 253–260. DOI: 10.1111/ene.12467

21. Survey of the Huntington's disease patient and caregiver community reveals most impactful symptoms and treatment needs / JA. Simpson [et al.] // J Huntingtons Dis. – 2016. – Vol. 5. – P. 395-403. DOI: 10.3233/JHD-160228

22. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease / D. Aarsland [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2009. – Vol. 80. – P. 928–930. DOI: 10.1136/jnnp.2008.166959

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.08

УДК 616.72-002.77

С.А. Бедина, Трофименко А.С., Е.Э. Мозговая, С.С. Спицина, М.А. Мамус, Е.А. Тихомирова

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Проведены исследования активности энзимов в плазме крови у больных ревматоидным артритом (РА) с различными клиническими проявлениями и анализ зависимости указанных показателей от степени активности воспалительного процесса и наличия системных проявлений заболевания. У больных РА в плазме крови обнаружены существенные изменения активности всех изученных ферментов, имеющие разнонаправленный характер. Активность ксантиноксидазы и супероксиддисмутазы повышена при всех трех степенях активности ревматоидного процесса, а также у больных с суставной формой заболевания и при наличии системных проявлений. Активность ксантиндегидрогеназы повышается при минимальной активности РА и при суставной форме, а у больных с умеренной и высокой активностью и при наличии внесуставных проявлений болезни – снижается. Энзимный профиль плазмы крови при РА характеризуется ростом напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, плазма крови, ферментный комплекс.

We conducted research of the plasma enzymatic activities in RA patients with different clinical manifestations. The dependence of XO, XDG, SOD activities on RA activity and presence of extra-articular manifestations was analyzed. We have revealed substantial changes in all the plasma enzymatic activities of RA patients. These changes were multidirectional. XO and SOD activities were increased in all RA patients. XO activity have been reached its highest values at maximum disease activity and presence extra-articular involvements, SOD activity – in moderate and high disease activities as well as in patients with articular form of RA. XDG activity was increased at low disease activity and articular form of RA, while moderate, high disease activities and extra-articular involvements were characterized by decreased activity of this enzyme. Plasma enzymatic profile in RA patients is characterized by an increase of an increase in the intensity of oxidative and antioxidant processes.

Keywords: rheumatoid arthritis, plasma, enzymatic profile.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [6]. Несмотря на достигнутые за последние 50 лет успехи в диагностике и лечении РА, остается еще много нерешенных проблем. Обусловлены они, в первую очередь, тем, что РА продолжает оставаться самым распространенным и дорогостоящим ревматическим заболеванием [10]. Кроме того, в некоторых случаях на фоне приема генно-инженерных биологических препаратов наблюдается прогрессирование ревматоидного процесса. Исходя из этого, понятен и обоснован интерес современных исследователей к изучению механизмов иммуновоспалительного патогенеза при РА на молекулярно-клеточном уровне. Понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза РА, даст возможность улучшить диагностику РА на ранних, доклинических этапах, оценить активность и прогноз заболевания, прогнозировать эффективность лекарственных препаратов, а также, разработать новые и более специфические методы лечения.

В настоящее время нет убедительных доказательств связи РА с каким-то конкретным этиологическим фактором. Предполагают, что в результате сложного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды запускается каскад нарушений клеточного и гуморального иммунитета [12]. Эти процессы вызывают не только развитие синовита с последующей деструкцией суставов, но и вовлечение в патологический процесс внутренних органов. Однако механизм, в результате которого первоначальный системный аутоиммунный ответ прогрессирует до специфического воспаления в суставе, остается непонятным. В то же время многочисленные исследования показали, что задолго до появления каких-либо клинических симптомов воспаления в суставе обнаруживаются антицитруллиновые антитела [11]. Образование аутоантител к цитруллинированным белковым антигенам считается общепризнанным ключевым моментом в патогенезе РА.

Особая роль в индукции и поддержании аутоиммунного воспаления при РА отводится нейтрофильным гранулоцитам. Базируется она на относительно недавно открытой способности нейтрофилов к образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) через особый процесс гибели клеток, называемый NETозом [2, 8, 9, 12, 15].

Антицитруллиновые антитела и воспалительные цитокины (IL-17A, TNF-α и IL-8) стимулируют NETоз. В свою очередь ВНЛ являются источником цитруллинированных аутоантигенов, которые могут быть мишенью для образования антицитруллиновых антител, в результате чего замыкается порочный круг генерации цитруллинированных аутоантигенов и индукции аутоиммунных реакций при РА [12, 13].

Экстрацеллюлярные ловушки представляют собой сетевидные образования, состоящие из нитей деконденсированного хроматина (гистоны и ДНК), компонентов гранул нейтрофилов (нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, катепсин G, лейкоцитарная протеиназа 3, лактоферрин, желатина-

ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»: **БЕДИНА Светлана Александровна** – к.м.н., с.н.с., clinicalbiochemistry@yandex.ru, **ТРОФИМЕНКО Андрей Степанович** – к.м.н., зав. лаб.; ассистент кафедры в Волгоградском ГМУ МЗ РФ, a.s.trofimenko@mail.ru, **МОЗГОВАЯ Елена Эдуардовна** – к.м.н., в.н.с.,**СПИЦЫНА Светлана Сергеевна –** м.н.с.; ассистент кафедры в Волгоградском ГМУ, **МАМУС Мария Анатольевна** – м.н.с., **ТИХОМИРОВА Екатерина Андреевна** – м.н.с.

за, лизоцим С, кальпротектин, дефензины и кателицидины), белков цитоскелета (актин, тубулин) [1]. Как правило, процесс формирования ВНЛ сопровождается смертью нейтрофилов. По современным данным, ВНЛ не только инициируют возникновение РА, но и выступают источником аутоагрессии, поддерживающим хроническое аутоиммунное воспаление при РА [12, 15].

Одним из факторов, активизирующим образование ВНЛ, является повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) [14]. Основным источником АФК служит НАДФН-оксидаза. Ее роль в инициации процесса образования ВНЛ изучена достаточно. Однако АФК могут образовываться и в ходе других механизмов. Главной системой генерации АФК в организме служит ферментный комплекс ксантиноксидаза/ксантиндегидрогеназа. Эти ферменты являются взаимопревращающимися формами ксантин оксидоредуктазы. Ведущая роль в поддержании баланса между ксантиндегидрогеназой (КДГ) и ксантиноксидазой (КО) принадлежит НАДФН-оксидазе. АФК, генерируемые НАДФН-оксидазой, способствуют трансформации ксантин оксидоредуктазы в оксидазную форму [5]. КО является важнейшим представителем прооксидантной системы организма. Активация КО сопровождается образованием супероксидных радикалов в ходе окисления гипоксантина и ксантина.

Защиту от избытка АФК в организме обеспечивает антиоксидантная система, ключевым ферментным компонентом которой значится супероксиддисмутаза (СОД). В организме здорового человека сохраняется антиоксидантно-прооксидантный баланс. Сбой антиоксидантной защиты сопровождается стремительным образованием АФК, что влечет за собой «окислительный стресс» и формирование стойкого патологического статуса.

Ввиду того, что АФК генерируют образование ВНЛ, несомненный интерес представляет изучение активности ведущих ферментов прооксидантой и антиоксидантной системы у больных РА.

Цель исследования - описание профиля активности ключевых ферментов прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови у больных РА.

Материалы и методы исследования. В исследование был включен 71 больной РА (46 женщин и 25 мужчин; средний возраст 43,2±3,6 года; средняя продолжительность заболевания 11,9±2,6 года) ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда и 30 практически здоровых людей, составивших контрольную группу. Данные группы были сопоставимы по полу и возрасту. Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2010 [7]. Степень активности определялась с использованием индекса DAS 28. 1-я степень активности установлена у 24 (33,8%), 2-я — у 41 (57,7) и 3-я — у 6 (8,5%) больных. У 30 (42,2%) больных выявлены внесуставные поражения. Преимущественно диагностировалось вовлечение в патологический процесс сердца (30%), легких (23,3) и почек (23,3%). Суставная форма наблюдалась у 41 (57,8%) больного РА. У большинства больных определялась II (36 чел. (50,7%)) и III (27 чел. (38,0%)) рентгенологические стадии поражения суставов, по Штейнброкеру, I – только у 5 (7,0%) пациентов, а IV – у 3 (4,2%). Ограничение функциональных возможностей суставов наблюдалось в 68 (95,8%) случаях. Первый функциональный класс (ФК-1) установлен у 28 (39,4%) больных, ФК-2 – у 35 (49,3%), ФК-3 – у 5 (7,1%) больных. Серопозитивный (по РФ) РА наблюдался у 48 (67,6%), серонегативный – у 23 (32,4%) больных.

Спектрофотометрическим методом в плазме крови определяли, по ранее опубликованным методикам, активность ксантиноксидазы (КО; Е.С. 1.17.3.2), ксантиндегидрогеназы (КДГ; Е.С. 1.17.1.4) и супероксиддисмутазы (СОД; Е.С. 1.15.1.1) и выражали в нмоль/мин/мл для КО и КДГ и в ЕД для СОД [3, 4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Полученные данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q25, Q75). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверными различия считались при p<0,05.

Результаты и обсуждение. В группе здоровых лиц зависимость активности ферментов от возраста и пола не обнаружена. Данное обстоятельство позволило манкировать этими факторами при изучении энзимных показателей у больных РА. Референтные пределы активности ферментов (M±2σ) составили: КО – 2,28-5,12 нмоль/мин/мл, КДГ – 3,96-7,24 нмоль/мин/мл, СОД – 3,13-6,58 ЕД.

Нами проведены исследования активности энзимов в плазме крови у больных РА с различными клиническими проявлениями и анализ зависимости указанных показателей от степени активности воспалительного процесса

Активность ферментов в плазме крови у больных РА (Me(Q_{25}; Q_{75}))

Группа	Фермент			Достоверность различий с референтной группой	Достоверность различий между группами больных
	КО	КДГ	СОД		
Здоровые, n=30	$3,7^{1,2,3,4,6,8}$ (3,2; 4,1)	$5,6^{2,5,7,9}$ (4,9; 6,1)	$4,9^{1,2,3,4,6,8}$ (4,3; 5,1)		
Больные РА, n=71	$6,3^{1}$ (4,8; 9,6)	5,5 (4,8; 6,7)	$9,2^{1}$ (7,3; 11,6)	$^{1}p<0,001$	
Активность РА (степень)					
1-я, n=24	$5,3^{2,10,11}$ (4,1; 6,1)	$6,9^{2,13,14}$ (6,3; 7,6)	$6,7^{2,15,16}$ (5,3; 7,4)	$^{2}p<0,001$	$^{10}p<0,001$ $^{11}p<0,001$ $^{12}p=0,015$ $^{13}p<0,001$ $^{14}p<0,001$ $^{15}p<0,001$ $^{16}p<0,001$
2-я, n=41	$7,2^{3,10,12}$ (5,0; 10,0)	$5,2^{13}$ (4,8; 5,8)	$9,9^{3,15}$ (9,0; 13,2)	$^{3}p<0,001$	
3-я, n=6	$10,6^{4,11,12}$ (8,3; 11,7)	$4,6^{5,14}$ (3,9; 5,2)	$11,5^{4,16}$ (9,7; 12,9)	$^{4}p<0,001$ $^{5}p=0,008$	
Форма заболевания					
Суставная, n=41	$5,0^{6,18}$ (3,8; 6,2)	$6,5^{7,19}$ (5,2; 6,9)	$10,5^{6,20}$ (6,7; 13,2)	$^{6}p<0,001$ $^{7}p=0,011$	$^{18}p<0,001$ $^{19}p<0,001$ $^{20}p=0,038$
Внесуставные поражения, n=30	$9,7^{8,18}$ (7,5; 10,8)	$5,1^{9,19}$ (4,6; 5,5)	$8,4^{8,20}$ (7,5; 9,3)	$^{8}p<0,001$ $^{9}p=0,025$	

и наличия системных (висцеральных) проявлений заболевания (таблица).

Из данных таблицы видно, что у больных РА в плазме крови обнаружены существенные изменения активности всех изученных ферментов. Эти изменения имеют разнонаправленный характер. Активность КО и СОД повышена при всех трех степенях активности ревматоидного процесса, а также у больных с суставной формой заболевания и при наличии системных проявлений. При этом наибольших значений активность КО достигает при 3-й степени и при развитии висцеральной патологии, а активность СОД – при 2-й-3-й степени активности и при суставной форме. Активность КДГ при минимальной активности РА и при суставной форме повышается, а у больных с умеренной и высокой активностью и при наличии внесуставных проявлений болезни – снижается.

Одновременный рост активности КО и СОД свидетельствует об активации при РА как прооксидантных, так и антиоксидантных, защитных механизмов организма. Тот факт, что активность СОД в плазме крови значительно ниже при внесуставных поражениях, может свидетельствовать об ослаблении антиоксидантной защиты при прогрессировании заболевания и вовлечении висцеральных органов в аутоиммунный ревматоидный процесс. Прогрессирующий рост активности КО на фоне снижения активности КДГ говорит об интенсификации свободнорадикального окисления при более тяжелых формах РА. Можно предположить, что избыточная генерация АФК в результате активации свободнорадикальных реакций у больных РА стимулирует образование ВНЛ нейтрофильными гранулоцитами.

Выводы.

1. При РА имеет место активация ферментных звеньев прооксидантной и антиоксидантной систем организма.

2. Более тяжелые формы РА сопровождаются интенсификацией процессов свободнорадикального окисления.

3. Развитие висцеральных поражений у больных РА сопровождается истощением механизмов антиоксидантной защиты.

Литература

1. Внеклеточные нейтрофильные ловушки и их возможная роль в образовании антицитруллиновых антител при ревматоидном артрите / М.А. Мамус [и др.] // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. / под ред. И.А. Зборовской. - М.: Планета, 2018. – Вып. XXXV. – С. 202-211. DOI: 10.18411/978-5-907109-24-7-2018-xxxv-202-211

Neutrophil extracellular traps and their eventual role in the anti-citrullinated protein antibodies generation in rheumatoid arthritis / M.A. Mamus [et al.] // Actual problems of modern rheumatology: Collected papers / Zborovskaya I.A., ed. – M.: Planet, 2018. – V. XXXV. – P. 202-211.

2. Воробьева Н.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, роль в норме и при патологии / Н.В. Воробьева, Б.В. Пинегин // Биохимия. – 2014. – Т. 79, № 12. – С. 1580–1591.

Vorobjeva N.V. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease / N.V. Vorobjeva, B.V. Pinegin // Biochemistry. – 2014. – V. 79. - №. 12. – P. 1580–1591.

3. Дубинина Е.Е. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е.Е. Дубинина, Л.А. Сальникова, Л.Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30-33.

Dubinina E.E. Activity and isozyme spectrum of superoxide dismutase human erythrocytis and blood plasma / E.E. Dubinina, L.A. Salnikova, L.F. Efimova // Lab. Business. – 1983. – № 10. – P. 30-33.

4. Мартемьянов В.Ф. Клиническое значение исследования активности ферментов и изоферментов пуринового метаболизма в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом / В.Ф. Мартемьянов, Е.Э. Мозговая, С.А Бедина // Международ. журнал приклад-ных и фундамент. исслед. – 2015. – Т. 12. – № 6. – С.1048-1052.

Martemyanov V.F. Clinical significance of research of the activity of enzymes and isozymes of purine metabolism in the blood plasma of patients with ankylosing spondylitis / V.F. Martemyanov, E.E. Mozgovaya, S.A. Bedina // International journal of applied and fundamental research. – 2015. – V. 12. - № 6. – P. 1048-1052.

5. Надеев А. Д. Активные формы кислорода в клетках сердечно-сосудистой системы / А.Д. Надеев, Н.В. Гончаров // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 4. – С. 80-94. DOI: 10.17802/2306-1278-2014-4-80-94

Nadeev A.D. Reactive oxygen species in the cells of cardiovascular system / A.D. Nadeev, N.V. Goncharov // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2014. – № 4. – P. 80-94.

6. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

Russian Clinical recommendations. Rheumatology / Nasonov E.L., ed. M.: GJeOTAR-Media, 2017. – 464 p.

7. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – V. 62. – P. 2569–2581. DOI: 10.1136/ard.2010.130310.

8. Angelotti F. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis / F. Angelotti [et al.] // Clin.Exp.Rheumatol. – 2017. – V. 35(3). – P. 368-378.

9. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility / C. Sur Chowdhury [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2014. – V. 16. – P. R122. – (https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4579). DOI: 10.1186/ar4579

10. Ma V.Y. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain / V.Y. Ma, L. Chan, K.J.Carruthers // Arch Phys Med Rehabil. – 2014. – V. 95(5). – P. 986-995. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.10.032

11. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis / A.I. Catrina [et al.] // Nat Rev Immunol. – 2017. – V. 13(2). – P. 79-86. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.200.

12. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis / R. Khandpur [et al.] // Sci Transl Med. – 2013. – V. 5(178). – P.178ra40. – (https://stm.sciencemag.org/content/5/178/178ra40). DOI: 10.1126/scitranslmed.3005580

13. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs / E. Corsiero [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2016. – V. 75. – P. 1866-1875. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208356.

14. The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in the Formation of Extracellular Traps (ETs) in Humans / W. Stoiber [et al.] // Biomolecules. – 2015. – V. 5. – P. 702-723. DOI: 10.3390/biom5020702.

15. Wright H.L. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis / H.L. Wright, R.J. Moots, S.W. Edwards // Nature Reviews Rheumatology. – 2014. – V. 10(10). – P. 593-601. – (http://www. nature.com/nrrheum/journal/vaop/ncurrent/full/nrrheum.2014.80.html). DOI: 10.1038/nrrheum.2014.80.

О.Л. Васильева, З.А. Рудых, А.В. Софронова,
Н.Г. Старостина, С.М. Тарабукина, О.В. Татаринова,
Я.В. Чертовских, Д.А. Сычев

ВЛИЯНИЕ ПОЛИПРАГМАЗИИ, СОБЛЮДЕНИЯ КРИТЕРИЕВ STOP/START НА РИСК ПАДЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.09

УДК 615.065

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов в возрасте от 59 лет и старше, находившихся на стационарном лечении в Гериатрическом центре «РКБ №3», г. Якутск. В ходе исследования изучалась связь между показателями соблюдения критериев STOP/START, состоянием полипрагмазии, соответствием стандартам и протоколам лечения и риском падений у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: полипрагмазия, нежелательная лекарственная реакция, критерии STOP/START, пациент пожилого возраста, падение у пожилых людей.

A retrospective analysis of medical records of 100 patients aged 59 years and older, who were on treatment at the Geriatric Center of the Republican Hospital №3, was done. The study examined the relationship between STOP/START compliance rates, the state of polypharmacy, compliance with treatment standards and protocols, and the risk of falling in elderly and senile patients.

Keywords: polypharmacy, adverse drug reaction, STOP/START criteria, patient of elderly age, falls in the elderly.

Введение. По данным ООН, прогнозируется быстрая динамика роста популяции пожилых лиц, которая в большинстве развитых стран уже составляет значительную часть населения, а в мировом масштабе численность ее к 2050 г. может удвоиться (с 962 млн. до 2,1 млрд.) [11].

Улучшение качества и увеличение продолжительности жизни населения привело к повышенным требованиям к сопровождению пожилых пациентов. Лечение пациентов старше 65 лет требует индивидуального подхода в связи с физиологическими особенностями старения, обременением накопленными к старости болезнями, измененной реакцией на назначенную фармакотерапию.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает, что зачастую система здравоохранения не готова к удовлетворению потребностей пожилых людей, страдающих множественными хроническими заболеваниями [1,2,4]. Лечение каждого пациента пожилого и старческого возраста всегда представляет собой сложный выбор с обязательной оценкой «риск/польза» из-за большого количества взаимовлияющих и зачастую непрогнозируемых факторов [2,7,12-13]. В частности, назначение нескольких лекарственных препаратов, приводящее к состоянию полипрагмазии, многократно увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций из-за межлекарственных взаимодействий, снижает приверженность к приему лекарственных препаратов у пациентов, запускает патологические механизмы серьезных неблагоприятных явлений, способствует ухудшению самочувствия и состояния здоровья [10]. При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо помнить, что пожилые люди более склонны к возникновению серьезных нежелательных лекарственных реакций [5].

По данным Л.Б. Лазебника и соавт., одновременный прием 5 лекарственных средств повышает частоту межлекарственных взаимодействий до 50 %, при приеме 10 лекарственных средств и более риск достигает 100 % [4]. Для аудита лекарственных назначений с целью оптимизации лекарственной терапии, снижения развития неблагоприятных побочных реакций и улучшения качества жизни у пожилых пациентов в ряде стран Европы, Азии, Америки и в Австралии используются STOP/START-критерии. Успешное применение данных критериев как для исследований, так и для практических клинических целей в этих странах свидетельствует, что STOP/START-критерии имеют действительно глобальное значение [5].

Одним из проявлений опасных нежелательных лекарственных реакций у пациентов старших возрастных групп является лекарственно-индуцированное падение [3]. Согласно прогнозам в ближайшее время доля нетрудоспособного населения в нашей стране увеличится на 8 % (с 21 % в 2009 г. до 30 % в 2035 г.) [8], поэтому вопрос прогнозирования риска падений и профилактики их травматических последствий представляется весьма актуальным [5].

Цель исследования: повышение качества и продолжительности жизни населения пожилого и старческого возраста в РС(Я) мерами снижения риска падений у данной категории пациентов (соблюдение STOP/START-критериев, стандартов и протоколов лечения).

Материалы и методы исследования. Нами был проведен ретроспективный анализ 100 медицинских карт (далее история болезни) пациентов 59 лет и старше, находившихся на стационарном лечении в Гериатрическом центре ГАУ РС (Я) «РКБ№3» в 3-м квартале 2019 г., на предмет обнаружения взаимосвязи состояния полипрагмазии (назначение 5 и более

Респ. клинич. больница №3, г. Якутск: **ВАСИЛЬЕВА Ольга Лукична** - клинический фармаколог Центра персонализ. медицины, olga.l.vas@mail.ru, ORCID 0000-0001-9726-5715, **РУДЫХ Зоя Александровна** - клинический фармаколог ЦПМ, vitae003@rambler.ru, ORCID 0000-0001-8212-0150, **СОФРОНОВА Айталина Валерьевна** - клинический фармаколог ЦПМ, naitalina@mail.ru, **СТАРОСТИНА Надежда Георгиевна** - клинический фармаколог ЦПМ, starnadezda@mail.ru, **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., гл. врач, tov3568@mail.ru, **ЧЕРТОВСКИХ Яна Валерьевна** – зав. ЦПМ, yana_chertovski@mail.ru, ORCID 0000-0003-0941-8633; **ТАРАБУКИНА Сардана Макаровна** – к.фарм.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tcmx@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4231-2216; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., проф. РАН, член-корр. РАН, ректор Российской мед. академии непрерывного профессионального образования, dmitry.alex.sychev@gmail.com, ORCID 0000-0002-4496-3680.

препаратов [11]), соблюдения критериев STOP/START (рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS), 2014 г., пересмотр 2015 г.), соответствия/несоответствия стандартов и протоколов лечения (учетная форма №313/у «Карта экспертной оценки качества фармакотерапии (протокол консультации) от 01 ноября 2003 г.) с риском падений. Риск падений определялся у каждого пациента при поступлении на стационарное лечение посредством специальной шкалы Морсе [9].

Статистический анализ результатов фармакологической экспертизы проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 версии. Описательные статистики количественных данных приведены в виде средних значений со стандартным отклонением. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Взаимосвязи между изучаемыми показателями изучались с помощью таблиц сопряжённости. В целях оценки статистической значимости различий частоты в исследуемых группах использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с уровнем значимости. Пороговый уровень принятой нами статистической значимости был равен 0,05.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ 100 историй болезни: 61 женщины (61%) и 39 мужчин (39%). Средний возраст 75,05 ± 8,143 года. Средний возраст женщин 74,21 ± 8,335 лет, мужчин - 76,36 ± 7,758 лет. Назначение 5 и более препаратов (полипрагмазия) отмечалось в 42 случаях (42%).

При анализе соблюдения критериев START в группах пациентов с разными уровнями риска падений выявлено, что в случаях несоблюдения критериев START-терапии статистически значимо увеличивается (на 25,1%, p=0,008) доля пациентов с высоким риском падений (табл. 1), по сравнению с группой пациентов без нарушений START-терапии. При этом доля пациентов с отсутствием риска падений снижается на 35,3%.

По результатам исследования, нарушение соблюдения критериев STOP наблюдалось в 12 случаях (12%). В группах пациентов с разными уровнями риска падений в случаях несоблюдения критериев STOP-терапии доля пациентов с высоким риском падений увеличивалась на 5,3% (табл. 2), что является статистически незначимым (p= 0,868).

Анализ соответствия стандартам и протоколам лечения и уровня риска падений у пожилых пациентов показал, что в случае частичного несоблюдения стандартов и протоколов лечения на 9,7% увеличивается доля пациентов с высоким риском падений (табл. 3), что является статистически незначимым (p= 0,328).

По результатам исследования частоты встречаемости разных уровней риска падений в группах пациентов с назначением 5 и более лекарственных препаратов, в случаях полипрагмазии на 4,3% снижается доля пациентов с высоким риском падений (табл. 4), что является статистически незначимым (p= 0,516).

Таблица 1

START-критерии и уровни риска падений у пожилых пациентов

START-терапия	Риск падений						X^2	p
	риска нет		низкий риск		высокий риск			
	частота	% по строке	частота	% по строке	частота	% по строке		
Нарушений нет	64_a	75,3	$14_{a,b}$	16,5	7_b	8,2	9,698	0,008
Нарушение терапии	6_a	40,0	$4_{a,b}$	26,7	5_b	33,3		

Примечание. В табл. 1-4 X^2 – значение критерия Хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости. Подстрочные буквенные индексы a, b показывают наличие или отсутствие статистически значимых различий частоты

Таблица 2

STOP-критерии и уровни риска падений у пожилых пациентов

STOP-критерии	Риск падений						X^2	p
	риска нет		низкий риск		высокий риск			
	частота	% по строке	частота	% по строке	частота	% по строке		
Нарушений нет	62_a	70,5	16_a	18,2	10_a	11,4	0,283	0,868
Нарушение терапии	8_a	66,7	2_a	16,7	2_a	16,7		

Таблица 3

Соответствие стандартам и протоколам лечения и уровни риска падений у пожилых пациентов

Соответствие стандартам и протоколам лечения	Риск падений						X^2	p
	риска нет		низкий риск		высокий риск			
	частота	% по строке	частота	% по строке	частота	% по строке		
Да	44_a	72,1	12_a	19,7	5_a	8,2	2,230	0,328
Не в полной мере	26_a	66,7	6_a	15,4	7_a	17,9		

Таблица 4

Полипрагмазия и уровни риска падений у пожилых пациентов

Полипрагмазия (более 5 ЛП)	Риск падений							
	риска нет		низкий риск		высокий риск		X^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Нет	38_a	65,5	12_a	20,7	8_a	13,8	1,321	0,516
Есть	32_a	76,2	6_a	14,3	4_a	9,5		

Заключение. Результаты исследования говорят о статистически значимой связи между соблюдением критериев START и снижением риска падений пожилых пациентов. Таким образом, можно рекомендовать соблюдение критериев START при назначении лекарственных препаратов пациентам пожилого возраста.

Связи между полипрагмазией, соблюдением критериев STOP, соответствием стандартам и протоколам лечения и снижением риска падений пожилых пациентов статистически незначимы, для уточнения связи между этими показателями необходимо продолжить исследование на большей выборке данной категории пациентов.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. 10 фактов о старении и жизненном пути. Available at: http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts.

World Health Organization. 10 facts about aging and life path.

2. Особенности фармакотерпии у пожилых пациентов. Введение в проблему / Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - № 1. - С. 94-100.

Features of pharmacotherapy in elderly patients. Introduction to the problem. / E.A. Ushkalova, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina [et al.] // Rational pharmacotherapy in cardiology. - 2016. - № 1. - P. 94-100.

3. Падения в стационаре у пациентов старческого возраста с сер-дечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией / Е.С. Ильина, О.Т. Богова, И.И. Синицина [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8, №3. – С. 19-27.

In-patient falls in senile patients with cardiovascular disease and polypharmacy / E. S. Ilyina, O. T. Bogova, I. I. Sinitsina [et al.] // Neuromuscular disease. – 2018. – V. 8, №3. – P. 19-27.

4. Полипрагмазия: гериатрический аспект» проблемы / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, В.Н. Дроздов, Л.И. Ефремов // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, №12. – С. 29-34.

"Polyprohmosia: geriatric aspect" of the problem / L. B. Lazebnik, Yu. V. Konev, V. N. Drozdov, L. Efremov // Consilium medicum. – 2007. – V. 9, №12. – P. 29-34.

5. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и решения / Д.А. Сычев. – М., 2016.

Sychev D.A. Polypharmacy in clinical practice: problems and solutions / D.A.Sychev. – M., 2016.

6. Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз до 2030 года. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/ rosstat/ru/statistics/population/ demography/.

Federal State Statistics. PMID: 24529293

7. Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions / K.M. Sibley, J. Voth, S.E. Munce [et al.] // BMC Geriatr 2014;14:22.

8. Impact of multimorbidity on disability and quality of life in the Spanish older population / N. Garin, B. Olaya, M.V. Moneta [et al.] // PLoSOne 2014;9(11):e111498 DOI: 10.1371/journal.pone.0111498. PMID: 25375890.

9. Morse J. M. Development of a scale to identify the fall-prone patient / J. M. Morse, R. Morse, & Tylko S// Canadian Journal on Aging. 1989; 8: 366-377.

10. SIMI Investigators Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards / Nobili A., Licata G., Salerno F. [et al.] // The REPOSI Study. Eur J ClinPharmacol 2011;67 (5):507–19. DOI: 10.1007/s00228 010 0977 0.

11. United Nations. World Population Prospects. The 2017 Revision. Available at: https://esa.un.org/unpd/wpp/https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf.

12. Vu T. Patterns of comorbidity in community-dwelling older people hospitalized for fall-related injury: a cluster analysis BMC / T. Vu, C.F. Finch, L. Day //Geriatr 2011;11:45.

13. Wu C. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study / C. Wu, C.M. Bell, W.P. Wodchis // Drug Saf 2012;35 (9):769–81. DOI: 10.2165/11599540 000000000 00000. PMID: 22823502.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

М.С. Саввина, Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, Г.И. Образцова, В.Г. Часнык, С.А. Евсеева, Т.М. Климова, М.П. Слободчикова

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.10

УДК 616-053.2(571.56)

Целью исследования была оценка структуры врожденных пороков сердца у детей разных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия). В динамике за 10-летний период в Педиатрическом центре Республиканской больницы №1-НЦМ статистически значимо увеличилось число новорожденных со сложными ВПС. У детей коренных народов Якутии (якуты и КМНС) чаще, чем у детей других этнических групп, наблюдались сложные пороки сердца.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, врожденные пороки сердца, саха, коренные малочисленные народы Севера.

The aim of the study was to assess the structure of congenital heart defects in children of different ethnic groups living in the Republic of Sakha (Yakutia). Over a 10-year period, the number of newborns with complex CHD has increased significantly in the Pediatric center of the Republican hospital №1-NCM. Children of the indigenous peoples of Yakutia (Yakuts and natives) were more likely to have complex heart defects than children of other ethnic groups.

Keywords: congenital malformations, congenital heart defects, Sakha, indigenous peoples of the North.

Введение. Врожденные пороки сердца (ВПС) являются многофакторными заболеваниями, на вероятность появления которых влияют генетические факторы, течение беременности, сопутствующие соматические заболевания матери, уровень жизни семьи (и связанные с ним особенности питания) и др. [5]. Выявлению факторов риска ВПС и первичной профилактике их развития уделяют большое внимание в связи с вероятностью инвалидизации и снижения качества жизни ребенка, значительными затратами на высокотехнологическую медицинскую помощь.

Поражения сердечно-сосудистой системы, по данным общенационального регистра врожденных пороков развития, имеют наибольший удельный вес, занимая 18,1% [1]. В 2014 г. заболеваемость ВПС составила 400,5 случая на 100 тыс. детей, в 2015 г. – 439,0 [3]. В различных регионах РФ показатели заболеваемости и структура ВПС в значительной степени отличаются друг от друга.

В Республике Саха (Якутия) с 2000 г. работает региональный регистр, в который вносятся данные о рождении детей с пороками развития, в том числе с врожденными пороками сердца. Данные этого регистра являются основой для исследовательской и статистической работы по изучению ВПС. В 2011 г. в РС (Я) заболеваемость ВПС составила 29,1 случая на 100 тыс. детей. Количество выявляемых ВПС стабильно повышается, и пороки сердца в течение длительного времени занимают второе место в структуре причин младенческой смертности [4].

Генетические факторы часто рассматривают как одну из основных причин развития ВПС. Возможно, это обусловлено накоплением мутаций генов в популяции, в таком случае генетические проявления могут чаще возникать среди изолированных популяций, где высока доля так называемых гомолокальных браков и национальных браков. По данным Якутского республиканского медицинского информационного центра, за период 2002–2006 гг. ВПС оказались второй по распространенности причиной смерти пациентов в возрасте до 14 лет среди эвенков, эвенов, долган и юкагиров. За 1995-2012 гг. максимальная заболеваемость ВПС зафиксирована в Олекминском, Усть-Майском и Нижнеколымском районах РС (Я). При анализе заболеваемости ВПС в различных зонах Республики Саха (Якутия) значительный рост описан в промышленной, арктической и вилюйской группах районов [4].

Исследование структуры ВПС в Якутии по данным 899 случаев показало, что 82,2% составляют дефекты межжелудочковой перегородки (МЖП) и межпредсердной перегородки (МПП), 8,9% – пороки развития крупных сосудов, 4,67% – комбинированные ВПС.

В литературе встречаются данные, что у коренных народов Севера чаще рождаются дети с ВПС. В ряде исследований выявлено, что ВПС и различные врожденные пороки развития чаще встречаются у детей ненцев в Ямало-Ненецком АО [4, 2]. Распространенность и риски рождения детей с ВПС у представителей коренного населения РС (Я) детально не изучены.

В связи с этим **целью** исследования было изучение динамики и структуры врожденных пороков сердца у новорожденных разных этнических групп населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Ретроспективное клиническое исследование проведено на базе Перинатального центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины (ПЦ РБ№1-НЦМ). В анализ были включены все случаи ВПС (n=1824) среди новорожденных, родившихся живыми за периоды 2001-2003 гг. и 2013-2015 гг. Первичной документацией стали статистические карты стационарного больного (форма №066/у-02) и стационарные журналы (форма №010у).

Национальность родителей определялась по самоидентификации. К представителям коренных народов

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, maya_savvina@mail.ru; **НЕЛУНОВА Туяра Ивановна** – врач-кардиолог Перинатального центра Якут. респ. клинич. больницы, аспирант СПбГПМУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **ОБРАЗЦОВА Галина Игоревна** – д.м.н., доцент НМИЦ им. В.А. Алмазова; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф. СПбГПМУ; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ КМП; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

Якутии были отнесены якуты и коренные малочисленные народы Севера (КМНС) — эвены, эвенки, долганы, юкагиры, чукчи. Кроме этого, учитывались следующие группы: русские; народы Средней Азии (киргизы, таджики, узбеки); народы Кавказа (чеченцы, ингуши, армяне); представители других национальностей (кумыки, хакасы, украинцы, поляки, немцы, татары, буряты).

Все случаи ВПС были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включали новорожденных с ВПС без признаков сердечной недостаточности (СН); во 2-ю - ВПС с СН I степени, ФК I степени; в 3-ю группу - ВПС с СН I-II степени, ФК II степени и более. У всех пациентов 3-й группы диагноз сложных ВПС, кроме эхокардиографических методов, был подтвержден компьютерной томографией с контрастным усилением сосудов, аортографией, селективной коронароангиографией.

Статистические расчеты выполнены с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 17 (IBM®, США). При сравнении групп использовали критерий Пирсона χ2. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Всего за 2 периода было зарегистрировано 1824 случая ВПС у новорожденных. Из них 697 случаев – за период 2000-2003 гг. и 1127 случаев – за 2013-2015 гг. При делении детей на группы по степени выраженности ВПС выявлено, что в 44,5% случаев имелись признаки сердечной недостаточности (табл.1). Во втором периоде (2013-2015 гг.) статистически значимо увеличилось число детей с признаками декомпенсации ВПС (p<0,001 при сравнении 2-й и 3-й групп с 1-й).

В табл. 2 представлено распределение детей по национальностям родителей. Более 60% матерей и отцов определили себя как якуты, около 20% – как русские, доля коренных малочисленных народов Севера составила 5,0% среди матерей и 3,4% – среди отцов.

При учете национальной принадлежности обоих родителей были выделены 2 группы (табл. 3) – мононациональные (мать и отец одной национальности) и смешанной национальности (разные национальности у матери и отца). Доля детей смешанных национальностей составила 7,7%. При сравнении мононациональной группы

Таблица 1

Распределение детей по группам ВПС и периодам наблюдения

Период	Группа ВПС			p
	1-я, n (%)	2-я, n (%)	3-я, n (%)	
2001-2003 гг. (n=697)	519 (74,5)	31 (4,4)	147 (21,1)	<0,001
2013-2015 гг. (n=1127)	494 (43,8)	153 (13,6)	480 (42,6)	
Всего (n=1824)	1013 (55,5)	184 (10,1)	627 (34,4)	

Примечание. p - достигнутый уровень значимости при сравнении двух периодов.

Таблица 2

Распределение детей с ВПС (n=1824) по этнической принадлежности родителей

Национальность	Национальность матери		Национальность отца	
	n	%	n	%
Якуты	1205	66,1	1205	66,1
Русские	447	24,5	447	24,5
Эвенки, эвены	62	3,4	31	1,7
Другие КМНС: долганы, юкагиры, чукчи	30	1,6	31	1,7
Народы Кавказа	26	1,4	37	2
Народы Средней Азии	16	0,9	19	1
Другие: кумыки, хакасы, украинцы, поляки, немцы, татары, буряты	36	2	52	2,9
Не указана	2	0,1	2	0,1

Таблица 3

Моно- и смешанные национальности и группа ВПС

Национальность родителей	Всего, N	Группа ВПС					
		1-я, n=1013		2-я, n=184		3-я, n=625	
		n	%	n	%	n	%
Мононациональности, в том числе:	1682	930	55,3	173	10,3	579	34,4
якуты/якуты	1153	601	52,1	131	11,4	421	36,5
русские/русские	414	261	63,0	35	8,5	118	28,5
КМНС/КМНС	47	22	46,8	5	10,6	20	42,6
другие/другие (совпадающие национальности)	68	46	67,6	2	2,9	20	29,4
Смешанные национальности, в том числе:	140	83	59,3	11	7,9	46	32,9
якуты/русские	36	21	58,3	3	8,3	12	33,3
якуты/КМНС	45	23	51,1	2	4,4	20	44,4
якуты/другие	23	18	78,3	2	8,7	3	13,0
русские/КМНС	10	3	30,0	1	10,0	6	60,0
другие национальности /КМНС	5	3	60,0	1	20,0	1	20,0
другие смешанные (несовпадающие национальности)	21	15	71,4	2	9,5	4	19,0

Таблица 4

Распределение детей по группам ВПС в группах коренных и некоренных народов Якутии

Группа	Всего, N	Группа ВПС						p
		1-я, n=1013		2-я, n=184		3-я, n=625		
		n	%	n	%	n	%	
Коренные и некоренные народы Якутии*								
Коренные	1319	691	52,4	145	11,0	483	36,6	<0,001
Некоренные	503	322	64,0	39	7,8	142	28,2	
КМНС и другие национальности**								
КМНС	107	51	47,7	9	8,4	47	43,9	0,097
Другие	1715	962	56,1	175	10,2	578	33,7	

Примечание. В табл. 4-5 * – к коренным отнесены якуты и КМНС, некоренным – представители других национальностей; ** – якуты и представители других национальностей отнесены в группу «другие»; p - достигнутый уровень значимости при сравнении групп.

Таблица 5

Сравнение распределения по группам ВПС в динамике

Группа	Период, годы	N	Группа ВПС, n (%)			p
			1-я, n=1013	2-я, n=184	3-я, n=625	
Коренные и некоренные народы Якутии*						
Некоренные	2001-2003	211	171 (81,0)	5 (2,4)	35 (16,6)	<0,001
	2013-2015	292	151 (51,7)	34 (11,6)	107 (36,6)	
Коренные	2001-2003	486	348 (71,6)	26 (5,3)	112 (23,0)	<0,001
	2013-2015	833	343 (41,2)	119 (14,3)	371 (44,5)	
КМНС и другие национальности**						
КМНС	2001-2003	27	23 (85,2)	0 (0)	4 (14,8)	<0,001
	2013-2015	80	28 (35,0)	9 (11,2)	43 (53,8)	
Другие	2001-2003	670	496 (74,0)	31 (4,6)	143 (21,3)	<0,001
	2013-2015	1045	466 (44,6)	144 (13,8)	435 (41,6)	

и группы смешанной национальности не выявлено статистически значимых различий в распределении групп ВПС (p=0,544).

При дальнейшем анализе в одну группу были объединены дети, один или оба родителя которых были представителями коренных народов Республики Саха (Якутия) – якуты или КМНС (табл. 4). При сравнении данной группы с группой детей других национальностей установлены статистически значимые различия в частоте случаев ВПС с признаками декомпенсации (p<0,001 при сравнении 3-й и 1-й групп; p=0,004 при сравнении 2-й и 1-й группы). При выделении группы детей, один или оба родителя которых являются представителями КМНС, прослеживаются аналогичные тенденции, но различия не достигают уровня статистически значимых.

За 10-летний период выявлено уменьшение доли 1-й группы ВПС за счет увеличения долей 2-й и 3-й групп во всех этнических группах (табл.5). Так, в группе некоренных доля детей 2-й группы увеличилась с 2,4 до 11,6% (p<0,001), 3-й группы – с 16,6 до 36,6% (p<0,001), среди коренных доля 2-й группы – с 5,3 до 14,3% (p<0,001), 3-й группы – с 23 до 44,5% (p<0,001) соответственно. Если учитывать КМНС отдельно, то здесь также наблюдается увеличение доли детей 2-й группы с 0 до 11,2%, 3-й группы – с 14,8 до 53,8% (p<0,001). У представителей других национальностей аналогичные показатели составили соответственно во 2-й группе 4,6 и 13,8%, в 3-й группе – 21,3 и 41,6%.

Заключение. Таким образом, результаты исследования показали, что в динамике за 10-летний период в Перинатальном Центре Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины (ПЦ РБ№1-НЦМ) статистически значимо увеличилось число новорожденных с более сложными ВПС (с признаками декомпенсации). При сравнении группы детей родителей одной национальности и группы детей смешанной национальности не выявлено статистически значимых различий в распределении групп ВПС. У детей коренных народов Якутии (якутов и КМНС) чаще, чем у детей других этнических групп, наблюдались более сложные ВПС.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), базовой части госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (СВФУ им. М.К. Аммосова) и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035_Арктика).

Литература

1. Агаджанян Н.А. Общие и частные вопросы адаптации человека к условиям Севера / Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов. - Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2007. - 208 с.

Aghajanian N. Ah. General and particular issues of human adaptation to the conditions of the North / N.Ah. Aghajanian, A.I. Elfimov, A.S. Sagitova. – Magadan: SVNTS DVO RAN, 2007.- 208 p.

2. Бойко Е.Р. Проблема адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера / Е.Р. Бойко. – СПб.: Политехника-сервис, 2009. – 264 с.

Boyko E. R. The problem of human adaptation to the environmental and social conditions of the North / E.R. Boyko. - SPb.: Polytechnic-service, 2009. – 264 p.

3. Основные показатели деятельности педиатрической службы Республики Саха (Якутия). - Якутск, 2007. - 153 с.

Key performance indicators of the pediatric service of the Republic of Sakha (Yakutia). - Yakutsk, 2007. - 153 p.

4. Частота врожденных аномалий как составляющая показателя здоровья детского населения региона / Н.В. Полунина, А.Ю. Разумовский, В.А. Саввина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - №5. - С.47-51.

The frequency of congenital anomalies as a component of the index of health of children population of the region / N.V. Polunina, A.Y. Razumovsky, V.A. Savvina, A.R. Varfolomeev, V.N. Nikolaev // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.- 2014. - № 5. - 47-51 p.

5. Черкасов Н.С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста / Н.С. Черкасов. – Астрахань, 2009. - 268 с.

Cherkasov N. S. Heart disease in newborns and young children / N.S. Cherkasov. Monograph.- Astrakhan, 2009. - 268 p.

Е.Д. Охлопкова, З.Н. Алексеева, С.Д. Ефремова, Г.Е. Миронова, А.А. Григорьева, Ф.В. Винокурова, Е.К. Румянцев, Е.И. Семенова, А.И. Яковлева, Л.Д. Олесова, А.В. Ефремова, Л.И. Константинова, М.М. Романова, А.А. Филиппов, А.Н. Романова

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.11

УДК 796.35:159.9.612.018(571.56)

ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ТЕСТОСТЕРОНА В ПРЕДСОРЕВНОВАТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД У СПОРТСМЕНОВ ЯКУТИИ

В статье приведены результаты исследований уровня психоэмоционального состояния и стероидных гормонов у высококвалифицированных спортсменов-единоборцев в предсоревновательный период. Группу сравнения составили юноши-студенты, занимающиеся физкультурой не реже двух раз в неделю. Выявлено, что показатели психоэмоционального состояния не имели существенных различий в обследуемых группах и варьировали в пределах нормы. Показано, что уровень гормонов также варьировал в пределах нормы. Значения содержания тестостерона не имели статистически значимых различий в обеих группах. Уровень кортизола в группе спортсменов был статистически значимо ниже, чем у студентов. Для полной реализации потенциальных возможностей спортсменов на соревнованиях и достижения ими наивысшего спортивного результата необходимо большое внимание уделять системе психологического сопровождения.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, тестостерон, кортизол, спортсмены, психологическая подготовленность, Якутия.

The article presents the results of studies of the level of psycho-emotional state and steroid hormones in highly qualified martial artists in the pre-competition period. The comparison group consisted of young male students engaged in physical education at least twice a week. It was revealed that indicators of the psychoemotional state did not have significant differences in the examined groups and varied within normal limits. It was shown that the level of hormones also varied within normal limits.The testosterone content did not have statistically significant differences in both groups. The level of cortisol in the group of athletes was statistically significantly lower than that of students. For the full realization of the potential capabilities of athletes in competitions and their achievement of the highest sports result, great attention must be paid to the psychological support system.

Keywords: psycho-emotional state, testosterone, cortisol, athletes, psychological preparedness, Yakutia.

ЯНЦ КМП: **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.– руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., gzinaida@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – н.с., Nastiagrigoryeva@gmail.com, **ВИНОКУРОВА Фекла Васильевна** – н.с., vfekla@gmail.com, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.– руковод. лаб., oles@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с., a.efremova01@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru; **РОМАНОВА Матрена Михайловна** – аналитик спортивного дела РУ(К)ОР им. Р.М. Дмитриева, romanova.matrena@mail.ru; **ФИЛИППОВ Алексей Алексеевич** – директор РУ(К)ОР им. Р.М. Дмитриева, filippalex74@mail.ru.

Результат выступления спортсменов на соревнованиях определяется механизмом поведения и специально направленных действий, которые обусловлены развитием физических качеств, уровнем технической подготовленности, функциональных и психических возможностей [5, 7,9, 16].

В условиях непосредственной предсоревновательной подготовки за кратковременный срок невозможно значительно развить физические качества, усовершенствовать технику и т.д., поэтому на данном этапе особое значение приобретает психологическая готовность спортсмена к соревнованиям [1, 11]. Участие спортсмена в соревнованиях, особенно отборочных или высокого ранга, является для него определенного рода стрессом. Известно, что умеренный стресс положительно влияет на эффективность тренировочной и соревновательной деятельности, а чрезмерный - приводит к отрицательным последствиям [11].

Эффекты стресса обусловлены нейрохимическими изменениями в организме. В состоянии острого физического и эмоционального стресса у спортсменов происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к изменениям в гормональном профиле [5]. Изменения концентрации гормонов вносят существенный вклад в протекание физиологических процессов на Севере и способствуют стабилизации процессов адаптации организма спортсменов к меняющимся условиям окружающей среды и высокой двигательной активности [4]. Стероидные гормоны оказывают действие на центральную нервную систему, регулируя не только нейроэндокринную функцию, но и поведенческие, эмоциональные процессы, такие как мышление, сон, восприятие, а также эмоциональные состояния: депрессию, тревогу, агрессию [6, 10]. Считается, что агрессивность способствует выполнению силовых и взрывных упражнений. В то же время она связана с тестостероном. Возникает вопрос, насколько эмоции подобного рода оказывают влияние на изменения уровня тестостерона и кортизола при выполнении силовых упражнений. Тестостерон обеспечивает уверенность и мотивацию, но когда его слишком много, положительные качества сменяются негативными. Тестостерон активирует подкорковые области головного мозга, ответственные за агрессивное поведение, в то время как кортизол и серотонин выступают как антагонисты и снижают эффект от тестостерона. Исследователи связывают агрессию в спорте со спортивной спецификой, уровнем подготовки спортсмена, его индивидуально-психологическими особенностями, причем результаты исследований очень разноречивы.

Целью данного исследования явилась оценка уровня психоэмоционального состояния и стероидных гормонов у борцов вольного стиля в предсоревновательный период.

Материал и методы исследования. Всего было обследовано 59 юношей в возрасте от 17 до 23 лет. 1-ю группу составили 37 спортсменов борцов вольного стиля высокой квалификации (кандидаты в мастера спорта (кмс)), обучающихся в Республиканском училище (колледже) Олимпийского резерва, 2-ю - 22 юношей-студентов СВФУ им. М.К. Аммосова, занимающихся физкультурой не реже двух раз в неделю.

У всех обследуемых лиц проводился забор крови из локтевой вены в утренние часы (8-10 ч) в состоянии относительного покоя, натощак, у спортсменов за 10-14 дней до соревнований. Иммуноферментный анализ гормонов (кортизола, тестостерона) проводили в сыворотке с помощью наборов «АлкорБио» (Россия), согласно инструкции фирмы – производителя. Учет результатов иммуноферментного определения гормонов проводили на фотометре «Униплан» (фирма «Пикон», РФ).

Методы психологического обследования были проведены с помощью опросника Басса-Дарки для исследования агрессии, опросника депрессии Бека, теста тревожности Спилбергера-Ханина и опросника нервно-психической адаптации (НПА). Исследование было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» и выполнено с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000 г).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 26. Значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента для независимых групп, критерию Манна-Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости различий (р) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Средний возраст спортсменов составил 18 (18; 19), студентов - 19 (18; 22) лет. По результатам исследования было выявлено, что показатели психоэмоционального состояния не имели существенных различий в обследуемых группах и варьировали в пределах нормы (таблица).

Показатели психоэмоционального состояния и уровня гормонов у спортсменов в предсоревновательный период и студентов, занимающихся физкультурой 2 раза в неделю M(25%Q_1-75%Q_3)

Исследуемые показатели	Обследуемые группы и численность	
	1-я группа (спортсмены), n=37	2-я группа (студенты), n=22
Нервно-психическая адаптация (НПА), баллы	13,5(6,0; 21,5)	19,0 (11,0; 25,0)
Ситуативная тревожность (СТ), баллы	34,5(28,5; 37,0)	39,5 (31,0; 43,0)
Личностная тревожность (ЛТ), баллы	40,5 (35,0; 43,0)	39,5 (32,0; 48,0)
Индекс агрессивности (ИА), баллы	15,0 (13,0;19,5)	12,5 (8,0; 19,0)
Индекс враждебности (ИВ), баллы	5,5 (4,0; 8,0)	6,0 (4,0; 8,0)
Депрессия (Д), баллы	4,5 (1,5; 9,0)	8,5 (5,0; 12,0)
Кортизол (К) (150-660 нмоль/л)	538,48 (485,76;559,72) *р=0,01	591,06 (527,04; 624,73)
Тестостерон (Т) (12,1-38,3 нмоль/л)	26,75 (21,19; 33,60)	30,64 (27,12; 36,83)
Индекс Тестостерон/Кортизол (Т/К), усл.ед.	0,057 (0,046; 0,066)	0,052 (0,37; 0,058)

* < 0,05 в сравнении со 2-й группой.

При этом в 1-й группе были выявлены более низкие показатели по трем исследуемым параметрам, по сравнению со 2-й (средний уровень НПА был ниже на 29%, СТ – на 13 и Д – 47%,), что может свидетельствовать о более хорошей психологической адаптации в данной группе.

Анализ уровня СТ среди обследуемых лиц показал преобладание умеренного уровня в обеих группах испытуемых (рис.1). Однако спортсменов с низким уровнем СТ было больше на 13%, а с высоким – на 10% меньше (рис.1), по сравнению со студентами. Исследования ЛТ показали, что спортсменов с умеренным уровнем ЛТ было больше на 39%, низким и высоким - на 54% и 70% меньше, по сравнению со студентами. Повышение чувства волнения, тревоги, страха перед соревнованиями – это нормальная реакция организма. Для успешного выступления необходим некоторый оптимальный уровень – так называемая «полезная тревожность». Очень высокая тревожность или безразличие неблагоприятно действуют на деятельность спортсмена и могут привести к плохому результату на соревнованиях.

Тревога выполняет адаптивные функции, предупреждая о внешней или внутренней опасности, подсказывая организму, что следует принять меры для предупреждения опасности или смягчения ее последствий. Эти меры могут быть осознанными (например, подготовка к соревнованиям) или

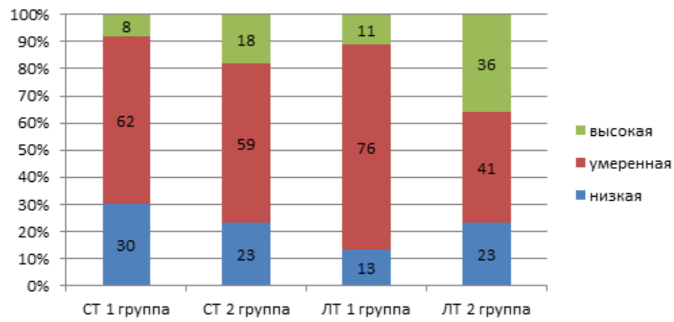


Рис. 1. Уровни ситуативной и личностной тревожности спортсменов в предсоревновательный период и студентов, занимающихся физкультурой 2 раза в неделю, %

неосознаваемыми (например, механизмы психологической защиты). Исследования показывают, что умеренная тревожность как личностное качество может повышать возможности достижения успехов в выполняемой деятельности. Однако ценой такого успеха могут быть преобладание негативных переживаний, повышенное беспокойство и нарушение сна. Спортсмены, не владеющие определенными навыками психической саморегуляции, имея маленький опыт соревновательной деятельности, при недостатке информации о соперниках на предстоящих соревнованиях становятся легковозбудимыми, неуверенными в собственных силах, их достаточно просто сбить с положительного настроя [3].

Также известно, что спортсмены, у которых тревога выражается в непосредственных агрессивных действиях, обычно не добиваются высоких спортивных показателей. Это относится и к индивидам, которые не способны владеть собой и управлять своим эмоциональным и физическим состоянием во время стресса [2, 17]. Показатель ИА в 1-й группе был повышен на 17% (табл.1), по сравнению со 2-й группой, что не противоречит литературным данным. По данным Е.П. Ильина [7], агрессивность и конфликтность у спортсменов немного выше, чем у лиц, не занимающихся спортом. При этом у спортсменов, занимающихся контактными видами единоборств, агрессивность значительно выше, чем у легкоатлетов и лыжников. В обеих группах исследования юношей с высоким ИА выявлено не было. Спортсменов с нормальным ИА было больше на 31%. У большинства исследованных был выявлен низкий уровень ИА (рис.2).

Если же говорить об агрессии и тревожности, то спортсмены с преобладанием агрессии над тревогой отличаются лучшей готовностью к соревнованиям [14]. В процессе социализации личности агрессия освобождает от страха, помогает отстаивать свои интересы, защищает от внешней угрозы, способствует адаптации. Часто понятие «агрессивность» заменяют понятием «спортивная злость». Спорт позволяет выражать агрессивные чувства, не причиняя большого вреда другим людям, формируя конструктивные формы агрессивного поведения спортсменов. Согласно результатам исследования С.Б. Петрыгина [15], агрессия играет ведущую роль лишь на начальном этапе спортивной карьеры, а на всех последующих она является фактором торможения роста и результативности спортивных показателей. Агрессия, имеющая место на начальных этапах практики спортивных единоборств, связана с такими ценностями, как спортивный результат, победа на соревнованиях, непримиримость к недостаткам, стремление самоутвердиться за счет других. Стаж занятий единоборствами влияет на снижение уровня агрессии, так как происходят изменения в системе ценностей личности, обусловливая смещение ценностной направленности с практического результата на сам процесс.

Индекс враждебности у большинства юношей был в норме (рис.2), но в 1-й группе юношей с низким и высоким индексом враждебности было меньше на 50 и 34%, по сравнению со 2-й. Корреляционный анализ по Спирмену показал, что ИВ имел положительные корреляционные связи в группе спортсменов с РТ ($r=0,346$; $p=0,023$), ЛТ ($r=0,420$; $p=0,021$) и ИА ($r=0,523$; $p=0,002$), а в группе студентов - с НПА ($r=0,495$ $p=0,019$) и уровнем Д ($r=0,560$; $p=0,007$).

Уровень депрессии в 1-й группе составил 13% (умеренная – 6, высокая – 7), во 2-й –14% (умеренная – 9, высокая – 5) (рис. 3). В 1-й группе юношей с отсутствием депрессии было больше на 28%, а с низкой депрессией - на 66% меньше. Это, вероятно, связано с тем, что нормированные физические нагрузки способствуют выработке химических элементов – эндорфинов, которые воздействуют на определенные нейромедиаторные системы в мозге как антидепрессанты и способствуют улучшению отношения к жизни. Вместе с тем спорт может быть источником страданий, и многие из профессиональных спортсменов страдают от депрессии, причиной которой могут быть стрессорные физические и психоэмоциональные нагрузки. Несмотря на то, что занятия спортом воспитывают характер, самодисциплину, трудолюбие, ответственность и другие морально-волевые качества, высоких спортивных результатов международного уровня достигают немногие [13].

Исходя из полученных нами результатов видно, что уровни тестостерона и кортизола в сыворотке крови в обеих обследованных группах находились в пределах физиологической нормы. Значения содержания тестостерона не имели статистически значимых различий в обеих группах. Уровень кортизола в 1-й группе был статистически значимо ниже, чем во 2-й ($p=0,01$). Кортизол обусловливает развитие специальной работоспособности, и поэтому увеличение его концентрации во время разных тренировочных циклов сопровождается улучшением спортивных показателей спортсмена. В нормальном количестве кортизол необходим для метаболизма, но хронически повышенный его уровень, вызванный тренировочным стрессом, ведет к ухудшению реакции на стресс, что почти всегда приводит к снижению выработки тестостерона у спортсменов. Снижение тестостерона приводит к повышению утомляемости и депрессии, которые не позволяют бороться со стрессом.

Для оценки тренировочного статуса и спортивного потенциала, уточнения протекания реакций, анаболических/катаболических процессов определяли индекс Т/К. Несмотря на отсутствие

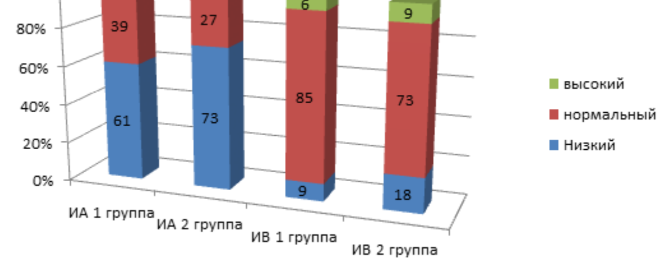


Рис. 2. Уровни индексов агрессии и враждебности спортсменов в предсоревновательный период и студентов, занимающихся физкультурой 2 раза в неделю, %

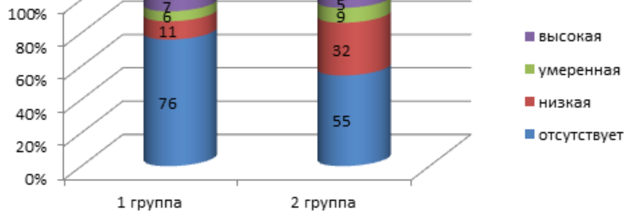


Рис. 3. Уровень депрессии у спортсменов в предсоревновательный период и студентов, занимающихся физкультурой 2 раза в неделю, %

статистически значимых отличий в группах, в группе спортсменов отмечается тенденция к повышению данного показателя, по сравнению с группой студентов. Это показывает преобладание анаболических процессов, адекватную нагрузку на организм и хорошую форму у спортсменов.

Корреляционный анализ показал слабую положительную корреляционную связь уровня тестостерона с ЛТ в 1-й группе (r =0,330; p=0,044), а во 2-й группе уровня кортизола с ИВ (r =0,553; p=0,008). В обеих группах уровень тестостерона коррелировал с индексом Т/К: в 1-й группе коэффициент корреляции составил r =0,700; p=0,000, во 2-й - r =0,646; p=0,001. Спортсмены часто игнорируют фактор психологического стресса, однако именно в этом может заключаться причина такой широкой вариабельности тренировочного эффекта на уровень гормонов.

Заключение. Таким образом, показатели психоэмоционального состояния борцов в предсоревновательный период следует рассматривать как характеристику психофизиологической адаптации организма и психологической готовности к соревнованиям. В целях полной реализации потенциальных возможностей спортсменов на соревнованиях и достижения ими наивысшего спортивного результата необходимо большое внимание уделять системе психологического сопровождения, проводить индивидуальную психодиагностику особенностей личности, психических состояний для выявления спортсменов, испытывающих психоэмоциональные расстройства, и обучать их навыкам психической саморегуляции.

Литература

1. Апариева Т.Г. Психология предсоревновательной подготовки квалифицированных спортсменов / Т.Г. Апариева // Изв. ВГПУ. - 2013. – № 7. – С.159-161. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/psihologiya-predsorevnovatelnoy-podgotovki kvalifitsirovannyh-sportsmenov-1

Aparieva T.G. Psychology of pre-competitive training of qualified athletes / T.G. Aparieva // News VSPU. – 2013. – №. 7. – P.159-161.

2. Беспалова Т.А. Психологические особенности личности спортсменов / Т.А. Беспалова, Н.М. Царева // Влияние физической культуры на формирование картины мира ребенка: международный межвуз. сб. науч. тр. – Саратов, 2012. – С.102-107.

Bespalova T.A. Psychological characteristics of the personality of athletes / T.A. Bespalova, N.M. Tsareva // The influence of physical culture on the formation of a picture of the world of the child: international inter-university collection of scientific papers. – Saratov, 2012. – P.102-107.

3. Воскресенская Е.В. Психология страха и тревоги в спортивной деятельности (теория и практика): методические рекомендации / Е.В. Воскресенская, Е.В. Мельник, Н.В. Кухтова. – Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2015. – 53 с.

Voskresenskaya E.V. Psychology of fear and anxiety in sports (theory and practice): guidelines / E.V. Voskresenskaya, E.V. Melnik, N.V. Kuhtova. - Vitebsk: Voronezh State University named after P.M. Masherova, 2015 .– 53p.

4. Влияние двигательной активности на функциональное состояние эндокринной системы жителей Севера / А.Е. Губина, Т.В. Зуевская, В.В. Аксенов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2018. - С. 12-16.

The effect of motor activity on the functional state of the endocrine system of the inhabitants of the north / A.E. Gubina, T.V. Zuevskaya, V.V. Aksenov [et al.] // Far Eastern Medical Journal. - 2018 .- P. 12-16.

5. Дубровский В.И. Спортивная медицина. 2-е издание / В.И. Дубровский. – М.: Владос, 2002. – 450 с.

Dubrovsky V.I. Sports medicine. 2nd edition / V.I. Dubrovsky. – M .: Vlados, 2002. – 450 p.

6. Жуков Д. А. Биологические основы поведения. Гуморальные механизмы: учебник / Д. А. Жуков. – М.: Юридический центр Пресс, 2004. – 463 р.

Zhukov D. A. Biological foundations of behavior. Humoral mechanisms: a textbook / D. A. Zhukov. - M.: Legal Center Press. – 2004 . – 463 p.

7. Ильин Е.П. Психология спорта. – СПб.: Питер, 2008. – 352 с.

Ilyin E.P. The psychology of sports. – SPb .: Peter, 2008. – 352p.

8. Исмаилов А. И. Психофункциональная подготовка спортсменов: учебное пособие / А. И. Исмаилов, И. Н. Солопов, А. И. Шамардин. – Волгоград: ВГАФК, 2001. – 116 с.

Ismailov A. I. Psycho-functional training of athletes: a training manual / A. I. Ismailov, I. N. Solopov, A. I. Shamardin. – Volgograd: VSAPK, 2001. – 116 p.

9. Матвеев Л.П. Интеллектуальная, техническая и тактическая подготовка в спортивной тренировке. - М.: ФиС, 1977. - С.106 – 139.

Matveev L.P. Intellectual, technical and tactical training in sports training. – M .: FandS,1977. – P.106 - 139.

10. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств): методические рекомендации / С.А. Иванова, Е.В. Гуткевич, В.Я. Семке [и др.]. – Томск, 2006. –33 с.

Methodological approaches to the assessment of biological factors of mental maladaptation (for example, neurotic disorders): guidelines / S.A. Ivanova, E.V. Gutkevich, V.Ya. Semke [et al.]. – Tomsk, 2006. –33p.

11. Меньщикова А.Л. Публичность соревнований как фактор психологического воздействия на личность / А.Л. Меньщикова // Спортивная психология в трудах отечественных специалистов : хрестоматия. – СПб.: Питер, 2002. - С. 355–361.

Menshchikova A.L. The publicity of the competition as a factor of psychological impact on the person / A.L. Menshchikova // Sports psychology in the works of domestic specialists: anthology. - SPb .: Peter,2002. – P. 355–361.

12. Особенности уровня тревожности у высококвалифицированных флорболисток в период соревновательной деятельности / А.Б. Гудков, А.В. Демин, А.А. Долгоборова [и др.] // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта – 2016. – №3 (133). – С. 279-283 DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2016.03.133.p279-283

Features of the level of anxiety in highly qualified floor players during the period of competitive activity / A.B. Gudkov, A.V. Demin, A.A. Dolgoborov [et al.] // Scientific notes universiteta named P.F. Lesgaft 2016. – №3 (133). – P. 279-283 DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2016.03.133.p279-283

13. Оценка влияния физической нагрузки на выраженность тревожно-депрессивных состояний / А.В. Лысенко, Т.В. Таютина, Д.С. Лысенко [и др.] // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2014. – №11 (117). – С 218-224 DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2014.11.117.p218-224

Assessment of the effect of physical activity on the severity of anxiety-depressive conditions / A.V. Lysenko, T.V. Tayutina, D.S. Lysenko [et al.] // Scientific notes universiteta named P.F. Lesgaft. - 2014. –№11 (117). - From 218-224 DOI: 10.5930 / issn. 1994-4683.2014.11.117.p218-224

14. Петрыгин С.Б. Волевая и психологическая подготовка в процессе занятий каратэ / С.Б. Петрыгин // Российский научный журнал. - 2012. - № 3/28. – С. 180–187.

Petrygin S.B. Strong-willed and psychological preparation in the process of karate classes / S.B. Petrygin // Russian Scientific Journal. – 2012. – № 3/28. - P. 180–187.

15. Петрыгин С.Б. Проявление агрессии у подростков, занимающихся контактными видами единоборств / С.Б. Петрыгин //Вестник РГУ имени С.А. Есенина. – 2012. – №4(37). – С.23–34.

Petrygin S.B. The manifestation of aggression in adolescents involved in contact martial arts / S.B. Petrygin // Bulletin of the RSU named after S.A. Yesenin. - 2012.-№4 (37). – P. 23–34.

16. Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения: учебник тренера высшей квалификации / В. Н. Платонов. - М.: Советский спорт. - 2005. - 820 с.

Platonov V. N. The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications: a textbook of a highly qualified trainer / V. N. Platonov. - M.: Soviet sport. – 2005.– 820p.

17. Ткачева М.С. Особенности функционирования познавательных психических процессов в различных видах спорта / М.С. Ткачева // Известия Саратовского университета. Новая серия. Акмеология образования. Психология развития. - 2012. - № 4. - С. 65-69.

Tkacheva M.S. Features of the functioning of cognitive mental processes in various sports / M.S. Tkacheva // Bulletin of the Saratov University. New episode. Acmeology of education. Developmental psychology. – 2012. – №. 4. – P. 65-69

Л.Ф. Тимофеев, П.Г. Петрова, Н.В. Борисова, Л.К. Туркебаева, А.Л. Тимофеев

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.12
УДК 614.2(571.56-191.2)

РЕСУРСНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) И ЕГО СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Нами проанализирована ресурсная обеспеченность здравоохранения в Центральной экономической зоне Республики Саха (Якутия) по показателям, входящим в официальную статистическую отчетность: обеспеченность медицинскими кадрами (врачебными, средними медицинскими работниками), круглосуточными больничными койками и мощность амбулаторно-поликлинических учреждений. Проведен анализ связи ряда показателей, характеризующих общественное здоровье, с ресурсной обеспеченностью районов/улусов, по коэффициентам корреляции, рассчитанных за период 2007-2016 гг.

Ключевые слова: ресурсы здравоохранения, обеспеченность медицинскими кадрами, больничными койками, амбулаторно-поликлинические учреждения, коэффициенты корреляции, взаимосвязь ресурсного обеспечения с заболеваемостью населения, Республика Саха (Якутия).

In this work, we analyzed the resource provision in the Central Economic Zone (CEZ) according to the indicators included in the official statistical reporting: the availability of medical personnel (doctors, paramedics), round-the-clock hospital beds (all per 10,000 population) and the capacity of outpatient clinics institutions (OCI, in shift visits). An analysis is made of the relationship of a number of indicators characterizing public health with the resource provision of districts / uluses, by correlation coefficients calculated for the period 2007-2016.

Keywords: health care resources, medical staffing, hospital beds, outpatient facilities, correlation coefficients, the relationship of resource support with the incidence of the population, Republic Sakha (Yakutia).

Для достижения должного уровня доступности и качества медицинской помощи населению Республики Саха (Якутия) немаловажное значение имеет обеспеченность муниципальных образований республики необходимыми ресурсами (материально-техническими, финансовыми, кадровыми, информационными и др.). Ранее («Якутский медицинский журнал» (2018, №1 и 2019, №1)) нами были освещены вопросы, связанные с медико-демографической ситуацией и заболеваемостью населения в Центральной экономической зоне (ЦЭЗ) РС(Я). На наш взгляд, картина в ЦЭЗ не представляется полной без данных ресурсного обеспечения здравоохранения и их связи с показателями, характеризующими здоровье населения.

Материал и методы исследования. Анализу были подвергнуты статистические данные г. Якутска и 9 районов/улусов, входящих в Центральную экономическую зону. В географическом отношении все муниципальные образования входят в центральную и заречную группу улусов, а по медико-экономическому районированию, г. Якутск и Кобяйский район были отнесены в промышленную группу, все остальные – в сельскую.

Для работы использованы материалы официальной статистики республики – Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РС(Я) за 2000 и 2006 гг. [электронные ресурсы] и Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения РС(Я) (ЯРМИАЦ) за 2007-2016 гг.

. Для анализа указанных показателей был использован персентильный (центильный) метод, широко применяемый и использованный нами при разработке критериев районирования Севера Российской Федерации и при подготовке ряда статей. Согласно этому методу, районы с показателями до 10-й персентили относились к территориям с низким уровнем ресурсного обеспечения, от 10 до 25-й – с уровнем ниже среднего, от 75 до 90-й – выше среднего и свыше 90-й персентили – с высоким уровнем. Очевидно, что районы с показателями в пределах от 25 до 75-й персентили относились к группе со средними значениями ресурсного обеспечения.

Результаты и обсуждение.

I. **Ресурсная обеспеченность.** По итогам 2016 г. среднереспубликанский показатель обеспеченности врачебными кадрами равняется 48,4 на 10 000 населения (табл. 1). Из 9 рассматриваемых районов и г. Якутска, входящих в ЦЭЗ, худшее положение у Намского (31,1 – уровень ниже среднего в масштабе республики), Амгинского (31,7) и Кобяйского (31,9) улусов. На протяжении всего периода с 1990 г. отмечалась нехватка врачебных кадров в Намском, Усть-Алданском и Чурапчинском улусах. Благоприятная ситуация отмечается лишь в Горном улусе. А вот неплохие показатели до 2005 г. в г. Якутске следует рассматривать критически ввиду неоднозначного статистического подхода к обеспеченности кадрами в разрезе республиканских и городских медицинских учреждений. Впрочем, это касается и последующих расчетов, начиная с 2007 г.

В 2016 г. обеспеченность средними медицинскими работниками (СМР) была выше, чем в среднем по республике (111,7 на 10 000 населения), в Таттинском улусе - 127,9, а это уро-

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович** – д.м.н., проф., tlfnauka@mail.ru. **ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., **ТУРКЕБАЕВА Лена Кимовна** – к.б.н., доцент, **ТИМОФЕЕВ Артем Леонидович** – аспирант, suyuol@mail.ru.

Таблица 1

Обеспеченность медицинскими кадрами в г. Якутске и районах Центральной экономической зоны в 1990-2016 гг. (на 10 000 нас.)

Улусы	1990	1995	2000*	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Обеспеченность врачами											
Амгинский	33	26	29	31	35,8	32,6	32,7	32,3	33,6	31,2	31,7
Горный	34	29	28	37	40,2	41,8	39,7	40,6	39,0	41,2	40,1
Кобяйский	30	29	25	28	38,2	33,0	32,2	31,8	33,4	31,4	31,9
М-Кангаласский	34	25	27	25	31,0	30,7	35,9	37,8	37,0	37,5	37,6
Намский	33	31	31	30	28,4	27,1	29,1	30,7	31,8	32,3	31,1
Таттинский	32	26	31	39	38,8	34,3	37,2	38,7	36,6	37,3	36,1
У-Алданский	30	24	25	26	31,5	28,0	30,7	30,9	32,8	34,8	34,8
Хангаласский	29	32	32	27	31,8	30,6	32,4	32,1	31,5	33,1	34,4
Чурапчинский	34	29	24	31	30,1	29,9	29,1	28,2	31,0	34,3	34,3
г. Якутск	83	101	91	97	35,1	33,6	30,7	31,6	32,3	32,0	32,2
По РС (Я)	**42**	**44**	**46**	**50**	**52,6**	**48,3**	**47,7**	**47,9**	**48,5**	**48,1**	**48,4**
Обеспеченность средними медицинскими работниками											
Амгинский	125	146	124	149	138,8	128,8	131,3	124,0	127,1	131,3	121,4
Горный	135	121	107	120	117,8	109,1	105,3	103,5	100,9	96,0	97,0
Кобяйский	113	109	125	142	138,9	135,7	131,8	139,7	114,1	115,2	121,9
М-Кангаласский	121	114	99	99	98,2	96,3	97,8	100,8	101,9	105,5	104,0
Намский	138	121	108	105	104,9	101,9	101,6	100,1	95,9	95,9	96,1
Таттинский	151	145	146	135	141,0	128,3	135,9	132,0	127,5	128,5	127,9
У-Алданский	127	134	116	109	118,5	118,0	119,6	123,1	120,9	121,5	107,7
Хангаласский	91	100	100	102	99,3	99,7	103,2	99,4	102,9	100,0	101,3
Чурапчинский	136	136	128	126	121,5	121,2	116,5	115,7	113,9	109,6	107,2
г. Якутск	152	201	189	180	51,7	50,4	45,8	49,4	49,6	49,9	49,3
По РС (Я)	**118**	**130**	**133**	**136**	**121,5**	**117,3**	**116,0**	**115,1**	**113,3**	**112,7**	**111,7**

Примечание. В табл.1-3 условные обозначения: 29,0 низкий уровень обеспеченности, 31,5 уровень ниже среднего, 43,2 уровень выше среднего, 46,6 высокий уровень обеспеченности

вень выше среднего. В Горном (97,0) и Намском (96,1) улусах показатели были ниже среднереспубликанского и находились в пределах ниже среднего уровня. На протяжении рассматриваемого периода неплохая обеспеченность наблюдается у Амгинского, Кобяйского и Таттинского улусов. Худшее положение отмечается в Хангаласском улусе и, с учетом вышесказанного, в г. Якутске – с 2007 г.

Среднереспубликанский показатель обеспеченности муниципальных образований ЦЭЗ круглосуточными больничными койками (табл. 2) за 2016 г. равнялся 92,0 на 10 000 населения, и показатель только Кобяйского улуса приближается к этому уровню. При этом в Намском (53,2), Чурапчинском (57,9) улусах и г. Якутске (28,7) показатели в масштабе республики – на низком уровне, а в Таттинском (68,1) и Хангаласском (67,5) – на уровне ниже среднего. На протяжении рассматриваемого периода недостаточная обеспеченность отмечена в тех же упомянутых улусах, за исключением Таттинского, где относительно низкий уровень впервые зарегистрирован как раз в 2016 г.

Что касается обеспеченности амбулаторно-поликлиническими учреждениями АПУ в посещениях в смену (пос./см.), то данный показатель в среднем по РС (Я) достиг 267,0 в 2016 г. (табл.3). В Намском и Чурапчинском улусах показатели обеспеченности АПУ оказались хуже всех (соответственно 166,6 и 166,8 пос./см.). Отметим, что годы с недостаточной мощностью АПУ наблюдались в этих улусах на протяжении почти всего рассматриваемого периода. В других улусах преобладали средние значения.

II. **Характеристика связи ресурсной обеспеченности с некоторыми показателями здоровья населения.** В данном разделе приводится анализ возможной связи ряда показателей, характеризующих общественное здоровье, с ресурсной обеспеченностью районов/улусов, по коэффициентам корреляции, рассчитанным

Таблица 2

Обеспеченность круглосуточными больничными койками в г. Якутске и районах Центральной экономической зоны в 1990, 1995, 2000, 2005, 2010-2016 гг. (на 10 000 населения)

Улусы	1990	1995	2000	2005*	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Амгинский	173,0	161,8	134,7	146	101,7	91,5	93,3	94,0	94,1	85,8	83,7
Горный	164,0	137,6	130,4	130	102,6	98,0	99,3	97,5	91,6	82,5	73,6
Кобяйский	142,0	126,4	142,0	179	121,3	107,1	111,9	112,6	112,6	98,0	86,8
М-Кангаласский	160,0	123,1	109,1	117	92,0	91,2	97,8	98,5	98,3	83,3	76,8
Намский	151,0	159,0	140,6	117	72,6	71,4	71,2	70,7	69,5	59,5	53,2
Таттинский	207,0	169,5	163,6	167	110,0	98,7	101,8	102,5	101,9	84,5	69,8
У-Алданский	184,0	156,4	142,9	123	109,4	103,5	95,0	95,6	95,6	80,5	68,1
Хангаласский	146,0	153,1	132,9	126	95,2	94,1	94,6	94,8	94,9	80,8	67,5
Чурапчинский	175,0	158,2	136,6	134	86,4	84,4	83,5	83,6	83,3	70,5	57,9
г. Якутск	205,0	179,4	184,4	186	31,9	31,0	28,8	30,2	29,5	29,0	28,7
По РС (Я)	**156,0**	**150,4**	**142,0**	**153**	**109,8**	**107,5**	**106,8**	**106,9**	**106,4**	**98,1**	**92,0**

Таблица 3

Обеспеченность амбулаторно-поликлиническими учреждениями в г. Якутске и районах Центральной экономической зоны в 1990, 2000, 2005, 2010-2016 гг. (мощность в посещениях в смену)

Улусы	1990*	2000*	2005*	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Амгинский	188	278	277	289,5	268,9	272,8	275,0	276,3	276,4	276,1
Горный	267	286	285	291,8	280,2	281,3	282,2	279,7	276,3	274,4
Кобяйский	179	237	253	264,1	253,1	262,4	266,9	268,6	270,0	273,4
М-Кангаласский	193	193	203	297,1	294,2	303,8	305,8	306,6	305,8	304,0
Намский	183	193	182	177,0	175,3	174,0	173,0	171,0	168,5	166,6
Таттинский	278	326	303	320,2	287,3	298,6	302,8	302,9	302,5	302,5
У-Алданский	276	289	297	310,6	293,5	304,4	308,2	309,2	309,5	309,5
Хангаласский	208	248	250	253,4	252,6	260,5	264,0	265,7	266,1	266,1
Чурапчинский	137	178	171	170,4	170,0	167,9	167,6	167,4	166,8	166,8
г. Якутск	322	287	281	124,6	121,7	111,1	115,1	112,9	112,4	131,6
По РС (Я)	**214**	**272**	**274**	**258,6**	**255,8**	**258,2**	**259,7**	**260,2**	**260,6**	**267,0**

за период 2007-2016 гг. Анализу были подвергнуты следующие показатели здоровья населения:

1) медико-демографические – рождаемость, смертность, естественный прирост населения (ЕП), младенческая смертность (МлС);

2) заболеваемость – общая и первичная (всего населения, а также взрослого и детского);

3) первичная инвалидность (взрослая и детская).

При этом оценивались только те показатели, динамика которых была отчетливой либо в сторону увеличения, либо в сторону снижения. В расчет брали коэффициенты корреляции со средней (0,30-0,69) и сильной (0,70 и выше) степенью связи.

Амгинский улус. Период 2007-2016 гг. характеризовался снижением обеспеченности медицинскими кадрами и круглосуточными больничными койками, и это сочеталось с ростом показателей общей заболеваемости всего населения (r = -0,46-0,57) и общей и первичной заболеваемости детского населения (r = -0,56-0,75).

Горный улус. Обеспеченность СМР снизилась со 117,6 на 10000 населения в 2007 г. до 97,0 в 2016 г., а обеспеченность круглосуточными больничными койками – со 114,1 до 73,6 соответственно. В течение этих же лет растет первичная заболеваемость детского населения с 1686,4‰ до 2247,6‰ (r = -0,42 и r = -0,63, соответственно). Кроме того, обратная средняя корреляционная связь прослеживается между ухудшением показателей обеспеченности СМР и АПУ с динамикой общей смертности населения.

Кобяйский улус. Снижение обеспеченности медицинскими кадрами и круглосуточными больничными койками за период 2007-2016 гг. сопровождалось ростом всех рассматриваемых видов общей и первичной заболеваемости, за исключением первичной заболеваемости взрослого населения. Сильная обратная связь наблюдалась между обеспеченностью врачами и общей заболеваемостью детского населения (r = -0,75). И здесь прослеживается обратная средняя корреляционная связь между ухудшением показателей обеспеченности круглосуточными больничными койками и АПУ с динамикой общей смертности населения (r = -0,69).

Мегино-Кангаласский улус. Ухудшение показателей обеспеченности круглосуточными больничными койками коррелируется с ростом всех рассматриваемых видов общей и первичной заболеваемости (связь обратная средняя). Зато по другим видам ресурсной обеспеченности в данном улусе динамика более чем благоприятная. И здесь отчетливо видна положительная динамика медико-демографических показателей – рождаемости, смертности и ЕП. Причем прямую сильную связь мы видим между обеспеченностью врачами и АПУ с рождаемостью и ЕП населения (r ≥ 0,7).

Намский улус. Каких-либо закономерностей по коэффициентам корреляции выявить не удалось, хотя и наблюдалась негативная динамика обеспеченности СМР, круглосуточными больничными койками и АПУ.

Таттинский улус. Снижение показателей обеспеченности СМР коррелируется с ростом общей и первичной заболеваемости как всего, так и детского населения, причем у детей наблюдается сильная связь (r=-0,79 и -0,82). Примечательно, что и значительное снижение показателей обеспеченности круглосуточными больничными койками за рассматриваемый период (со 127,3 на 10000 населения до 69,8) также сочетается с ростом общей и первичной заболеваемости как всего, так и детского населения.

Усть-Алданский улус. Рост обеспеченности врачами с 29,4 на 10000 населения в 2007 г. до 34,8 в 2016 г. сочетается с некоторым улучшением показателей инвалидности, как взрослого, так и детского населения. В свою очередь, снижение показателей обеспеченности круглосуточными больничными койками коррелируется с ростом общей заболеваемости как всего, так и взрослого населения.

Хангаласский улус. Бросается в глаза снижение обеспеченности круглосуточными больничными койками (101,4 на 10000 населения в 2007 г., 67,5 – в 2016 г.). При этом наблюдается рост всех рассматриваемых нами видов общей и первичной заболеваемости, причем у детей связь сильная (r=-0,73-0,76). А улучшение показателей обеспеченности АПУ коррелируется с увеличением коэффициентов рождаемости и ЕП.

Чурапчинский улус. Снижение ресурсной обеспеченности СМР, круглосуточными больничными койками и АПУ коррелируется с первичной заболеваемостью детского населения (r=-0,38-0,53). Кроме того, снижение обеспеченности АПУ сочетается с ростом первичной заболеваемости всего населения.

Г. Якутск. За период 2007-2016 гг. наблюдается динамика снижения показателей обеспеченности СМР и круглосуточными больничными койками, и это сочетается с ростом детской инвалидности.

Заключение. Таким образом, становится очевидным, что в ряде улусов ЦЭЗ ситуация с обеспеченностью медицинскими кадрами, круглосуточными больничными койками и АПУ в целом неблагоприятная, за исключением обеспеченности средними медицинскими работниками в 3 улусах (Амгинском, Кобяйском и Таттинском).

Практически во всех улусах прослеживается отчетливая связь между снижением уровня ресурсной обеспеченности и ростом общей заболеваемости населения. В отдельных улусах имеются корреляционные связи и с медико-демографическими показателями. Другой пример: рост обеспеченности врачами с 29,4 на 10000 населения в 2007 г. до 34,8 в 2016 г. в Усть-Алданском улусе сочетается с некоторым улучшением показателей инвалидности, как взрослого, так и детского населения.

Приходим к выводу, что планируемая «оптимизация здравоохранения» в виде сокращения численности медицинских кадров, больничных коек и АПУ без учета динамики показателей, характеризующих здоровье населения, может привести к ухудшению общественного здоровья.

Работа подготовлена по результатам проекта «Оценка, основные тенденции изменения природного и социально-экономического состояния, человеческого потенциала Центральной экономической зоны Республики Саха (Якутия)» Программы комплексных научных исследований в Республике Саха (Якутия), направленных на развитие ее производительных сил и социальной сферы на 2016-2020 гг.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

В.В. Грибова, Д.Б. Окунь, Е.А. Шалфеева, Б.О. Щеглов, М.Ю. Щелканов

ОБЛАЧНЫЙ СЕРВИС ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ СВЯЗАННЫХ С ОСОБО ОПАСНЫМИ КОРОНАВИРУСАМИ) МЕТОДАМИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.13

УДК 550.382.3:612.014.4

Разработка систем поддержки принятия решений, аккумулирующих передовые знания в области диагностики и лечения заболеваний, является важным направлением информатизации медицины. Особо актуальны такие системы в период крупных эпидемических вспышек, когда в процесс диагностики вовлекается огромное число врачей различного профиля, время на принятие решений и назначение лечения очень мало, а сама диагностика, из-за непрерывного получения новых знаний, постоянно совершенствуется и уточняется. Наиболее готовы к этому вызову методы искусственного интеллекта с онтологическими базами знаний. В работе описан облачный сервис, реализованный на платформе IACPaaS, для дифференциальной диагностики коронавирусных инфекций (SARS, MERS и COVID-19) от других инфекций респираторного тракта вирусной этиологии.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, особо опасные коронавирусы, дифференциальная клиническая диагностика, облачный сервис, искусственный интеллект.

This paper presents the results of the development of a medical diagnostic service that is based on a model of medical knowledge and an intelligent decision-maker. The development of decision support systems that accumulate advanced knowledge in the diagnosis and treatment of diseases is an important area of medical informatization. Such systems are especially relevant in the period of major epidemic outbreaks, when a huge number of doctors of various profiles are involved in the process of diagnosis, time for decision-making and prescription of treatment is very short, and the diagnosis itself, due to continuous acquisition of new knowledge, is constantly being improved and refined. The methods of artificial intelligence with ontological knowledge bases are the most ready for this challenge. The work describes a cloud service implemented on the IACPaaS platform for differential diagnosis of coronavirus infections (SARS, MERS and COVID-19) from other infections of the respiratory tract of viral etiology.

Keywords: acute respiratory viral infections, highly contagious coronaviruses, differential clinical diagnostics, cloud service, artificial intelligence.

ФГБУН «Институт автоматики и процессов управления» ДВО РАН: **ГРИБОВА Валерия Викторовна** - д.т.н., зам. директора, зав. лаб.; проф. Школы естеств. наук Дальневосточ. федерал. ун-та, ORCID: 0000-0001-9393-351X, **ОКУНЬ Дмитрий Борисович** - к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-6300-846X; **ШАЛФЕЕВА Елена Арефьевна** - к.т.н., с.н.с., shalf@iacp.dvo.ru, ORCID: 0000-0001-5536-2875; **ЩЕГЛОВ Богдан Олегович** - студент Школы биомедицины Дальневосточ. федерал. ун-та, ORCID: 0000-0002-2262-1831, **ЩЕЛКАНОВ Михаил Юрьевич** - д.б.н., руковод. МНОЦББ ДВФУ, зав. лаб. ФНЦ биоразнообразия ДВО РАН, в.н.с. ННЦ морской биологии ДВО РАН, adorob@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8610-7623.

Введение. Повышение плотности населения и интенсификация пассажирских потоков, связавших отдаленные друг от друга территории Земли, способствуют широкому распространению острых респираторных вирусных инфекций и возникновению связанных с ними опасных эпидемических ситуаций [8-10].

XXI век начался с эпидемии (01.11.2002–31.07.2003), вызванной коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome-related virus) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*), которая сопровождалась летальностью 9,6 % (774 / 8096). Эпидемический процесс начался в юго-восточных провинциях Китая после проникновения SARS-CoV из своего природного резервуара – летучих мышей (*Chiroptera*: *Microchiroptera*) – сначала в популяцию промежуточных хозяев – гималайских цивет (*Paguma larvata*) – а затем в человеческую популяцию [10,13,18]. В 2009 г.

началась пандемия (11.06.2009–10.08.2010) так называемого «свиного» гриппа A (H1N1) pdm09, которая благодаря современным вакцинным технологиям и наличию этиотропных химиопрепаратов стала наименее опустошительной из всех гриппозных пандемий, известных с начала прошлого века [6,9,12]. В 2012 г. свой эпидемический потенциал проявил коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome-related virus) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*), природные очаги которого, связанные с рукокрылыми (*Chiroptera*), расположены на Аравийском полуострове, а промежуточными хозяевами стали одногорбые верблюды (*Camelus dromedarius*). Летальность от «тлеющей инфекции» MERS-CoV, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на начало 2020 г., составила 34,4% (866 / 2519), включая завозные случаи в 27 странах мира. Крупнейшая эпидемическая вспышка MERS-CoV в результате завоза имела место в Республике Корея (11.05-10.07.2015) с летальностью 18,5% (35 / 189) [11,14].

Первый пациент с новым заболеванием, получившим обозначение COVID-19 (Coronavirus disease 2019), был официально зарегистрирован в г. Ухань – административном центре восточнокитайской провинции Хубэй – 08.12.2019. В начале января 2020 г. было установлено, что этиологическим агентом COVID-19 является новый коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related virus 2)[1] (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*), который вместе с ранее описанными SARS-CoV и коронавирусом китайских подковоносов (RsBtCoV – Rhinolophus sinicus coronavirus) формируют подрод *Sarbecovirus*. Природным резервуаром SARS-CoV-2 являются летучие мыши [16]. Промежуточные хозяева пока достоверно не установлены, но, по-видимому, ими являются панголины (*Pholidota*) [17]. В настоящее время проникший в человеческую популяцию SARS-CoV-2 распространяется от человека к человеку капельно-воздушным путём.

11.03.2020 г. ВОЗ объявила начало пандемии COVID-19: к этому моменту во всём мире, включая завозные случаи и связанные с ними эпидемические вспышки в 113 странах, летальность при COVID-19 достигла значения 3,6% (4292 / 118319) [18].

Современная парадигма массовой дифференциальной диагностики острых респираторных заболеваний основана на индикации возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции [4,7,8,9]. Однако это, во-первых, не исключает постановки предварительного дифференциального диагноза на основе клинических данных. Во-вторых, дифференциальный клинический диагноз выходит на первый план в период крупных эпидемических вспышек (особенно в развивающихся странах), масштабы которых превышают практические возможности лабораторной диагностики. Поэтому системы поддержки принятия диагностических решений являются одним из наиболее перспективных направлений цифровизации медицинской деятельности.

Цель данной работы - разработка облачного сервиса использования методов искусственного интеллекта для поиска гипотез о возможном дифференциальном диагнозе пациента с острым респираторным заболеванием, обоснования принятых системой решений и выдачи рекомендаций о возможных вариантах уточнения диагноза.

Материалы и методы исследования. Сервис медицинской диагностики основан на программной оболочке, состоящей из моделей медицинского знания и интеллектуального решателя. Модели медицинского знания включают модель терминологической базы, модель медицинской диагностики, модель истории болезни и модель обоснования принятого решения [1,2,3,5] (рис. 1).

Модель терминологии предназначена для описания всех используемых врачами терминов, называемых признаками, необходимых для постановки диагноза. Такие термины включают описание возможных симптомов (жалоб), методов объективного обследования пациента, терминологические и структурные описания лабораторных и инструментальных исследований. Модель медицинской диагностики описывает структуру и причинно-следственные связи, необходимые для характеристики клинической картины заболеваний в динамике патологического процесса, с учетом воздействия лечебных мероприятий и других возможных событий. Модель истории болезни описывает структуру, принятую в медицинских учреждениях для сбора информации о пациенте с описанием общих данных (пола, возраста пациента, жалоб при поступлении, истории текущего заболевания, результатов объективного исследования и т.п.). Модель обоснования принятого решения описывает структуру, по которой интеллектуальный решатель формирует структурированный отчет в терминах специалистов. Он содержит информацию не только о подтвержденных и отвергнутых системой заболеваниях, но также и детализированное обоснование принятых решений: какие признаки заболевания входят/не входят в клиническую картину рассматриваемых заболеваний, а также, в случае, если для подтверждения/опровержения необходима дополнительная информация, система подсказывает врачу, значения каких признаков необходимо получить дополнительно [1,2].

Результаты и обсуждение. Облачный сервис, состоящий из такой программной оболочки и базы знаний, реализован на платформе IACPaaS в сертифицированном Data-Центре Дальневосточного отделения Российской академии наук. IACPaaS одновременно поддерживает три модели облачных сервисов: «платформа как услуга» (PaaS – Platform as a Service), «программное обеспечение как услуга» (SaaS – Software as a Service) и «рабочее место как услуга» (DaaS – Desktop as a Service).

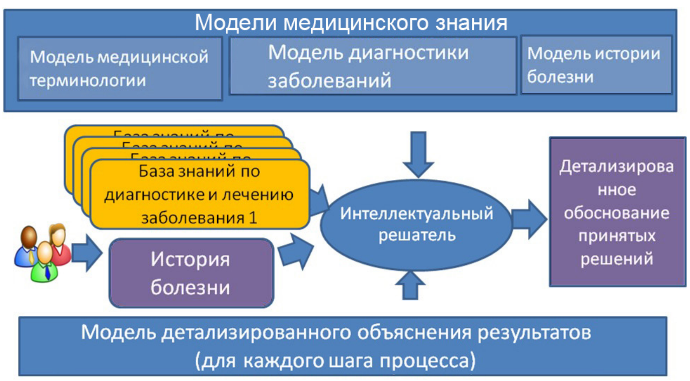


Рис. 1. Архитектура облачного сервиса для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний методами искусственного интеллекта.

[1]Первоначальное временное название этого вируса было 2019-nCoV (novel coronavirus).

Модель медицинской диагностики имеет следующие возможности: описание симптомокомплексов заболеваний с учетом категорий пользователей и референсных диапазонов для лабораторных и инструментальных исследований; формирование альтернативных симптомокомплексов с разными подходами к выявлению достоверных признаков заболевания, которые могут отличаться в различных медицинских учреждениях; описание диагнозов с учетом этиологии, патогенеза, варианта течения для проведения дифференциальной диагностики заболеваний и выбора соответствующих методов лечения; возможность указания меры нечёткости признаков, таких как модальность, со значениями «необходимо», «характерно», «возможно», а также шкалы вероятностей соответствия признаков гипотезе о диагнозе, которая может быть использована, если эксперты имеют соглашение о том, какие ее значения целесообразно использовать при принятии решений; учет значений характеристик и признаков, измененных воздействием событий для учета внешних воздействий, оказываемых на организм пациента на разных стадиях заболевания; учет разных вариантов динамики значений признаков.

Формирование базы знаний по диагностике заболеваний осуществляют клиницисты. С этой целью на платформе разработан редактор медицинской базы знаний (рис. 2), который имеет интуитивно понятный интерфейс. В частности, симптоматика вирусных инфекций вводилась по данным [8-10]. Данные по новому заболеванию COVID-19 взяты из [14, 15]. Для описания проявлений острых респираторных вирусных инфекций использовано около 26 признаков. Определены периоды проявлений этих этапов и уточнение особенностей каждого симптома, позволяющие, в частности, дифференцировать SARS, MERS и COVID-19 от других инфекций респираторного тракта вирусной этиологии. При этом для этих особо опасных коронавирусов удалось выделить комплекс признаков раннего этапа, разгара заболевания, лёгкого (стертого) течения, средне-тяжёлой формы и тяжёлого осложнения в форме первичной вирусній пневмонии. Для подтверждения развития пневмонии комплексы симптомов включают признаки, выявляемые с помощью рентгенограмм: тени в лёгких, односторонние и двусторонние плотные инфильтраты, участки некротических изменений, разрастание соединительной ткани, фиброзные рубцы и т.п.

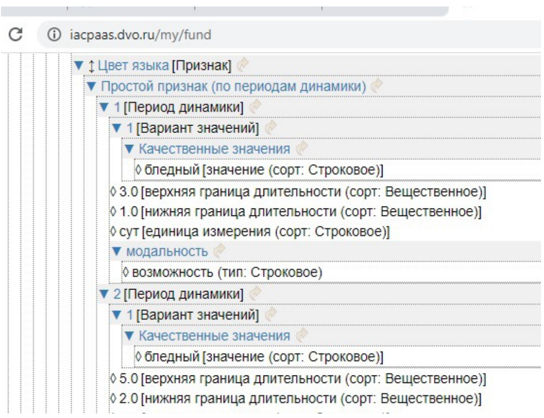


Рис. 2. Фрагмент описания симптома заболевания в редакторе медицинской базы знаний.

С помощью данных, характеризующих несколько этапов развития болезни, сервис диагностики проводит проверку фактов из истории болезни пациента, сравнивая со всеми вариантами клинических проявлений. В результатах процесса проверки может быть указание на подтверждение гипотезы о заболевании или указание на все те заболевания, которые теоретически могут оказаться у этого пациента.

Заключение. Разработанный облачный сервис позволяет накапливать данные о клинических проявлениях острых респираторных вирусных инфекций (включая ассоциированные с особо опасными коронавирусами MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2) и с помощью методов искусственного интеллекта генерировать решения, способные существенно облегчить и ускорить постановку предварительного диагноза. При этом сервис может использоваться в глобальном масштабе, поскольку и блок сбора информации, и решающие правила могут быть настроены на учет конкретных национальных стандартов.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ (проекты 18-29-03131 и 19-29-01077), и Программы «Приоритетные научные исследования в интересах комплексного развития ДВО РАН» (проект 18-5-060).

Литература

1. Грибова В.В. Онтология базы знаний о лечении заболеваний / В.В. Грибова, Д.Б. Окунь, Д.А. Краснов // Системный анализ в медицине (САМ 2017): мат-лы XI междунар. науч. конф. – Благовещенск: Амурская медицинская академия, 2017. – С. 60–63.

Gribova V.V. Knowledge base ontology for disease treatment / V.V. Gribova, D.B. Okun, D.A. Krasnov // System analysis in medicine (SAM 2017). Materials of the XI international scientific conference. – Blagoveshchensk: Amur Medical Academy, 2017. – P. 60–63.

2. Грибова В.В. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений / В.В. Грибова, М.В. Петряева, Д.Б. Окунь, Е.А. Шалфеева // Онтология проектирования. – 2018. – Т. 8, № 1(27). – С. 58–73.

Gribova V.V. Medical Diagnosis Ontology For Intelligent Decision Support Systems / V.V. Gribova, M.V. Petryaeva, D.B. Okun, E.A. Shalfeeva // Ontology of Designing. – 2018. – 8(1). – P 58-73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.

3. Методы и средства разработки жизнеспособных облачных сервисов / В.В. Грибова, А.С. Клещёв, Ф.М. Москаленко [и др.] // Вестник Дальневосточ. отд. РАН. – 2016. – № 4. – С. 133–141.

Methods and tools of viable intelligent services development / V.V. Gribova, A.S. Kleschev, F.M. Moskalenko [et al.] // Vestnik of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences. – 2016. – № 4. – P. 133–141.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV): Временные методич. рекомендации (версия от 03.02.2020). – М., 2020. – 52 с.

Ministry of Public Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (2019-nCoV). Temporary guidelines (version from 03.02.2020). – M., 2020. – 52 p.

5. Облачная платформа IACPaaS для разработки оболочек интеллектуальных сервисов: состояние и перспективы развития / В.В. Грибова, А.С. Клещёв, Ф.М. Москаленко [и др.] // Программные продукты и системы. – 2018. – № 3. – С. 527–536.

IACPaaS cloud platform for the development of intelligent service shells: current state and future evolution / V.V. Gribova, A.S. Kleschev, Ph.M. Moskalenko [et al.] // Software & Systems. – 2018. – № 3. – P. 527–536. DOI: 10.15827/0236-235X.031.3.527-536.

6. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания / Л.В. Колобухина, Л.Н. Меркулова, М.Ю. Щелканов [и др.] // Терапевтич. архив. – 2011. – Т. 83, № 9. – С. 48–53.

Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease / L.V. Kolobukhina, L.N. Merkulova, M.Yu. Schelkanov [et al.] // Ter. Arkh. – 2011. – V. 83, № 9. – P. 48–53.

7. Применение современных молекулярно-генетических технологий для обеспечения биологической безопасности / Д.К. Львов, С.В. Альховский, М.Ю. Щелканов [и др.] // Вестник Российской воен.-мед. академии. – 2014. – №3. – С. 115–127.

Application of modern molecular-biological techniques for provision of biological safety / D.K. Lvov, S.V. Alkhovsky, M.Yu. Schelkanov [et al.] // Vestnik Rossiiskoi voenno-medicinskoi academii. – 2014. – № 3. – P. 115–127.

8. Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 800 с.

Pulmonology. National guidance / Ed. A.G. Chuchalin. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – 800 p.

9. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.

Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals / Ed. D.K. Lvov. – M.: Med. Inf. Agency, 2013. – 1200 p.

10. Чучалин А.Г. Тяжёлый острый респираторный синдром / А.Г. Чучалин // Архив патологии. – 2004. – Т. 76. – № 3. – С. 5–11.

Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome / A.G. Chuchalin // Ter. Arch. – 2004. – V. 76. – № 3. – P. 5–11.

11. Щелканов М.Ю. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг ? / М.Ю. Щелканов, В.Ю. Ананьев, В.В. Кузнецов, В.Б. Шуматов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 94–98.

Shchelkanov M.Yu. Middle East respiratory syndrome: when will smoldering focus outbreak ? / M.Yu. Shchelkanov, V.Yu. Ananiev, V.V. Kuznetsov, V.B. Shumatov // Pacific Medical Journal. – 2015. – № 2. – P. 94–98.

12. Щелканов М.Ю. Грипп: история, клиника, патогенез / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33–38.

Shchelkanov M.Yu. Influenza: history, clinics, pathogenesis / M.Yu. Shchelkanov, L.V. Kolobukhina, D.K. Lvov // The Practitioner. – 2011. – № 10. – P. 33–38. URL: https://www.lvrach.ru/2011/10/15435275/

13. Щелканов М.Ю. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Там же. – 2013. – № 10. – С. 49–54.

Shchelkanov M.Yu. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat / M.Yu. Shchelkanov, L.V. Kolobukhina, D.K. Lvov // The Practitioner. – 2013. – № 10. – P. 49–54. URL: http://www.lvrach.ru/2013/10/15435832/

14. Щелканов М.Ю. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы / М.Ю. Щелканов, В.Ю. Ананьев, В.В. Кузнецов, В.Б. Шуматов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 25–29.

Shchelkanov M.Yu. Epidemic outbreak of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea (May-July, 20015): reasons, dynamics, conclusions / M.Yu. Shchelkanov, V.Yu. Ananiev, V.V. Kuznetsov, V.B. Shumatov // Pacific Medical Journal. – 2015. – V. 3. – P. 25–29.

15. Chinese National Committee on Public Health and Traditional Chinese Medicine. Program for the diagnosis and treatment of pneumonia associated with a new coronavirus infection. 4-th edition. – Bejing, 2020. – 74 p. (In Chinese)

16. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. 395(10224). P. 565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

17. Liu P. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (Manis javanica) / P. Liu, W. Chen, J.P. Chen // Viruses. 2019. – V. 11. – № 11. – P. E979. DOI: 10.3390/v11110979.

18. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-40 (29 February 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=849d0665_2 (accessed 06.03.2020).

Я.А. Ахременко, А.Е. Гончаров, В.В. Колоджиева, Е.Ю. Белоногова, Д.С. Колесник, А.С. Мохов, В.И. Иларова, Л.А. Тарасова

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ В Г. ЯКУТСКЕ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.14

УДК 616-022.7+616-093/-098

Определены микробиологические и молекулярно-генетические характеристики штаммов *S. pneumoniae*, выявленных при назофарингеальном носительстве в г. Якутске у пациентов в возрасте от 6 мес. до 85 лет.

Полученные данные свидетельствуют о распространенности вирулентных антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* среди населения г. Якутска и диктуют необходимость проведения дальнейших эпидемиологических и микробиологических исследований этой проблемы.

Ключевые слова: пневмококк, назофарингеальное носительство, вирулентность, резистентность.

АХРЕМЕНКО Яна Александровна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, yanalex2007@yandex.ru; **ГОНЧАРОВ Артемий Евгеньевич** – д.м.н., зав. лаб. Ин-та экспериментальной медицины, проф. Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, phage1@yandex.ru; **КОЛОДЖИЕВА Виктория Васильевна** – к.м.н., доцент СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, vika-el@yandex.ru; **БЕЛОНОГОВА Екатерина Юрьевна** – аспирант Ин-та экспериментальной медицины, katyushka1204@mail.ru; **КОЛЕСНИК Дмитрий Сергеевич** – аспирант СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, dmitry_kolesnik@mail.ru; **МОХОВ Алексей Сергеевич** – аспирант СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, docalexserg@gmail.com; **ИЛАРОВА Вера Иннокентьевна** – зав. учебно-научной микробиологической лабораторией Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова, bio53@mail.ru; **ТАРАСОВА Лидия Андреевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, degtyarevalida@yandex.ru.

The microbiological and molecular genetic characteristics of *S. pneumoniae* strains, identified during nasopharyngeal carriage, were determined in patients from the age of 6 months up to 85 years old, living in Yakutsk.

The obtained data indicate the prevalence of virulent antibiotic-resistant *S. pneumoniae* strains among the population of Yakutsk and dictate the need for further epidemiological and microbio-logical studies of this problem.

Keywords: pneumococcus, nasopharyngeal carriage, virulence, resistance.

Введение. Несмотря на введение массовой вакцинации, пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) входит в число главных возбудителей острых бактериальных инфекций у детей, особенно в возрасте до 5 лет [2-4].

Высокая заболеваемость пневмококковыми инфекциями сочетается с неуклонным ростом резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам, наиболее широко используемым в клинической практике. β-лактамы и макролиды являются препаратами выбора при лечении пневмококковых инфекций, поэтому рост резистентности *S. pneumoniae* к этим антибиотикам становится существенной клинической проблемой [4].

Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину и другим β-лактамным антибиотикам обусловлена изменением пенициллинсвязывающих белков (penicillin binding proteins, PBPs) — ферментов, которые участвуют в заключительных этапах синтеза клеточной стенки [13].

Резистентность к макролидам опосредуется двумя главными механизмами, к которым относятся изменения мишени связывания и эффлюкс антибиотика из бактериальной клетки. Первый механизм обусловлен модификацией сайта связывания макролидов с 23S-рРНК вследствие ее метилирования, которое нарушает взаимодействие антибиотика с мишенью. Метилирование осуществляется ферментом метилазой, который кодируется геном *erm* (англ. erythromycin ribosome methylation) и обусловливает высокий уровень устойчивости к макролидам. Описано около 20 разновидностей *erm*, однако наибольшее значение для формирования резистентности у пневмококка играет вариант *ermB*. Большинство пневмококков, имеющих *ermB*, демонстрируют перекрестную резистентность ко всем макролидам, а также к линкозамидам и стрептограмину В, поскольку их мишени частично перекрываются. Этот фенотип получил название MLSB [1,7].

Второй механизм резистентности к макролидам связан с их активным выведением (эффлюксом) из бактериальной клетки с помощью особой помпы, встроенной в клеточную стенку. Эффлюксная помпа кодируется несколькими вариантами гена *mef* (англ. macrolide efflux). Mef-позитивные пневмококки имеют М-фенотип, который характеризуется резистентностью к четырнадцати- и пятнадцатичленным макролидам, но сохранением чувствительности к шестнадцатичленным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В [1,3,10].

Еще одной актуальной проблемой в связи с проводимой в РФ вакцинацией конъюгированными пневомококковыми вакцинами является возможность генетических изменений в популяции возбудителя под воздействием применяемых вакцин. В этой связи важны данные, характеризующие наличие в геномах *S. pneumoniae* мобильных генетических элементов, ассоциируемых с инвазивным потенциалом, к числу которых относится остров патогенности PPI1 [5].

Необходимо отметить, что несмотря на наличие обобщающих данных крупных многоцентровых исследований [2], региональные данные крайне важны для понимания тенденций молекулярной эпидемиологии и резистентности пневмококков как на конкретной территории, так и в целом по стране, при этом имеет место дефицит информации о ситуации на Северо-Востоке РФ.

Цель: определить микробиологические и молекулярно-генетические характеристики штаммов *S. pneumoniae,* выявленных при назофарингеальном носительстве в г. Якутске.

Материалы и методы исследования. Изучены изоляты *S. pneumoniae*, полученные из отделяемого носоглотки у 69 пациентов в возрасте от 6 мес. до 85 лет, проживающих в г. Якутске и проходящих обследование по поводу острых и хронических заболеваний ЛОР-органов (ринит, синусит, отит), повторных ОРВИ и назофарингитов. Из них 58 детей (84%), 11 взрослых (16%), стационарных пациентов – 25 (36,2%), амбулаторных – 44 (63,8%).

Материал был получен из носоглотки с помощью тампонов, которые помещались в транспортную среду Эймса с углем. Посевы на шоколадном агаре инкубировали в герметичных контейнерах с газогенераторами для создания микроаэрофильных условий (bioMerieux) в течение 24 ч. Идентификацию выделенных культур проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии на анализаторе Vitek MS, при неопределенных результатах использовали тест-системы для выявления ДНК *S. pneumoniae* (ВекторБЕСТ) на ПЦР-РВ. Определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществляли диско-диффузионным методом с интерпретацией согласно рекомендациям EUCAST и Клиническим рекомендациям по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2018-03), для уточнения фенотипа чувствительности/резистентности использовали микробиологический анализатор Vitek II Compact.

Подтверждение видовой идентификации проводилось путем амплификации гена аутолизина *(lytA)* [12]. Определение серологических типов выделенных штаммов *S.pneumoniae* выполнялось с помощью мультиплексной ПЦР [9]. Для идентификации генов вирулентности и генетических детерминант устойчивости к макролидным антибиотикам в полимеразной цепной реакции использованы следующие праймеры (табл. 1, 2).

Таблица 1

Праймеры, использованные в исследовании для идентификации генов вирулентности

Ген	Последовательность праймеров (5'->3')	Референсный геном (GenBank Acc. №)	Локализация в референсном геноме		Источник
ftsW	ATGGCTTCCCCGTGCTTTTA	AE005672.3	1001727	1001746	Настоящее исследование
	AGATACGAGCGCCAGAATGG		1001901	1001882	
pezT	CGCGCAACTCCAAAAGAACA		989035	989054	
	CCCACCTGCAACATCTCCTT		989255	989236	
nplT	GGAGACCTTTCGGGAACTGG		985812	985831	
	TGGTCCTCCAGTCAAGGCTA		986562	986543	

Таблица 2

Праймеры, использованные для детекции генетических детерминант устойчивости к антибиотикам группы макролидов

Праймеры	Последовательность 5' → 3'	Ген	Размер продукта (пары нуклеотидов)	Ссылка на источник
ermB-f	ATTGGAACAGGTAAAGGGC	*Erm B*	442	[8]
ermB-r	GAACATCTGTGGTATGGCG			
MEF 57-f	AGTATCATTAATCACTAGTGC	*MEF(A)*	346	[7]

Результаты и обсуждение. По данным учебно-научной микробиологической лаборатории Клиники СВФУ, частота пневмококкового назофарингеального носительства в г. Якутске в 2010 г. составляла 14,1%, а в 2017 г. – всего лишь 2,7% в общей структуре назофарингеального бактерионосительства. Из 69 полученных образцов более половины подтвержденных изолятов *S. pneumoniae* было представлено серотипом 6А (53,8%), треть штаммов

(30,8%) - серотипом 19F, остальные 15,4% - серотипами 7F и 23F.

При определении чувствительности к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом обращали внимание на наличие чувствительности/резистентности к β-лактамным антибиотикам по диску с 1 мкг оксациллина (OX) и чувствительности/резистентности к макролидам по диску с 15 мкг эритромицина (E). Так, 42% выделенных пневмококков были резистентны к β-лактамам, а 34,8% - резистентны к макролидам, при этом 26,1% штаммов были резистентны к обеим группам препаратов (табл. 3).

Таблица 3

Выявленные фенотипы чувствительности/резистентности *S. pneumoniae* к β-лактамам и макролидам

Фенотип	Абс. (%)	Абс. (%)
OX-R E-S	11 (15,9)	Ox – R 29 (42)
OX – R E - R	18 (26,1)	
OX-S E-R	6 (8,7)	E – R 24 (34,8)
OX – S E - S	34 (49,3)	

При генетическом исследовании показано, что резистентность к макролидам отмечена у всех изолятов серотипа 6A, причем у 80% представителей данного типа был выявлен ген резистентности *erm*B и у 50% этих пневмококков выявлялись все 3 гена, ассоциированные с островом патогенннности PPI1. Эти же гены, а также все детерминанты устойчивости к макролидам выявлялись у *S. pneumoniae* серотипа 19F. В целом охарактеризовано 6 генотипов пневмококков, выделенных при назофарингеальном бактерионосительстве в г. Якутске (табл. 4).

Таким образом, более 80% изученных нами штаммов *S. pneumoniae* представлено серотипами 6A и 19F. У 50% пневмоккоков 6A и 100% серотипа 19F пневмококков выявлялись все 3 гена, ассоциированные с островом патогенннности PPI1. Резистентность к макролидам отмечена у всех изолятов серотипа 6A, при этом у 80% представителей серотипа 6A и 100% представителей серотипа 19F был выявлен ген резистентности *ermB* (фенотип MLSB), а 20% пневмококков серотипа 6A имели ген *mef* (M-фенотип).

Таблица 4

Разнообразие генотипов *S. pneumoniae*, выделенных в г. Якутске

Гены устойчивости к макролидам			Гены, ассоциированные с островом патогенннности PPI1			Серотип	Эритромицин
MSR	*MEF*	*ermB*	*pezT*	*nplT*	*FtsW*		
-	-	+	+	+	+	6A	R
+	+	-	+	+	+	6A	R
-	-	+	-	+	+	6A	R
-	-	+	-	-	+	6A	R
-	-	+	-	+	+	6A	R
+	+	+	+	+	+	19F	I

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о распространенности вирулентных и антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* среди населения г. Якутска и диктуют необходимость проведения дальнейших эпидемиологических и микробиологических исследований в этой области. Последующие мониторинговые исследования, очевидно, должны быть направлены на оценку влияния массовой вакцинации населения на генетическую структуру популяции пневмококков, включая оценку появления новых штаммов с высоким патогенным и эпидемическим потенциалом.

Литература

1. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее / Р.С. Козлов. - Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2005. - 128 с.

Kozlov R.S. Pneumococci: past, present and future / R.S. Kozlov. - Smolensk: Smolensk state medical Academy, 2005. - 128 p.

2. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России)] / С.В. Сидоренко, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, №1. - С. 62–69.

Pneumococcal infection and modern possibilities of its prevention — an epidemiological review of the situation in the world and in Russia / S.V. Sidorenko, Yu.V. Lobzin, S.M. Harit [et al.] // Issues of modern Pediatrics. – 2010. – V. 9, №1. – P. 62-69.

3. Райнерт Р.Р. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства / Р.Р. Райнерт, Б. Тайши // Педиатрическая фармакология. – 2012. - № 3. – С. 8-11.

Rainert R.R. New data on the effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal infections, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carrier / R.R. Rainert, B. Tajshi // Pediatric pharmacology. – 2012. - №3. – P. 8-11.

4. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков / Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова // Вестник РАМН. - 2014. - № 7–8. – С. 38–45.

Serotype diversity and resistance of pneumococci / N.A. Mayansky, N.M. Alyabyeva, A.V. Lazareva, L.K. Katosova // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014. - № 7–8: 38–45.

5. A variable region within the genome of Streptococcus pneumoniae contributes to strain-strain variation in virulence / R.M. Harvey, U.H. Stroeher, A.D. Ogunniyi [et al.] // PLoS One. 2011. 6(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0019650

6. Cornick J.E. Streptococcus pneumoniae: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides / J.E. Cornick, S.D. Bentley // Microb. Infect. 2012; 14: 573–583. DOI: 10.1016 / j.micinf.2012.01.012.

7. Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR / J. Sutcliffe, T. Grebe, A. Tait-Kamradt, L. Wondrack // Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2562-6.

8. Molecular epidemiology of erythromycin resistance in Streptococcus pneumoniae isolates from blood and noninvasive sites / M.R. Amezaga, P.E. Carter, P. Cash, H. McKenzie//J. Clin. Microbiol. 2002. 40:3313-3318. DOI: 10.1128/JCM.40.9.3313–3318.2002

9. Rarely occurring 19A-like cps locus from a serotype 19F pneumococcal isolate indicates continued need of serology-based quality control for PCR-based serotype determinations / F.C. Pimenta, REJr Gertz, A. Yu J. Roundtree // J. Clin Microbiol. 2009 Jul;47(7):2353-4. DOI: 10.1128/JCM.00704-09.

10. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae / R.R. Reinert // Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15 (Suppl. 3): 7–11. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x.

11. Retsema J. Macrolides: structures and microbial targets / J. Retsema, W. Fu // *Int. J. of Antimicrob. Agents.* 2001; 3–10.

12. Clinical validation of multiplex real-time PCR assays for detection of bacterial meningitis pathogens / X. Wang [et al.] // J. Clin. Microbiol. 50, 702–708 (2012)

13. Zapun C. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance / C. Zapun, T.V. Contreras-Martel // FEMS Microbiol. Rev. 2008; 32: 361–385. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x.

А.А. Никитина, А.И. Павлова, Т.Т. Гуляев, В.Ф. Чернявский, О.И. Никифоров, И.А. Романова, О.Н. Софронова

СОВРЕМЕННАЯ ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕПТОСПИРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.15

УДК 619-36.22:616.9 (571.56)

В статье представлены результаты исследования форм контаминации сельскохозяйственных и диких животных, мелких млекопитающих, а также инфицированности когорт населения различными видами лептоспир. Изучены этиологическая структура лептоспирозов и количественно-качественные, серологические показатели иммунологического ответа среди животных и людей. Дана современная эпизоотолого-эпидемиологическая оценка потенциала интенсивности («смягчение» напряженности) и выполнено прогнозирование обозначенной проблемы (в формате снижения, но не ликвидации нозологической формы).

Ключевые слова: этиологический состав лептоспирозов, инфицированность и иммуноструктура сельскохозяйственных и других животных, риски заболеваемости людей, мониторинг.

The article presents the results of the study of the contamination forms of agricultural and wild animals, small mammals, as well as the infection of cohorts of the population with different types of leptospires. The etiological structure of leptospirosis and quantitative and serological indicators of immunological response in animals and humans have been studied. Modern epizootic and epidemiological evaluation of the intensity potential ("softening" of tension) and forecasting of the indicated problem (in the format of reduction, but not elimination of the nosological form) are given.

Keywords: etiological composition of leptospirosis, infection and immunostructure of agricultural and other animals, risks of human morbidity, monitoring.

Введение. Впервые лептоспирозы на Крайнем Севере описали И.Е. Троп и С.Е. Гецольд, проводившие в 1954-1960 гг. обследование населения и животных в Тюменской области [5, 19]. Они же наблюдали вспышку заболевания в Ханты-Мансийске (1959-1960 гг.), когда число заболевших достигло 132 чел.

Дальнейшим основанием для изучения лептоспирозов послужили заболевания телят в одном из хозяйств Ненецкого автономного округа, когда в результате лабораторного обследования 1093 домашних северных оленей у 1,8% из них были выявлены антитела к лептоспирам серогруппы *L. grippotyphosa*. В отдельных стадах инфицированность животных составила 6% [7]. В последующем широкое распространение лептоспирозов на Крайнем Севере было выявлено от Кольского полуострова до Чукотки [12, 13].

НИКИТИНА Анастасия Афанасьевна – руковод. отдела Департамента ветеринарии РС(Я), аспирант Арктического гос. агротехнолог. ун-та, yakutiavet@mail.ru; **ПАВЛОВА Александра Иннокентьевна** – д.в.н., проф. Арктического гос. агротехнолог. ун-та; Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я): **ГУЛЯЕВ Тимур Тускулович** – врач-эпидемиолог, **ЧЕРНЯВСКИЙ Виктор Федорович** – к.м.н., врач-эпидемиолог, epidotd@fbuz14.ru, **НИКИФОРОВ Олег Иннокентьевич** – зоолог, **РОМАНОВА Ирина Александровна –** врач-бактериолог, **СОФРОНОВА Октябрина Николаевна** – зав. лаб.

О возможности лептоспироносительства грызунами в условиях северной тайги Республики Саха (Якутия) сообщили Е.В. Карасева и Э.И. Коренберг [5], обнаружившие в сыворотках крови двух полевок-экономок специфические агглютинины к лептоспирозам серогруппы L. *grippotyphosa* в титре 1:800-1:1000. Однако исследования, свидетельствующие о наличии природных очагов лептоспироза в зоне высоких широт, были малочисленны и носили фрагментарный характер.

В 1984 г. в Таттинском районе был зарегистрирован первый случай [15] заболевания лептоспирозом человека в Якутии. В течение следующего десятилетия зооноз регистрировался в 11 районах республики, имея вспышечный, групповой и спорадический характер [9, 18], составляя на 100 тыс. населения от 0,2 до 2,0 случаев.

В эпизоотическом и эпидемиологическом планах большую опасность [8, 11, 12, 13, 22] составляли животные, зараженные лептоспирозом. Лептоспироносительство как при скрытом протекании процесса инфицирования, так и у переболевшего животного на фоне природной очаговости [14, 20] сохраняло лоймопотенциал [6]. Особая строка отводилась профессиональным рискам [17].

Результаты мониторинговых эпизоотолого-эпидемиологических наблюдений в различных зонах Якутии нами были представлены в цикле опубликованных работ [2, 4, 9, 10, 15, 16, 18, 20, 21]. Районирование территории [22] и практика ведомственных (ветеринарного и санитарного) надзоров [11, 12, 23] дополнялись элементами геоинформационного подхода (картографирование). Научно-методические разработки внедрялись в ветеринарную и медицинскую практику [1, 2, 3, 8, 22].

Цель: на основе мониторинговых данных дать современную эпизоотолого-эпидемическую и прогностическую оценку по лептоспирозам в Якутии, включая информационно-профилактические предложения.

Материалы и методы исследования. В исследование включены ретро- и проспективные показатели эпизоотических и эпидемических процессов при лептоспирозах в Якутии на основании данных годовых ведомственных отчетов, сведений о противоэпизоотических мероприятиях по форме 1-Вет А и заразных болезнях животных по форме 1-Вет Департамента ветеринарии Республики Саха (Якутия) за 2003-2018 гг., сведений о статистических наблюдениях и лабораторной деятельности ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» по форме №2 за 1995-2018 гг. и Государственных докладов за период 1995-2019 гг., фондовых данных, литературных публикаций и их оценки. Статистическую обработку данных проводили методами описательной статистики и сравнительного анализа в программе «Office Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение. Диагностика этиологической структуры лептоспирозов проводилась на базе Якутской республиканской ветеринарно-испытательной лаборатории, согласно ГОСТ 25386-91. Ежегодный объем лабораторных исследований составлял: крупного рогатого скота (КРС) – до 2100 голов, лошадей – до 1600, до 300 проб от свиней, мелкого рогатого скота (МРС) и других домашних животных.

При сравнительном анализе проведенных лабораторных исследований установлено, что КРС являлся хозяином лептоспир серогруппы *L. grippotyphosa* в 34,6% в 2004 г. и 43,6% случаев в 2018 г., *L.icterohaemorrhagiae* - 35,1 и 30,7%, *L. tarassovi* - 2,6 и 10,2%, *L. canicola* - 2,1 и 10,2% и *L. pomona* - в 4,8 и 5,1% соответственно.

Лошади являлись хозяевами лептоспир серогруппы *L. icterohaemorrhagiae* в 22,5% случаев в 2004 г. и 35,2% в 2018 г., *L. grippotyphosa* – 38 и 29,5%, *L.tarassovi* - 4,2 и 18,2%, *L. canicola* - 1,4 и 15,9% соответственно, *L. hebdomadis* в 2,8% в 2004 г., *L. pomona* в 1,1% случаев в 2018 г.

Лептоспироз среди МРС был представлен непостоянной нозоединицей, проявляющейся единично и периодически. В 2018 г. мелкий рогатый скот в 36,3% случаев оказался хозяином лептоспир серогруппы *L. sejroe*, в 27,2% случаев - *L. grippotyphosa*, в 18,2% - *L. tarassovi*, в 9,1% - *L. canicola* и *L. Icterohaemorrhagiae,* а у собак лептоспироз представлен во всех случаях одним типом – *L.canicola.*

При анализе исследований в антропургических очагах установлено, что преобладающими хозяевами для лептоспир серогруппы *L. grippotyphosa* оказались: КРС, лошади и МРС (соответственно 43,6; 29,5 и 27,2%); для *L. icterohaemorrhagiae* – КРС в 30,7% случаев, лошади – 35,2% и МРС – 9,1%, для *L. tarassovi* – лошади и МРС соответственно в 18,2% случаев, КРС – 10,2%, для *L. canicola* КРС в 10,2% случаев, лошади – 15,9%, собаки – 100%, для *L. pomona* КРС – 5,1%, лошади – 1,1%. Установлено, что привязанность определенных лептоспир к видам животных не была абсолютной.

На примере КРС нами изучены факты возможного смешивания – mixt-инфекции циркулирующих видов лептоспир (рис. 1).

В сравнительной, выборочной, прикладной характеристике этиологической структуры лептоспир установлено, что если в 2006 г. удельный вес смешанных серогрупп составлял 68,2% от исследованных (*L. pomona* – 1,1%, *L. tarassovi* – 2,9, *L. grippotyphosa* – 0, *L. hebdomadis* – 0, *L. sejroe* – 1,1, *L. canicola* – 2,9% и *L. icterohaemorrhagiae* – 20,0%), то в 2018 г. этот показатель составлял 4,6% от исследованных (*L. pomona* – 6,8%, *L.tarassovi* – 6,3, *L. grippotyphosa* – 22,8, *L. hebdomadis* – 0,8, *L. sejroe* – 10,5, *L. canicola* – 3,8, *L. icterohaemorrhagiae* – 40,9%).

Количество очагов лептоспироза животных за анализируемый период постоянно изменялось (рис. 2).

Приведенные данные свидетельствуют о флуктуирующем параметре отслеживаемого эпизоотологического фактора, с констатацией снижения его количественной характеристики. Объяснительная предпосылка имеет многофакторный (природный, хозяйственный, антропогенный, климатический, административно-экономический, бизнес-отраслевой и др.) характер.

Наиболее высокий показатель выявления неблагополучных пунктов по лептоспирозу был установлен в 2009 г. – 38, что составляет 15,4% от общего их количества за 2003-2018 гг. (247 пунктов), а наименьший показатель установлен был в 2004 г. – 1,6% (4 пункта). Их наибольшее количество приходится на период 2008-2011 гг. – 128 пунктов, в последующем число колебалось в пределах от 4 до 16. Наибольший удельный вес неблагополучных пунктов за этот период приходится по лошадям – 66,4 %, КРС – 31,4%, свиньи – 1,6, бизоны – 0,8%. Удельный вес исследований за 15 лет по сельскохозяйственным видам животных составил: КРС – 47,6%, лошади – 35,9, олени – 0,8, свиньи – 6,9, МРС – 8,0, пушные звери – 0,8%.

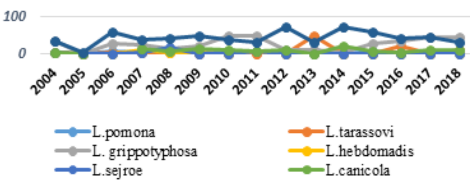


Рис. 1. Структура и динамика циркулирующих видов лептоспир

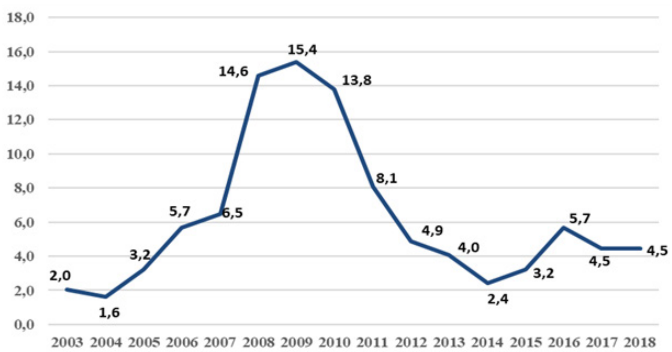


Рис. 2. Удельный вес установленных неблагополучных пунктов по годам, %

Из года в год наблюдалось увеличение целевых, прикладных, лабораторных исследований, имевших планово-государственный характер. Если в 2003 г. исследовалась реакция микроагглютинации у 1509 голов животных (из них 81,6% составили исследования КРС, 4,6% лошадей, 12,4% свиней), то в 2018 г. – у 6185 (из них 42% составили исследования КРС, 38,1 – лошадей, 8,7 – свиней, 0,4 – оленей, 7,9 – МРС, 0,03 – пушных зверей и 3,46% – других видов животных).

Процент исследований на лептоспирозы от общего поголовья в 2018 г. составил: КРС – 1,5%, лошади – 1,4, свиньи – 2,87, олени – 0,4, пушные звери – 0,03%, что по сравнению с 2003 г. увеличилось по крупному рогатому скоту в 3 раза (0,4% в 2003 г.), лошадям – в 28 раз (0,05%), по свиньям – в 7 раз (0,4%).

Установлено, что при совокупно-видовом помесячном распределении серопозитивных на лептоспироз животных наибольшее их количество выявлялось с апреля по июнь и с ноября по декабрь. При этом необходимо отметить, что забор крови проводился планово: у крупного и мелкого рогатого скота перед выгоном животных на пастбище и при постановке на стойловое содержание, а у лошадей во время массовых профилактических мероприятий (с марта по май и с октября по ноябрь).

На основании данных о неблагополучных пунктах и заболеваемости животных определены территории распространения лептоспироза с выделением 4 групп:

– к 1-й группе, где количество неблагополучных пунктов колеблется от 0 до 5, отнесены 20 районов, в основном Арктической зоны (Анабарский, Абыйский, Аллаиховский, Булунский, Верхоянский, Верхнеколымский, Горный, Жиганский, Ленский, Мирнинский, Момский, Нерюнгринский, Нижнеколымский, Оленекский, Оймяконский, Среднеколымский, Таттинский, Усть-Майский, Усть-Янский, Эвено-Бытантайский). Удельный вес неблагополучных пунктов в данной зоне составляет 15,6% от общего их количества;

– ко 2-й группе отнесено 6 районов (Сунтарский, Нюрбинский, Кобяйский, Усть-Алданский, Алданский), где за анализируемый период зарегистрировано от 6 до 10 неблагополучных пунктов. Удельный вес неблагополучных пунктов в данной зоне составляет 20,5% от общего;

– в 3-ю группу внесено 7 районов (Олекминский, Верхневилюйский, Намский, Томпонский. Амгинский, Чурапчинский, Якутский), где число неблагополучных пунктов колеблется от 11 до 20. Удельный вес неблагополучных пунктов в данной зоне составляет 42 % от общего их количества;

– 4-ю группу составили два района (Вилюйский и Мегино-Кангаласский), где было установлено более 21 неблагополучного пункта.

Следует отметить, что лептоспироз лошадей преобладает во всех группах. Так, в 1-й группе количество неблагополучных пунктов по лошадям составляет 65,7%, во 2-й – 71,7, в 3-й – 55,3, в 4-й – 53,1%. Удельный вес неблагополучных пунктов по КРС в 3-й группе составляет 38,3%, в 4-й – 34,7%, в 1-й – 20%, во 2-й – 19,6%. Наибольшее количество неблагополучных пунктов по МРС отмечено в 1-й группе – 14,3%, в 3-й – 2,1, в 4-й – 2%. Наибольшее количество неблагополучных пунктов по свиньям отмечено в 3-й и 4-й группах – 14,3%, в 3-й – 2,1, в 4-й – 2%.

Таким образом, предварительные оценки эпизоотологического районирования свидетельствуют, что очаги сосредоточения большого количества поголовья лошадей и КРС являются территориями риска возникновения и распространения лептоспирозов.

Особо следует отметить эпизоотические проявления лептоспироза в Центральной зоне Якутии, которые в настоящее время составили 80% от общего количества по республике; в Арктической и Северо-восточной зонах - по 7,5%, в Западной и Южной зонах - по 2,5%.

С зоолого-эпидемиологической позиции за период 2009-2018 гг. на предмет природной очаговости исследовано 5911 экземпляров мышевидных грызунов, контаминация которых в отдельные годы определялась по ИФА: 2,03 – 2,7% случаев, а по ПЦР: среди красных полевок – 0,38%, полевок-экономок – 1,9% и у узкочерепных полевок – 5%.

Серологическое обследование населения показало более широкое распространение инфекции, чем предполагалось ранее. У сельского населения превалировали лептоспиры серогруппы *L. pomona* (25,0%), у городского - *L. canicola* (27,9%).

Ретроспективный анализ заболеваемости (рис. 3) на территории РС(Я) демонстрирует определенные временно-эпизодические и эпидемиологические особенности лептоспирозов и обусловливающие их факторы.

Принятыми в эпидемиологии методами графического ретроанализа установлено, что заболеваемость лептоспирозами носила преимущественно спорадический характер, интенсивный показатель на 100 тыс. населения колебался в пределах 0,2-2,0. Вспышки и групповые случаи отмечались сравнительно редко, имела место выраженная территориальная неравномерность. Наиболее интенсивно эпидемический процесс протекал в сельской местности, где заболеваемость жителей сел и поселков (3,7 на 100 тыс. населения) в несколько раз превышала заболеваемость городского населения (0,4 на 100 тыс. населения). Заражение людей происходило в природных и антропургических очагах, в которых основными источниками лептоспир серологических групп *L. icterohaemorrhagiae, L. pomona, L. grippotyphosa* служили песцы клеточного разведения, серые крысы, полевки-экономки и красные полевки.

К современным особенностям оценки степени напряженности эпидемической ситуации следует отнести факты ее «смягчения», когда при констатации циркуляции лептоспир среди мелких млекопитающих отсутствует заболеваемость населения, а в пуловых исследованиях материалов от людей (89 чел.) положительных результатов не обнаружено. Аналогичная ситуация отмечена (2019 г.) и в других субъектах ДВФО: Камчатка, Приморский край, Еврейская автономная и Амурская области [13, 14].

В последующем при обследовании 287 лиц, поступивших в инфекционные и терапевтические отделения больниц гг. Якутска, Нерюнгри, Верхневилюйского, Кобяйского, Алданского, Усть-Алданского, Намского, Хангаласского, Верхоянского, Усть-Майского, Ленского, Мегино-Кангаласского, Мирнинского и Оймяконского улусов с заболеваниями, подозрительными на лептоспиры, было выявлено 96 лиц с серологически положительными результатами, у которых титры специфических антител к лептоспирам девяти серологических групп достигали 1:100-1:3200. С учетом комплекса клинических проявлений болезни, результатов эпидемиологического обследования очагов и лабораторных исследований диагноз лептоспироз был установлен у 31 больного. В последующие годы обозначенная группа не фиксировалась.

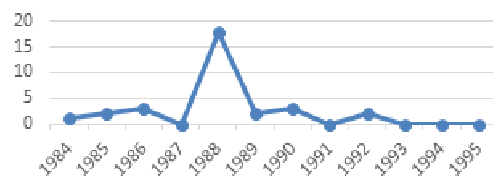


Рис. 3. Заболеваемость людей лептоспирозом в РС(Я)

В различных возрастных и профессиональных группах населения заболеваемость была неодинакова. В значительной степени она зависела от влияния ведущих путей и факторов передачи, отражая формы и степень контакта населения с источниками возбудителей инфекций. Наибольшему риску подвергались мужчины в возрасте 20-49 лет: звероводы, зоотехники и охотники. В этиологической структуре заболевших, представленной лептоспирами 5 серологических групп, преобладали *L. pomona* (41,9%), *L. grippothyphosa* (25.8%) и *L. icterohaemorrhagiae* (19,3%).

Анализ эпизоотической ситуации показывает, что средний показатель заболеваемости, возрастая с 2003 по 2008 г. (с 0,73 до 7,71), имеет с 2009 г. тенденцию к относительному снижению (с 0,34 до 3,54).Это может быть связано с увеличением ежегодного охвата вакцинацией сельскохозяйственных животных против лептоспироза за 10 лет в 3 раза и достиг в 2018 г. 384407 голов.

Заключение. Таким образом, благодаря системной, плановой, правильно поставленной организационной и оздоровительной работе ветеринарных специалистов, количество неблагополучных пунктов уменьшилось в 19 раз, определяя относительно-позитивную эпизоотолого-эпидемиологическую обстановку в животноводческих хозяйствах и среди населения.

Изложенные материалы указывают на необходимость дальнейшего мониторинга установленных фактов и выявленных клинико-лабораторных, эпизоотолого-эпидемиологических диспропорций в обозначенной проблеме.

Выбор адекватных и информативных методов лабораторно-клинических исследований и экспертных оценок должен основываться на современных представлениях об эпизоотолого-эпидемиологическом, клинико-лабораторном и мониторинговом алгоритме, что позволит предельно объективизировать сельскохозяйственные потери и степень процентной утраты трудоспособности среди населения с различными формами заболевания.

Литература

1. Активное выявление, диагностика и профилактика лептоспироза в Якутии / И.Е. Троп, А.Ф. Сергеев, Л.Д. Тугутов [и др.]//Медицинская наука – практика (методические разработки, рекомендуемые для широкого внедрения в медицинскую практику).- Новосибирск, 1990. – С. 204-206.

Active detection, diagnostics and prophylaxis of leptospirosis in Yakutia / I.E. Trop, A.F. Sergeev, L.D. Tugutov [et al.] // Medical science, practice (methodological developments recommended for wide implementation in medical practice). - Novosibirsk, 1990. - P. 204-206.

2. Активное выявление, диагностика и профилактика лептоспироза в Якутии Ротопринт / И.Е. Троп, В.Ф. Чернявский, А.Ф. Сергеев [и др.] // Якутское республиканская СЭС и Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии. – Якутск; Хабаровск, 1990. - 9 с.

Active detection, diagnostics and prophylaxis of leptospirosis in Yakutia / I.E. Trop, V.F. Chernyavsky, A.F. Sergeev [et al.] // Yakut Republican SES and Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology. - Yakutsk; Khabarovsk, 1990. - 9 p. (Rotoprint)

3. Активное выявление, диагностика и профилактика лептоспироза в Якутии/ И.Е. Троп, В.Ф. Чернявский, А.Ф. Сергеев [и др.] // АМН СССР. СО АНМ СССР. Министерство здравоохранения РСФСР. Медицинская наука, практика (методические разработки рекомендуемые для широкого внедрения в медицинскую практику).- Новосибирск, 1991. – С. 49-58.

Active detection, diagnostics and prophylaxis of leptospirosis in Yakutia/ I.E. Trop, V.F. Chernyavsky, A.F. Sergeev [et al.] // USSR Academy of Medical Sciences. SB ASM OF USSR. Ministry of public health of RSFSR Medical Science, practice (methodical developments, recommended for wide implementation in medical practice). - Novosibirsk, 1991. - P. 49-58.

4. Егоров И.Я. Эпидемиологические особенности инфекционных и паразитарных заболеваний в Республике Саха (Якутия) / И.Я. Егоров, Л.Г. Федулова, Т.И. Кочетова. – Якутск, 1994.- С. 34.

Egorov I.Ya. Epidemiological features of infectious and parasitic diseases in the Republic Sakha (Yakutia) / I.Ya. Egorov, L.G. Fedulova, T.I. Kochetova. - Yakutsk, 1994. - P. 34.

5. Карасева Е.В. Результаты серологических исследований сывороток крови от грызунов Центральной Якутии / Е.В. Карасева, Э.И. Коренберг // Десятое совещание по паразитологическим проблемам и природно-очаговым болезням. - М., 1959. - Вып.1.-С.123-124.

Karaseva E.V. Results of serological research of blood sera from rodents of Central Yakutia / E.V. Karaseva, E.I. Korenberg // 10th meeting on parasitological problems and natural-focal diseases. - M., 1959. - Issue 1. - P.123-124.

6. Коренберг Э.И. Сущность и значения понятия «Лоймопотенциал» / Э.И. Коренберг // Медицинская паразитология и паразитарные болезни № 4.- 2010.- С. 22-24

Korenberg E.I. Essence and Meanings of the Concept of "Loimopotential" / E.I. Korenberg // Medical parasitology and parasitical diseases. - №4. - 2010. - P. 22-24

7. Мефедьев В.В. Эпидемиологические наблюдения в очагах лептоспирозов Тюменской области и меры оздоровления антропургического очага: Автореф. дис. …канд. мед.наук / В.В. Мефедьев. – Ростов-на-Дону, 1966. – 24 с.

Mefediev V.V. Epidemiological observations in the leptospirosis foci of Tyumen region and measures of the anthropurgical focus recovery: PhD author's abstract / V.V. Mefediev. - Rostov-on-Don, 1966. - 24 p.

8. Макарова Л.И. Об обеспечении стойкого эпизоотического ветеринарного благополучия в Республике Саха (Якутия) / Л.И. Макарова, А.А. Никитина // Междунар.научн.практ.конф. Современные проблемы и инновационные тенденции развития аграрной науки. г.Якутск, 10 ноября 2010. - С-368.

Makarova L.I. On ensuring a stable epizootic veterinary welfare in the Republic Sakha (Yakutia) / L.I. Makarova, A.A. Nikitina // International Scientific Conference on Modern Problems and Innovation Trends in Agricultural Science. - Yakutsk, November 10, 2010. – 368 p.

9. Материалы комплексных исследований лептоспирозной инфекции в районах Якутской АССР / И.Е. Троп, А.Ф. Сергеев, В.Ф. Чернявский [и др.] // Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии. - Якутск, 1990. - С. 83-87.

Materials of complex studies of leptospirosis infection in the regions of the Yakut ASSR / I.E. Trop, A.F. Sergeev, V.F. Chernyavsky [et al.] // Issues of regional hygiene, sanitation and epidemiology. - Yakutsk, 1990. - P. 83-87.

10. Медицинские и социально-экологические проблемы в зоне строительства Амуро-Якутской железнодорожной магистрали (АЯМ) / И.Я. Егоров, А.С. Марамович, В.Ф. Чернявский [и др.] // Параметры транспортных систем Республики Саха (Якутия). – Якутск, 1995. – С. 67-69.

Medical and socio-ecological problems in the Amur-Yakutsk Railway (AYAM) Construction Zone / I.Ya. Egorov, A.S. Maramovich, V.F. Chernyavsky [et al.] // Parameters of Transport Systems of the Sakha Republic (Yakutia). - Yakutsk, 1995. - P. 67-69.

11. Нафеев А.А. Оценка эпидемиологического потенциала – основа мониторинга природно-очаговых инфекций / А.А. Нафеев // Сообщение 2. Лептоспирозы, иксодовые клещевые боррелиозы, туляремия. ЗНиСС, 2007. № 6. – С. 32-34.

Nafeev A.A. Epidemiological potential assessment - basis for monitoring of natural-focal infections / A.A. Nafeev // Message 2. Leptospiroses, ixodic tick-borne borrelioses, tularaemia. ZNiSS, 2007. – № 6, – P. 32-34.

12. Нафеев А.А. Мониторинг – основа эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями / А.А. Нафеев // Сибирь-Восток. – 2003. - № 12 – С. 3-4.

Nafeev A.A. Monitoring - the basis of epidemiological supervision over natural-focal infections /A.A. Nafeev // Siberia-East. – 2003. – № 12 – P. 3-4.

13. Нафеев А.А. Эпидемиолого-эпидемический надзор за природно-очаговыми инфекциями / А.А. Нафеев // Здоровье людей и сфера обитания. – 2009. – № 2 – С. 16-19.

Nafeev A.A. Epidemiological supervision over natural-focal infections / A.A. Nafeev // Human health and habitat. - 2009. – № 2. – P. 16-19.

14. О прогнозе изменения численности грызунов, насекомоядных и эпизоотического состояния по туляремии, ГЛПС, лептоспирозу и др. / Роспотребнадзор РФ. – М., 2019. – 36 с.

On the forecast of changes in the number of rodents, insectivores and epizootic state for tularaemia, HFRS, leptospirosis etc. / Rospotrebnadzor of Russia. – M., 2019. – 36 p.

15. Лептоспирозы в Якутии / А.Ф. Сергеев, И.Е. Троп, В.Ф. Чернявский [и др.] // Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии. - Якутск, 1987. – С. 173-175.

Leptospiroses in Yakutia / A.F. Sergeev, I.E. Trop, V.F. Cherniavskiy [et al.] // Problems of regional hygiene, sanitation and epidemiology. - Yakutsk, 1987. - P. 173-175.

16. Сероэпидемиологическая разведка на лептоспирозы в центральной и южной Якутии/ И.Я. Егоров, С.М. Макеев, А.С. Марамович [и др.] // Гомеостаз и инфекционный процесс – Ч. 1.- Саратов, 1996. - С. 102-103.

Sero-epidemiological exploration on leptospiroses in central and southern Yakutia / I.Ya. Egorov, S.M. Makeev, A.S. Maramovich [et al.] // Homeostasis and infection process - Ch. 1.- Saratov, 1996. - P. 102-103.

17. Система санитарно-эпидемиологической оценки профессионального риска природно-очаговых (зооантропонозных) инфекций / В.Ф. Чернявский, И.Я. Егоров, С.С. Теленков [и др.] // Актуальные проблемы охраны труда в Республике Саха (Якутия): Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Якутск, 2006. - С. 169-170.

System of sanitary-epidemiological estimation of professional risk of natural-foci (zoanthroponosis) infections / V.F. Chernyavskiy, I.Ya. Egorov, S.S. Telenkov [et al.] // Actual problems of labour protection in Republic Sakha (Yakutia): Materials of inter-regional scientifically-practical conference. - Yakutsk, 2006. - P. 169-170.

18. Софронова О.Н. / Организация лабораторной диагностики лептоспирозов с использованием референс-штаммов / О.Н. Софронова, А.Ф. Тупицина, В.Ф. Чернявский // Титульное издание: издательство Якутского гос. университета. – Якутск, 2000. – 27 с.

Sofronova O.N. / Organization of laboratory diagnostics of leptospiroses with use of reference-strains / O.N. Sofronova, A.F. Tupitsina, V.F. Chernyavskiy // Title edition: publishing house of Yakut state university. - Yakutsk, 2000. - 27 p.

19. Токаревич К.Н. Материалы о лептоспирозах в заполярье / К.Н. Токаревич, С.С. Тимофеева, Е.М. Попова // Тр. Ленингр. ин-та эпидемиол. и микробиол. им Пастера.-Л., 1963. - Т.25. - С.270-276.

Tokarevich K.N. Materials about leptospiroses in polar region / K.N. Tokarevich, S.S. Timofeeva, E.M. Popova // Leningr. Institute of epidemiol. and microbiol. named after Paster. -L., 1963. - V.25. - P. 270-276.

20. Тугутов Л.Д. Видовой состав и численность грызунов в очагах лептоспирозов в центральной Якутии / Л.Д. Тугутов, А.Ф. Сергеев, В.Ф. Чернявский, И.Е. Троп // Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии. - Якутск, 1987. - С. 175-177.

Tugutov L.D. Species composition and number of rodents in centers of leptospiroses in the central Yakutia / L.D. Tugutov, A.F. Sergeev, V.F. Chernyavsky, I.E. Trop // Issues of regional hygiene, sanitation and epidemiology. - Yakutsk, 1987. - P. 175-177.

21. Эпидемиологическая и эпизоотологическая характеристика лептоспироза в Якутии/ И.Я. Егоров, А.С. Марамович, С.М. Макеев [и др.] // Ж. Медицинская паразитология и пара-

зитарные болезни. – 1996. - №1. – С. 43-47.
Epidemiological and epizootological characteristics of leptospirosis in Yakutia / I.Ya. Egorov, A.S. Maramovich, S.M. Makeev [et al.] // J. Medical parasitology and parasitic diseases. - 1996. - №1. - P. 43-47.
22. Эпидемиолого-эпизоотологическое ра-йонирование территории и профилактика лептоспирозов в Дальневосточном федеральном округе / С.М. Макеев, А.С.Марамович, В.Ф. Чернявский [и др.] // Проблема особо опасных инфекций. - Саратов, 2007.- Вып. 94.- С. 24-27.
Epidemiological and epizootic zoning of the territory and prophylaxis of leptospirosis in the Far Eastern Federal District / S.M. Makeev, A.S. Maramovich, V.F. Chernyavsky [et al.] // Problem of especially dangerous infections. - Saratov, 2007. – Iss. 94.- P. 24-27.
23. Epidemiological characterization and surveillance for leptospirosis in Siberia and at the Far East / S.M. Makeev, A.S. Maramovich, A.A. Kondakov [et al.] // Current issues on zoonotic diseases. - 2010. – С. 36-42.

Т.М. Климова, А.Г. Егорова, А.Г. Федулова, А.А. Кузьмина, И. Ш. Малогулова, М.С. Новикова, Н.И. Горшенин

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ДИФИЛЛОБОТРИОЗА У НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.16

УДК 616-002.951.21; 613.281

Целью исследования было изучение поведенческих факторов, способствующих распространению дифиллоботриоза на территории Республики Саха (Якутия). Результаты опроса доступных респондентов из г. Якутска и 32 муниципальных районов республики показали, что среди населения республики сохраняются традиции употребления в пищу сырой и малосольной рыбы домашнего посола.

Для изменения ситуации с распространенностью дифиллоботриоза в республике наряду с широким внедрением технологий обеззараживания сточных вод, повышения качества очистки, контроля рыбной продукции необходимы незамедлительные системные мероприятия по качественному гельминтологическому обследованию населения, контролю эффективности дегельминтизации и информированию населения о методах профилактики заражения паразитами рыб.

Ключевые слова: гельминтозы, биогельминты, дифиллоботриоз, Якутия, поведенческие факторы риска.

The aim of the study was analysis of the behavioral factors contributing to the spread of diphyllobothriasis in Yakutia. The results of a survey of accessible respondents from Yakutsk and 32 municipal districts of the republic showed that among the population of the republic, traditions of eating raw and lightly salted home-salted fish are preserved.

We need the widespread introduction of wastewater disinfection technologies, improving the quality of treatment, monitoring fish products, conduct a qualitative helminthological examination of the population, verification of effectiveness of deworming and inform the population about the methods for preventing parasitic infection.

Keywords: helminthiases, biohelminths, diphyllobothriasis, Yakutia, behavioral risk factors.

Дифиллоботриозы – группа кишечных биогельминтозов, возбудителями которых являются ленточные гельминты класса *Cestoidea*, сем. *Diphyllobothrium (D.)*. В жизненном цикле гельминта в качестве первого промежуточного хозяина выступают веслоногие рачки, второго – рыбы [8-10]. Окончательным хозяином является человек, а также некоторые животные и птицы, поедающие рыбу. Для человека могут быть опасны около 14 из более чем 50 видов дифиллоботриид [10]. Заражение человека происходит при употреблении рыбы с личинками гельминта. Гельминтоз встречается во многих регионах мира, в том числе в Северной и Южной Америке, Европе, Азии [10]. Эпидемиологическую значимость паразиты имеют в России, Японии и Южной Америке [1-3, 5-7]. По оценкам специалистов, число лиц, зараженных лентецом, может достигать в мире 20 млн [10].

В Сибири и на Дальнем Востоке России, по данным В.К. Ястребова, наиболее распространены следующие виды дифиллоботриид — D. latum, D. dendriticum, D. klebanovskii (D. luxi), D. ditremum [5]. D. latum на данный момент считается основным возбудителем дифиллоботриоза человека. Дифиллоботриоз для Республики Саха (Якутия) является эндемичным заболеванием (1318 случаев заболевания или 136,8 на 100 000 населения за 2018 г.), о чем свидетельствует сравнение показателей заболеваемости в субъектах Северо-Востока РФ. Так, по данным территориальных органов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2018 г. зарегистрировано 160 случаев дифиллоботриоза в Иркутской области, 102 в Республике Бурятия, 22 в Сахалинской, 15 в Еврейской автономной и 12 – в Амурской областях, 5 в Приморском крае, 2 в Чукотской автономной и 1 в Камчатской области. В 2018 г. в структуре общей заболеваемости населения Якутии гельминтозами дифиллоботриоз (25%) занимает 2-е место после энтеробиоза (70%) [2].

Основными факторами, определяющими распространение гельминтозов, в том числе и дифиллоботриоза, являются уровни социально-экономического развития территорий и санитарно-гигиенического воспитания населения. Так, распространению инвазии способствует традиция употребления сырой или полусырой рыбы, увеличение на рынке недоброкачественной рыбной продукции на фоне отсутствия или низкого качества очистки сточных вод (деинвазии сточных вод на канализационно-очистных объектах республики).

Цель исследования - изучить поведенческие факторы, способствующие распространению дифиллоботриоза на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Для анализа использованы данные Государственного доклада о состоянии и охране окружающей среды Республики Саха (Якутия) в 2018 году

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** - к.м.н., доцент; с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedykt@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2746-0608. **ФЕДУЛОВА Александра Георгиевна –** доцент, **КУЗЬМИНА Ариана Афанасьевна –** к.фарм.н., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0001-5220-0766, **МАЛОГУЛОВА Ирина Шамильевна** – к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0003-0687-7949, **НОВИКОВА Маргарита Семеновна** – студент 4 курса, **ГОРШЕНИН Николай Игоревич** – студент 4 курса; **ЕГОРОВА Айталина Григорьевна** – к.м.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП.

(https://minpriroda.sakha.gov.ru) и Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в 2018 году» в северо-восточных регионах Российской Федерации (http://rospotrebnadzor.ru).

Для оценки привычек населения, способствующих заражению дифиллоботриозом, проведен опрос доступных респондентов с использованием социальных сетей. В исследовании приняли участие 1021 чел. (815 женщин и 206 мужчин) из г. Якутска и 32 муниципальных районов Республики Саха (Якутия). Опросник включал 16 вопросов, посвященных разным аспектам употребления, приготовления, заготовки рыбы, а также информированности населения о мерах профилактики заражения паразитами рыб.

Результаты. Анализ динамики заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) дифиллоботриозом за 15-летний период (2004-2018гг.) показал 2-кратное снижение показателей с 264,9 до 136,8 на 100000 населения [**2**]. Истинное число носителей паразита, вероятно, значительно выше показателей официальной статистики. Это связано с отсутствием требования обязательного гельминтологического обследования населения, выраженной клинической картины при заражении, безрецептурным отпуском празиквантела (является препаратом выбора при дифиллоботриозе) и частой практикой самолечения среди населения. Таким образом, статистические данные отражают только случаи выявления дифиллоботриоза при обращении в лечебно-профилактические учреждения и при обследовании декретированных групп населения.

Опрос для изучения поведения потребителей проводился с 27.05.2019 по 09.06.2019 гг. Основными участниками исследования были лица трудоспособного возраста (таблица). Из числа опрошенных 89% родились в Якутии, 11% прибыли из других регионов РФ. Из них 758 чел. (74,2%) проживали в г. Якутске, остальные были представителями 32 муниципальных районов Якутии.

Пищевые привычки. Опрос показал, что 83% (852) респондентов употребляют сырую замороженную рыбу (в виде строганины и других блюд), 67% (691) - малосольную рыбу домашнего посола.

На вопрос «Где Вы приобретаете замороженную или малосольную рыбу?» респонденты указали на различные источники (в том числе на сочетание разных источников). Так, 337 респондентов приобретают рыбу на рынке, 283 - в магазинах, 95 - в крупных супермаркетах, 15 - добывают сами (рыбачат). Кроме этого, в 618 случаях респонденты упомянули, что рыбу им присылают (угощают) друзья или родственники. Таким образом, следует предполагать, что значительная часть рыбы, употребляемой населением, не проходит санитарный контроль. На вопрос "Спрашиваете ли Вы при приобретении рыбы наличие документов, удостоверяющих качество рыбы (ветеринарное свидетельство, заключение ветеринарно-санитарной экспертизы)?» 88,1% (900) респондентов ответили отрицательно. Только 12% (121) сообщили, что интересуются этим.

Основные характеристики респондентов

Возраст, лет	n	%
Менее 18	41	4,0
18-24	347	34,0
25-35	213	20,9
36-45	115	11,3
46-55	180	17,6
Более 55	125	12,2
Стаж проживания, лет		
Менее 5	37	3,6
5-9	22	2,2
10-14	6	0,6
15-20	26	2,5
Родился в Якутии	904	88,5
Другое	26	2,5

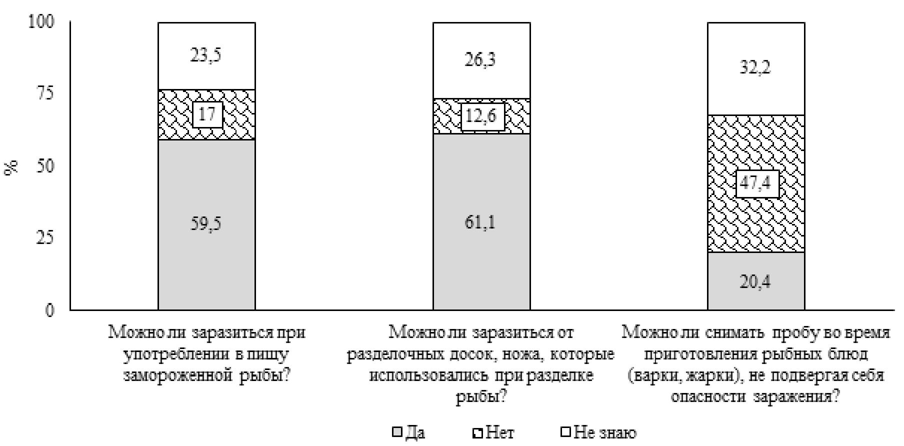
Стереотипы заготовки и приготовления рыбы. 62% (639 чел.) опрошенных отметили, что в их семьях солят рыбу в домашних условиях. Из них в 75% (478) случаев готовят малосоленую рыбу, в 25% (161) — сильносоленую. При этом 115 респондентов указали, что солят рыбу в течение нескольких минут или часов, 331 - в сроки от 1 до 2 дней, 190 - от 2 до 4, и 3 - 5 и более дней. Эти результаты свидетельствуют, что при засолке рыбы нарушаются технологии обработки, обеспечивающие безопасность продукта.

При разделке рыбы 35% (356) респондентов когда-либо видели личинки паразитов. Из них 28 отметили, что выбрасывают зараженную часть рыбы и продолжают готовить. Возвращают продавцу рыбу с наличием посторонних включений (наличие включений, личинок и т.д.) только 15,6% покупателей. Остальные выбрасывают зараженную рыбу.

Информированность о мерах профилактики. На вопрос «Может ли замороженная рыба являться источником заражения гельминтами?» 60% (607) респондентов ответили утвердительно, 24% (174) отрицали такую возможность, 17% (240) не имели определенного мнения (рисунок). Также около 40% респондентов не знают, что опасность могут представлять и предметы, использованные при разделке зараженной рыбы. Вероятно, что 80% опрошенных пробуют рыбу в процессе приготовления (жарки, варки, запекания). Микроскопическое исследование на яйца гельминтов (анализ кала) проходили в течение последнего года 69,8% опрошенных

Таким образом, результаты опроса показали, что среди населения республики сохраняются традиции употребления в пищу сырой рыбы, малосольной рыбы домашнего посола. При этом часть рыбы попадает на стол минуя санитарный контроль. При домашнем посоле и приготовлении рыбы нарушаются технологии обработки. Население мало информировано об опасности заражения паразитами рыбы и мерах профилактики.

Обсуждение. Отсутствие благоустройства, очистки и обеззараживания сточных вод, частые наводнения



Информированность населения Якутии о мерах профилактики дифиллоботриоза с затоплением населенных пунктов ведут к попаданию яиц гельминтов в водоемы. По По данным Министерства экологии, природопользования и лесного хозяйства Республики Саха (Якутия), в 2018 г. в республике работали 28 очистных сооружений (из них биологических – 20, механических – 7, физико-химических – 1). Часть районов не имеют сооружений по очистке сточных вод, а во многих районах техническое состояние объектов и устаревшие технологии не обеспечивают нормативную очистку сточных вод. По данным Тоноевой Н.Ч. с соавт. [4], методы очистки на сооружениях канализации г. Якутска (биологической очистки) также не обеспечивают эпидемиологическую безопасность воды. Так, в пробах воды и осадка из n-фильтра после механической очистки в 100 и 80% случаев были обнаружены яйца аскарид и дифиллоботриид. После повторной механической очистки и биологической обработки воды активным илом количество положительных проб составляло 33 и 17%, после воздействия ультрафиолетового излучения – 18 и 9% соответственно

В распространенность дифиллоботриоза среди населения Якутии вносят вклад как особенности традиционного питания населения, недостаточная информированность о рисках заражения, так и социально-экономические факторы. Низкий уровень жизни способствует поиску других источников питания, в том числе и самостоятельной ловле рыбы, приобретению рыбы у продавцов без разрешительных документов, использованию рыбных продуктов домашнего приготовления. Традиция употребления сырой рыбы, стертая и неспецифичная симптоматика при заражении, низкая эффективность диагностики, отсутствие контроля после дегельминтизации сохраняют резервуар гельминта. Кроме этого, дополнительным фактором риска заражения дифиллоботриозом может стать повсеместное распространение кухни Юго-Восточной Азии с использованием сырой рыбы, что может изменить спектр дифиллоботриид, циркулирующих в Якутии.

Заключение. В Республике Саха (Якутия) дифиллоботриоз является эндемичным гельминтозом, распространению и сохранению которого способствуют социально-экономические и поведенческие факторы. К ним относятся низкий уровень жизни, санитарно-гигиенической культуры, нарушение санитарно-гигиенических норм, традиции питания народов Севера, недостаточная информированность населения.

На настоящий момент для изменения ситуации с распространенностью дифиллоботриоза в Республике Саха (Якутия) наряду с организацией локальных водоочистных устройств в сельской местности, широким внедрением современных технологий обеззараживания сточных вод (использование деинвазивных препаратов, ультрафиолетового облучения, трековых мембран), усиления мер контроля качества рыбной продукции, необходимы незамедлительные системные мероприятия по качественному гельминтологическому обследованию населения, контролю эффективности дегельминтизации и информированию населения о методах профилактики заражения паразитами рыб. Научный и практический интерес также имеет проведение молекулярно-генетических исследований для подтверждения факта отсутствия ошибок в идентификации *D. latum* как единственного или основного возбудителя дифиллоботриоза человека в Якутии. В случае обнаружения у населения Якутии других видов лентецов сем. *Diphyllobothrium* возможно потребуется внесение изменений в программы профилактических мероприятий.

Литература

1. Зеля О.П. Современная ситуация по дифиллоботриозу: эпидемиология и эпиднадзор / О.П. Зеля, В.Д. Завойкин, Г.Л. Плющева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2017. - №1. - С.52–59.

Zelja O.P. The current situation of diphyllobothriasis: epidemiology and epidemiological surveillance / O.P. Zelja, V.D. Zavojkin, G.L. Pljusheva //Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni. - 2017. - №1. - P.52–59.

2. Поляков В.Е. Дифиллоботриоз / В.Е.Поляков, И.А. Иванова, Н.П. Полякова // Педиатрия. – 2007.- Т.86 (5).- С.104–8.

Poljakov V.E. Diphylobothriasis / V.E. Poljakov, I.A. Ivanova, N.P. Poljakova //Pediatrija. – 2007. – V. 86(5). – P.104–108.

3. Савченков М.Ф. Дифиллоботриоз в Байкальском регионе (эпидемиологическое наблюдение) / М.Ф. Савченков, И.Г. Чумаченко, Д.А. Турчинова //Сибирский медицинский журнал. - 2008. -№3. - С. 88–90.

Savchenkov M.F. Diphyllobothriasis in Baikalsky region (epidemiologic observation) / M.F. Savchenkov, I.G. Chumachenko, D.A. Turchinova //Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2008. -№3. -P.88–90

4. Тоноева Н.Ч. Санитарно-паразитологическое состояние реки Лена в границах города Якутска / Н.Ч. Тоноева, Е.А. Удальцов, Е.А. Ефремова // Российский паразитологич. журнал. - 2018. – Т.12(2). - С.38–45.

Tonoeva N.Ch. Sanitary-Parasitoligical Status of Lena River within the city of Yakutsk / N.Ch. Tonoeva, E.A. Udal'cov, E.A. Efremova // Rossijskij parazitologicheskij zhurnal. – 2018. -V.12(2). – P.38–45.

5. Ястребов В. К. Эпидемиология дифиллоботриозов в Сибири и на Дальнем Востоке/ В. К. Ястребов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2013.-72(5).-С.25–30.

Jastrebov V. K. Epidemiology of Diphyllobothriasis in Siberia and the Far East / V. K. Jastrebov //Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. – 2013. -V. 72(5). - P.25–30.

6. Diphyllobothriasis, Brazil / C. Lucas, L. Fung, S.M.B. Gagliardi [et al.] //Emerg Infect Dis. - 2005. - V.11(10). - P. 1598–1600. doi: 10.3201/eid1110.050377

7. Ikuno H. Epidemiology of Diphyllobothrium nihonkaiense Diphyllobothriasis, Japan, 2001–2016/ H. Ikuno, S. Akao, H. Yamasaki // Emerg Infect Dis. - 2018. – V.24(8).- P.1428–1434. doi: 10.3201/eid2408.171454

8. Muller R. Worms and Human Disease 2nd Edition / R. Muller. CABI Publishing.- 2002. -300 p.

9. Tapeworm Diphyllobothrium dendriticum (Cestoda)-Neglected or Emerging Human Parasite? / R Kuchta, J. Brabec, P. Kubáčková [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. - 2013. – V.7(12). - e2535. doi: 10.1371/journal.pntd.0002535

10. Update on the human broad tapeworm (genus diphyllobothrium), including clinical relevance / T. Scholz, H.H. Garcia, R., Kuchta [et al.] // Clin Microbiol Rev. - 2009. - V.22(1). -P.146–160. doi: 10.1128/CMR.00033-08

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

М.Х. Сиахиди, Н.В. Саввина, Л.Ф. Тимофеев, О.Г. Бессонова

СМЕРТНОСТЬ И ПОТЕРЯННЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ШЕЙКИ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) В 2006-2016 ГГ.

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.17

УДК 616-006.611-69

Изучены тенденции смертности от рака молочной железы, шейки матки и яичников, а также тенденций потери лет жизни (YLL) в РС(Я) за период 2006-2016 гг. Установлено, что смертность, YLL и средние потерянные годы жизни по причине рака молочной железы и яичников снизились, тогда как при раке шейки матки увеличились. По данным анализа YLL, рак шейки матки в настоящее время приводит к увеличению числа смертных случаев среди женщин молодых возрастных групп в республике. Рак молочной железы по-прежнему остается основной причиной смертности от рака.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак шейки матки, рак яичника, рак у женщин, потерянные годы жизни, средние потерянные годы жизни, смертность от злокачественных новообразований, Республика Саха (Якутия).

The tendencies of breast, cervical and ovary cancer mortality, as well as the years of life lost (YLL) trends in the Republic Sakha (Yakutia) in the period 2006-2016 were studied.

It was found that mortality, YLL and average lost life years due to breast and ovarian cancer decreased, while at cervical cancer these indicators increased. По данным анализа YLL, рак шейки матки в настоящее время приводит к увеличению числа смертных случаев среди женщин молодых возрастных групп в республике. Рак молочной железы по-прежнему остается основной причиной смертности от рака.

Based on YLL, cervical cancer now is leading to a greater number of deaths among younger generations of women in the Republic. Breast cancer remains the dominant cause of cancer death.

Keywords: breast cancer, cervical cancer, ovary cancer, cancer in women, YLL, AYLL, mortality from malignant neoplasms, Republic Sakha (Yakutia).

Введение. Рак молочной железы стал вторым по частоте среди причин смертности в структуре всех раковых заболеваний в мире: 2 088 849 новых случаев и 626 679 смертей в 2018 г., рак шейки матки оказался в первой десятке, а рак яичников – в первой двадцатке. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы выше в странах с высоким индексом человеческого развития. Рак молочной железы, рак шейки матки и яичников являются наиболее распространенными видами злокачественных опухолей у женщин [6,10].

В отличие от рака молочной железы, заболеваемость и смертность от которого выше в странах с высоким уровнем доходов, рак шейки матки имеет более высокую распространенность в странах с низким уровнем доходов, а рак яичников имеет почти одинаковую распространенность в странах мира независимо от доходов [10].

В 2012 г. во всем мире было диагностировано 528 тыс. новых случаев и отмечено 266 тыс. случаев смерти от рака шейки матки у женщин. Из них 85% случаев были в «бедных» странах. Рак шейки матки является в значительной степени предотвратимой болезнью [5]. Рак молочной железы и рак яичников включены в список наиболее распространенных видов рака с 20,0 и 6,8 смертельными случаями на 100 тыс. женщин соответственно в Соединенных Штатах Америки в 2016 г. [8].

В Иране годы жизни, потерянные из-за рака молочной железы и яичников, составляют 94216 и 26430 лет соответственно. Экономический ущерб из-за преждевременной смертности от этих видов рака составляет 149,9 млн и 38,4 млн долларов США соответственно [13].

В Норвегии средние годы потери жизни от рака шейки матки являются самыми высокими среди других наиболее распространенных видов рака у женщин (25 лет жизни), средние годы потери жизни от рака яичника немного выше, чем от рака молочной железы (около 16 лет жизни) [6].

Рак молочной железы, шейки матки и яичников являются актуальными проблемами онкологии и в России, и в Республике Саха (Якутия) [1-3]. Среднегодовая заболеваемость раком молочной железы, стандартизированная по возрасту, в 2004-2008 гг. составляла 41,8 на 100 000 женщин, а в 2009-2013 гг. этот показатель увеличился до 45,6. Среднегодовая стандартизированная заболеваемость раком шейки матки составляла за эти периоды 12,3 и 13,8 соответственно на 100 тыс. женщин [4].

Целью данного исследования является описание тенденций смертности от рака молочной железы, шейки матки и яичников, а также тенденций потерь лет жизни от этих заболеваний в Республике Саха (Якутия) за период 2006-2016 гг.

Методы исследования. Проведено исследование о потерянных годах жизни (YLL) от рака молочной железы, яичников и шейки матки у женщин в возрасте 18 лет и старше в Республике Саха (Якутия) за период 2006-2016 гг.

Данные взяты из базы данных (БД) Территориального органа Федеральной службы государственной статистики (ТО ФСГС) по РС (Я). Данные были предоставлены с диагнозом согласно МКБ-10 для классификации групп рассматриваемых заболеваний. Затем мы отфильтровали смертность от рака молочной железы (C50), рака шейки матки (C53) и рака яичников (C56).

Следующая формула была использована для расчета индивидуальной YLL [9]:

YLL individual = End point − Age at death,

Growth Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **СИАХИДИ Мухаммад Хабиби** – магистрант (Индонезия), syahidi.habibi@gmail.com, **САВВИНА Надежда Валерьевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, nadsavvina@mail.ru, **ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович** – д.м.н., проф. tlfnauka@mail.ru, **БЕССОНОВА Оксана Германовна** – аспирант.

где YLL – годы потерянной потенциальной жизни;

End point – ожидаемая продолжительность жизни населения;

Age at death – возраст смерти человека.

Данные по ожидаемой продолжительности жизни населения в 2006-2016 гг. взяты из БД ТО ФСГС по Республике Саха (Якутия).

Средние потерянные годы жизни (AYLL) рассчитывались по формуле:

$$AYLL = \frac{\text{Всего } YLL}{\text{Общее количество смертей от рака среди женщин в } 2006 - 2016 \text{ гг}}.$$

Результаты и обсуждение. В период 2006-2016 гг. было отмечено 673 (11,1%) смертных случая от рака молочной железы, 387 (6,4%) - от рака шейки матки и 280 (4,6%) - от рака яичников среди всех смертей, вызванных злокачественными новообразованиями (ЗНО) у женского населения. Из этого числа смертных случаев годы потерянной жизни от рака молочной железы составили 9032 (13,5%) года жизни, от рака шейки матки - 7796 (11,6%) лет и от рака яичника - 4545 (6,8%) лет. Средние потерянные годы жизни составили: от рака молочной железы 13,4 года, от рака шейки матки − 20,1 года и от рака яичников − 16,2 года жизни.

Смертность от рака молочной железы снизилась с 14,1 до 9,3 на 100 тыс. женщин в период 2006-2016 гг., от рака яичников − с 5,3 до 4,6 на 100 тыс. женщин. Напротив, смертность от рака шейки матки увеличилась в 1,7 раза - с 4,9 до 8,5 на 100 тыс. женщин.

Процент смертности от рака шейки матки достигает своего пика в возрастной группе 30-34 года. Смертность от рака молочной железы чаще всего встречается в возрастной группе 35-39 и 45-49 лет. 13,3% смертных случаев вызваны раком яичников в возрасте 25-29 лет и 18,8% - в возрасте 40-44 года (рис. 1).

По сравнению с 2006 г., удельный вес смертности от рака молочной железы и яичников в 2016 г. снизился соответственно с 12,5 до 8,3% и с 4,3 до 4,1%. Напротив, число смертных случаев от рака шейки матки увеличилось с 7,9% в 2006 г. до 12,3% в 2016 г. Тенденции также совпадают с их YLL в эти периоды (таблица).

AYLL от рака молочной железы колеблется в пределах 12,0-14,5 в 2006-2016 гг. В этот же период AYLL от рака шейки матки и яичников увеличился с 18,2 до 20,1 лет жизни и с 16,8 до 18,6 лет жизни соответственно (рис. 2).

Из этих результатов становится очевидным, что YLL от рака шейки матки превысил YLL от рака молочной железы, несмотря на более низкие показатели смертности. Такая картина характерна во всех субъектах Российской Федерации [4]. Анализ YLL подчеркнул тот факт, что рак шейки матки в настоящее время ведет к росту числа смертей среди молодого поколения российских женщин. Рак молочной железы остается основной причиной смерти от ЗНО у женского населения в Республике Саха (Якутия), несмотря на снижение показателей смертности.

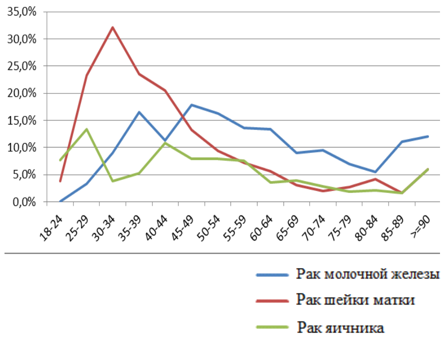


Рис. 1. Удельный вес смертности от рака молочной железы, шейки матки и яичников от всех случаев смерти от рака у женщин в 2006-2016 гг., %

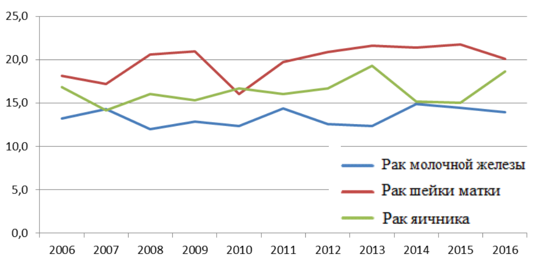


Рис. 2. Сравнение средних потерянных лет жизни от рака молочной железы, шейки матки и яичников среди онкологических заболеваний в 2006-2016 гг.

По сравнению с уровнем смертности от рака молочной железы и яичников, например, в Соединенных Штатах Америки в 2016 г., Республика Саха (Якутия) имеет более низкий уровень смертности, а рак шейки матки не входит в число ведущих случаев смерти от рака в Соединенных Штатах [8]. Смертность же от рака молочной железы в Украине выше, чем в Республике Саха (Якутия), тогда как смертность от рака шейки матки практически одинакова [12].

Рак молочной железы, рак шейки матки и яичников были основной причиной смертности женщин от рака в Республике Саха (Якутия). Несмотря на то, что YLL и AYLL из-за рака молочной железы и шейки матки снизились, эти две переменные все еще увеличиваются из-за рака яичника.

AYLL от рака молочной железы и шейки матки в Республике Саха ниже, чем в России [4].

Некоторые факторы риска развития рака молочной железы и шейки матки могут быть минимизированы. Употребление алкоголя, избыточная масса тела и отсутствие физической активности входят в число факторов, вызывающих рак молочной железы, а курение и небезопасный секс способствуют возникновению рака шейки матки [7]. Здоровое поведение в отношении образа жизни повышает потенциал для уменьшения рисков их возникновения. Кроме того, первичные профилактические мероприятия, такие как скрининг-исследования, сни-

Сравнительная характеристика смертности, вызванной специфическим раком (рак молочной железы, шейки матки и рак яичника), с YLL (YLL от каждого рака / общий YLL от всех видов рака)

Год	Смертность, %			YLL, %		
	рак молочной железы	рак шейки матки	рак яичника	рак молочной железы	рак шейки матки	рак яичника
2006	12,5	4,3	4,7	16,5	7,9	7,9
2007	11,1	5,5	4,5	16,6	10,0	6,6
2008	11,1	7,2	5,5	13,1	14,7	8,7
2009	12,0	5,6	4,5	15,1	11,4	6,8
2010	7,3	4,6	4,6	8,8	7,2	7,5
2011	12,0	5,8	4,3	14,4	9,6	5,7
2012	13,2	6,3	4,5	14,9	11,7	6,6
2013	10,9	8,3	3,6	12,0	16,1	6,3
2014	11,5	7,1	5,5	13,8	12,1	6,7
2015	12,1	7,7	5,0	14,1	13,5	6,1
2016	8,3	7,6	4,1	9,3	12,3	6,2

жают вероятность смертности от этих видов ЗНО.

Заключение. Тенденции смертности, YLL и AYLL из-за рака молочной железы и яичников снизились в период 2006-2016 гг., тогда как эти показатели увеличились по отношению к раку шейки матки. По данным анализа YLL, рак шейки матки в настоящее время приводит к увеличению числа смертей среди женщин молодых возрастных групп в Республике Саха (Якутия). Рак молочной железы остается основной причиной смерти от ЗНО в республике, несмотря на снижение показателей смертности в процентном отношении. Несмотря на то, что число смертных случаев от рака шейки матки намного ниже, чем рак молочной железы, его YLL становится выше в конце периода исследования. По сравнению с аналогичными показателями в России, США и Украине, уровень смертности от рака молочной железы в Республике Саха (Якутия) ниже.

Литература

1. Егорова А.Г. Региональные особенности заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) / А.Г. Егорова, Т.М. Климова, А.Н. Романова // Якутский медицинский журнал. - 2019. - № 2 (66). - С. 86-88.

Egorova A.G. Regional features of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Republic Sakha (Yakutia) /A.G. Egorova, T.M. Klimova, A.N. Romanova // Yakut Medical Journal. - 2019. - № 2 (66). - P. 86-88.

2. Злокачественные новообразования как важнейшая социально-экономическая проблема на Севере / Л.Н. Афанасьева, А.С. Гольдерова, Л.С. Бурнашева [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2019. - № 4 (68). - С. 6-10.

Malignant neoplasms as the most important socio-economic problem in the North // L.N. Afanasyeva, A.S. Golderova, L.S. Burnasheva [et al.] //Yakut Medical Journal. - 2019. - № 4 (68). - P. 6-10.

3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2018. - С. 131-133.

Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Pertova. – M., 2018. - P. 131-133. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics /malignant_tumors/2017.pdf (Accessed: 4 January 2020).

4. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013 / A. Barchuk [et al.] // Cancer Epidemiol. - 2018. - V. 55. P. 73-80. DOI: 10.1016/j.canep.2018.05.008. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843073

5. Broutet N. Comprehensive cervical cancer control / N. Broutet, L.O. Eckert, P. Bloem // A guide to essential practice Second edition. - 2016.- P. 137-142.

6. Brustugun O.T. Years of life lost as a measure of cancer burden on a national level / O.T. Brustugun, B. Møller, Å. Helland // Br. J. Cancer. - 2014. - V. 111, № 5. - P. 1014-1020. DOI: 10.1038/bjc.2014.364. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4150272

7. Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors / G. Danaei [et al.] // Lancet. 2005. T. 366. № 9499. P. 17841793. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67725-2.

8. CDC. USCS Data Visualizations – CDC [Electronic resource]. URL: https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html (Accessed: 04.01.2020).

9. Federal State Statistics Service. Available at: https://sakha.gks.ru

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

11. WHO. WHO | Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). 2014. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ (Accessed: 5 January 2020).

12. World Health Organization. WHO Global Cancer Country Profiles: Ukraine // 2014. Available at: http://www.who.int/cancer/country-profiles/ukr_en.pdf?ua=1. (Accessed: 5 January 2020).

13. Years of potential life lost and productivity costs due to premature cancer-related mortality in Iran / S. Khorasani [et al.] // Asian Pacific J. Cancer Prev. - 2015. - V. 16. - № 5 (3). – P.1845-1850. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.5.1845.

Л.П. Яковлева, О.Д. Кондратьева, М.Н. Кондратьева

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) В 2013-2018 ГГ.

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.18

УДК 616-002.5

Выявлены основные тенденции в динамике показателей заболеваемости населения туберкулезом в Республике Саха (Якутия) в период с 2013 по 2018 г. Исследованы показатели заболеваемости туберкулезом по подчинению МЗ РФ и с учетом ведомств; заболеваемости среди взрослых, детей и подростков; заболеваемости среди городского и сельского населения, а также заболеваемости туберкулезом органов дыхания (ТОД), бациллярными формами ТОД, туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в РС(Я) в динамике.

Отмечено в целом благоприятное развитие эпидемической ситуации по туберкулезу. При этом полученные результаты исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования организации противотуберкулезных мероприятий среди сельского населения и принятия комплексных мер по снижению заболеваемости туберкулезом с МЛУ.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемическая ситуация, показатель заболеваемости, темп снижения заболеваемости.

The main trends in the tuberculosis (TB) incidence in the Sakha Republic (Yakutia), over the period from 2013 to 2018 were revealed.

The following rates were analyzed (based on reports from facilities subordinate to Ministry of Health of the Sakha Republic (Yakutia), and reports from all agencies irrespective of subordination): TB incidence rates among general population; TB incidence among adults; TB incidence among children and adolescents; TB incidence among urban and rural population; incidence of pulmonary TB; incidence of TB cases positive for M.tuberculosis (MTB); incidence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR) in Sakha Republic (Yakutia) in the dynamics. Favorable epidemiologic situation for TB was observed. The obtained findings call for more improvements in conducting anti-TB activities among rural population, and comprehensive measures to decrease the incidence of MDR TB.

Keywords: tuberculosis, epidemiologic situation, incidence, incidence decrease rate.

НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск: **ЯКОВЛЕВА Людмила Петровна** - к.м.н., зав. РПТД, lpyak95@mail.ru, **КОНДРАТЬЕВА Ольга Дмитриевна** - зав. кабинетом мониторинга туберкулеза, **КОНДРАТЬЕВА Мария Николаевна** - врач статистик кабинета мониторинга туберкулеза, rptd00@mail.ru.

Одним из важнейших показателей для анализа эпидемической ситуации по туберкулезу является заболеваемость населения. Данные о заболеваемости туберкулезом служат объективным методом оценки уровня и изменений в здоровье населения и одним из критериев оценки работы противотуберкулезных учреждений и органов здравоохранения [4]. В связи с вышеизложенным выявление основных тенденций в динамике показателей заболеваемости представляется актуальным для прогноза развития эпидемической ситуации по туберкулезу и оценки качества оказания противотуберкулезной помощи населению.

Целью исследования явилось выявление основных тенденций в динамике показателей заболеваемости населения туберкулезом в Республике Саха (Якутия) в период с 2013 по 2018 г.

Материалы и методы исследования. Исследованы показатели заболеваемости населения туберкулезом по подчинению МЗ РФ и с учетом ведомств; заболеваемости среди взрослых, детей и подростков; заболеваемости среди городского и сельского населения, а также заболеваемости туберкулезом органов дыхания (ТОД); бациллярными формами ТОД; туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в Республике Саха (Якутия) в динамике за 2013-2018 гг.

Источниками информации для проведения исследования явились данные государственной отчетности и полицевого регистра больных туберкулезом, функционирующего в рамках системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза в ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия».

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Excel 2010, программных пакетов Statistica-8, Biostat. Проводился анализ временных рядов для расчета среднего ежегодного темпа прироста (снижения) исследуемых показателей. Для построения трендов и выявления тенденций динамики показателей заболеваемости туберкулезом рассчитаны темпы прироста за 5-летний период и средний темп прироста, проведено выравнивание временных рядов с помощью квадратичной функции аппроксимации, рассчитан коэффициент детерминации R2.

Результаты и обсуждение. В РС(Я) территориальная заболеваемость населения туберкулезом (ф. №8, с учетом ведомств) в 2018 г. по сравнению с 2013 г. снизилась на 29,0% и составила 54,2 на 100 тыс. населения. Данный показатель на 18,1% выше, чем в среднем по РФ (44,4) и на 26,8% ниже показателя ДФО (74,1). В исследуемый 5-летний период наибольшее значение темпа снижения заболеваемости отмечалось в 2016 г. (-15,2%), наименьшее – в 2015 г. (-1,1%), средний темп снижения составляет -7,1%. Как видно на рис. 1, наблюдается отрицательный линейный тренд с коэффициентом детерминации 0,94, что свидетельствует о наличии выраженной устойчивой тенденции к снижению данного показателя.

Заболеваемость туберкулезом по подчинению МЗ РС (Я) (ф. №33) в исследуемый период снизилась на 29,4% – с 69,6 до 49,1 на 100 тыс. населения и на 21,6% превышает аналогичный показатель РФ (38,5), но на 24,0% ниже показателя ДФО (64,6). Показатели темпа снижения заболеваемости колеблются от -2,2% в 2017 г. до -9,6% в 2016 г., средний темп снижения составляет -6,4%. Динамика исследуемого показателя за 2013-2018 гг. характеризуется отрицательным линейным трендом с высоким значением коэффициента детерминации, равным 0,98, т.е. выявляется выраженная устойчивая тенденция к его снижению.

Заболеваемость туберкулезом взрослого населения республики снизилась с 84,9 до 60,9 на 100 тыс. населения, т.е. на 28,3%. Средний темп снижения заболеваемости составил -6,4%, наименьшее значение темпа снижения отмечалось в 2017 г. (-2,4%), наибольшее – в 2016 г. (-9,5%). В исследуемый период прослеживается отрицательный линейный тренд с R2=0,96, что указывает на выраженную устойчивую тенденцию снижения заболеваемости туберкулезом среди взрослых.

Одним из важнейших показателей общей эпидемической ситуации по туберкулезу является заболеваемость детей [1]. Заболеваемость туберкулезом детей в РС(Я) в 2018 г. по сравнению с 2013 г. снизилась на 33,6% и составила 15,0 на 100 тыс. детского населения, что на 14,8% ниже показателя ДФО (17,6), но на 44,7% превышает аналогичный показатель РФ (8,3). При этом в 2014 и 2016 гг. регистрировалось повышение данного показателя с темпом прироста соответственно 4,4 и 1,0%. Тем не менее, отрицательный полиномиальный тренд с R2=0,96 и средний темп снижения показателя -7,5% свидетельствуют о выраженной устойчивой тенденции к снижению показателя детской заболеваемости (рис. 2).

Показатель заболеваемости подросткового населения в исследуемый период снизился на 20,7% – с 51,1 до 40,5 на 100 тыс. подросткового населения, средний темп снижения составил -0,6%. Данный показатель характеризуется отсутствием тенденции к снижению (R2=0,03), и темп его прироста (снижения) колебался в значительных пределах – от 51,1% в 2017 г. до -29,1% в 2018 г.

В период с 2013 по 2018 г. показатели заболеваемости туберкулезом городского населения превышают аналогичные показатели сельского населения республики, однако темпы снижения заболеваемости выше в городской местности (рис. 3). В сравнении с 2013 г. заболеваемость туберкулезом в городской местности в 2018 г. снизи-

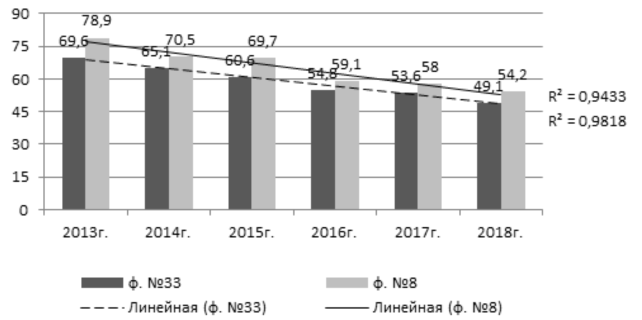


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом населения РС (Я) в 2013-2018 гг. (ф. №8, с учетом ведомств, и ф. №33, на 100 тыс. населения)

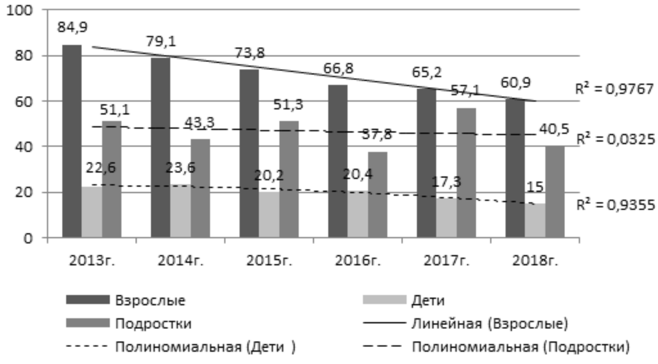


Рис. 2. Динамика заболеваемости туберкулезом среди взрослого, детского и подросткового населения РС (Я) в 2013-2018 гг. (ф. №33, на 100 тыс. населения)

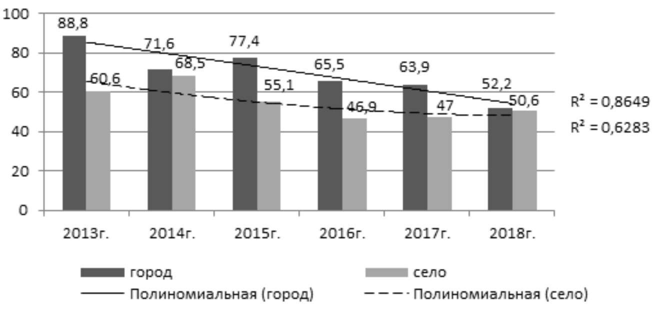


Рис. 3. Динамика заболеваемости туберкулезом среди городского и сельского населения РС(Я) в 2013-2018 гг. (ф. №33, на 100 тыс. населения)

лась на 41,2% и составила 52,2 на 100 тыс. городского населения. Значения темпа снижения колебались от -2,4% в 2017 г. до -19,3% в 2014 г., при этом в 2015 г. наблюдался прирост заболеваемости на 8,1% – с 71,6 до 77,4 на 100 тыс. городского населения. Средний темп снижения данного показателя составил -9,5%. В динамике за 5-летний период прослеживается отрицательный полиномиальный тренд с R2=0,86, указывающий на наличие выраженной устойчивой тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом городского населения.

Заболеваемость туберкулезом жителей сельской местности с 2013 по 2018 г. снизилась на 16,5% – с 60,6 до 50,6 на 100 тыс. сельского населения, при этом в 2014 г. отмечался прирост заболеваемости на 13,0%, в 2017 г. – незначительный прирост на 0,2%. Средний темп снижения составил -2,7%, что наряду с динамикой указанного показателя в исследуемый период, характеризующегося полиномиальным трендом с R2=0,63, свидетельствует о наличии умеренной неустойчивой тенденции к снижению показателя заболеваемости сельского населения.

Определяющее значение в эпидемическом процессе туберкулезной инфекции имеет ТОД, стабильно превалирующий в структуре заболеваемости [3]. Так, в РС(Я) за последние 5 лет от 94,3 до 98,3% всей заболеваемости туберкулезом приходилось именно на ТОД.

Динамика показателя заболеваемости населения ТОД в РС(Я) за 2013-2018 гг. характеризуется отрицательным линейным трендом с величиной коэффициента детерминированности 0,98, что указывает на выраженную устойчивую тенденцию к его снижению. За последние 5 лет данный показатель снизился на 27,3%, средний темп снижения составил -6,1%. Наименьшее значение темпа снижения отмечалось в 2017 г. (-2,8%), наибольшее – в 2018 г. (-8,9%).

Заболеваемость бациллярными формами ТОД в республике за исследуемый период снизилась на 12,3% – с 34,1 до 29,9 на тыс. населения, при этом в 2014 г. отмечалось повышение указанного показателя на 0,9%. Значения темпа снижения колебались с -0,3% в 2017 г. до -8,7% в 2015 г., средний темп снижения составил -2,5%. В динамике за 5 лет выявляется отрицательный полиноминальный тренд с R2=0,88, что свидетельствует об умеренной устойчивой тенденции к снижению исследуемого показателя.

Важнейшим показателем, характеризующим качество организации диагностики и лечения туберкулеза, является частота первичной МЛУ у вновь выявленных больных [2, 5]. В отличие от двух вышеуказанных показателей, заболеваемость туберкулезом с МЛУ возбудителя в РС(Я) за последние 5 лет не имеет тенденции к снижению (рис. 4). В сравнении с 2013 г. данный показатель увеличился на 1,1% – с 8,8 до 8,9 на 100 тыс. населения, при этом только в 2015 и 2018 гг. отмечается его снижение соответственно на 29,5 и 11,0%. Средний темп прироста заболеваемости туберкулезом с МЛУ за исследуемый период составил 2,6%. Данное обстоятельство можно связать с улучшением качества диагностики, увеличением охвата впервые выявленных больных ТОД ускоренными тестами на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) и своевременной регистрацией туберкулеза с МЛУ. Так, если в 2013 г. ТЛЧ до начала лечения были проведены у 89,6% пациентов, то в 2017 г. данный показатель составил 98,6%, в 2018 г. – 97,2%.

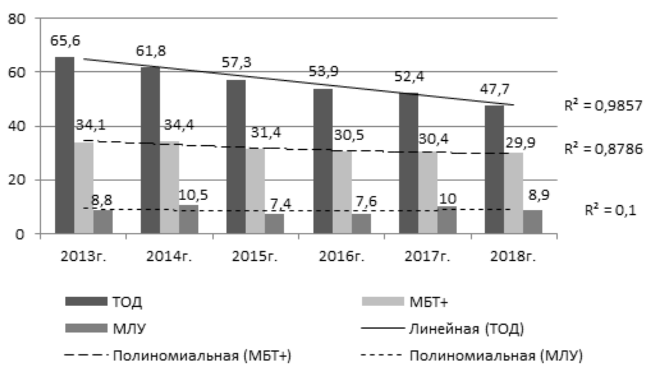


Рис. 4. Динамика показателей заболеваемости ТОД, бациллярными формами ТОД и туберкулезом с МЛУ в РС(Я) в 2013-2018 гг. (ф. №33, на 100 тыс. населения)

Выводы:

1. В Республике Саха (Якутия) в период с 2013 по 2018 г. отмечается благоприятное развитие эпидемической ситуации по туберкулезу, о чем свидетельствуют выраженные устойчивые тенденции к снижению показателей территориальной заболеваемости и заболеваемости детского населения со средними темпами снижения -7,1-7,5%, а также устойчивые тенденции к снижению показателей заболеваемости ТОД и заболеваемости бациллярными формами ТОД со средними темпами снижения соответственно -6,1 и -2,5%.

2. В 2013-2018 гг. средние темпы снижения заболеваемости туберкулезом городского населения (-9,5%) опережают таковые у сельских жителей (-2,7%). Показатель заболеваемости городских жителей имеет выраженную устойчивую тенденцию к снижению, в то время как у жителей села отмечается умеренная неустойчивая тенденция к снижению данного показателя. Это диктует необходимость дальнейшего совершенствования организации противотуберкулезных мероприятий среди сельского населения с учетом социально-территориальных особенностей, медико-экономических и материально-технических различий, степени кадрового обеспечения районов республики.

3. Показатель заболеваемости туберкулезом с МЛУ не имеет тенденции к снижению. В 2018 г. по сравнению с 2013 г. он повысился на 1,1%, средний темп прироста составил 2,6%. Это можно связать с повышением охвата впервые выявленных больных ускоренной диагностикой лекарственной устойчивости возбудителя и увеличением случаев своевременной регистрации туберкулеза с МЛУ за исследуемый период. Тем не менее, данное обстоятельство требует углубленного анализа и принятия комплексных организационных мер по снижению заболеваемости туберкулезом с МЛУ.

Литература

1. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России / В.А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №3. – С. 6-9.

Aksenova V.A. Infection and morbidity of children with tuberculosis as an index of the general epidemiological situation with tuberculosis in Russia / V.A. Aksenova // Problems of tuberculosis. – 2002. – №3. – P. 6-9.

2. Винокурова М.К. Тенденции развития множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких в РС(Я) / М.К. Винокурова, Г.И. Алексеева, А.У. Бурнашева, С.Н. Кондаков // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ: Матер. 1-го конгр. ассоц. «Национальная ассоциация фтизиатров», г. СПб., 18-20 окт. 2012 г. – СПб., 2012. – С. 97-98.

Vinokurova M.K. Trends in development of multiple drug resistance in lung tuberculosis patients in the RS (Ya) / M.K. Vinokurova, G.I. Alekseeva, A.U. Burnasheva, S.N. Kondakov // Actual problems and prospects of development of antituberculosis service in RF: Mater. 1st congress of "National Association of Phthisiatricians", SPb., October, 18-20. – 2012. – SPb., 2012. – P. 97-98.

3. Особенности развития эпидемического процесса туберкулеза органов дыхания в городе Ростове-на-Дону за период с 1993 по 2007 год / Т.А. Кондратенко, И.К. Дорофеева, Л.Ф. Черниговец [и др.] // Актуальные проблемы инфекционной патологии: Матер. Росс. научно-практ. конф., г. Томск, ноябрь 2009 г. – Томск, 2009. – С. 79-81.

Features of the development of the epidemic process of respiratory tuberculosis in the city of Rostov-on-Don for the period from 1993 to 2007 / T.A. Kondratenko, I.K. Dorofeeva, L.F. Chernigovets [et al.] // Actual problems of infectious pathology: Mater. Russian Scientific-Practical Conf., Tomsk, November 2009. – Tomsk, 2009. – P. 79-81.

4. Цыбикова Э.Б. Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в 2005 году / Э.Б. Цыбикова, И.М. Сон // Проблемы туберкулеза – 2007. – №7 – С. 8-11.

Tsybikova E.B. Dynamics of indicators of morbidity and mortality from tuberculosis in Russia in 2005 / E.B. Tsybikova, I.M. Son // Problems of tuberculosis - 2007. – №7. – P. 8-11.

5. Яковлева Л.П. Ситуация туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Саха (Якутия) / Л.П. Яковлева, А.У. Бурнашева, М.Н. Кондратьева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №7. – С. 168-169.

Yakovleva L.P. Situation of tuberculosis with multiple drug resistance of a pathogen in the Republic Sakha (Yakutia) / L.P. Yakovleva, A.U. Burnasheva, M.N. Kondratyeva // Tuberculosis and lung diseases. – 2015. – №7. – P. 168-169.

С.А. Галкин, А.Г. Пешковская, О.В. Рощина, Н.И. Кисель, С.А. Иванова, Н.А. Бохан

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.19

УДК: 616.89-008

Для выявления взаимоотношения между показателями когнитивного функционирования и клиническими особенностями формирования и течения алкогольной зависимости проведено исследование в группе пациентов с алкогольной зависимостью после детоксикации.

Выявлено, что при алкогольной зависимости происходит гетерогенное изменение уровня когнитивного функционирования: нарушение ингибиторного контроля, снижение объема пространственной рабочей памяти, внимания и когнитивной гибкости. Обнаружены статистически значимые корреляции между клиническими данными и степенью нарушения когнитивного функционирования.

Таким образом, более ранний возраст первой пробы алкоголя существенно оказывает влияние на снижение тормозного контроля, что повышает риск формирования алкогольной зависимости уже в молодом возрасте. Давность алкогольной зависимости и связанное с этим количество госпитализаций приводят к нарушению когнитивного функционирования в виде снижения объема пространственной рабочей памяти и когнитивной гибкости. Тяжесть течения алкогольной зависимости определяет в первую очередь степень снижения когнитивной гибкости.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, когнитивное функционирование, клиника, память, ингибиторный контроль.

The study was conducted in a group of patients with alcohol dependence after detoxification to identify the relationship between indicators of cognitive functioning and clinical features of the formation and course of alcohol dependence.

It was found that alcohol dependence causes a heterogeneous change in the level of cognitive functioning: violation of inhibitory control, decrease in the volume of spatial working memory, attention and cognitive flexibility. Statistically significant correlations were found between clinical data and the degree of cognitive impairment.

Thus, the earlier age of the first sample of alcohol significantly affects the reduction of brake control, which increases the risk of forming alcohol dependence at a young age. The age of alcohol dependence and the associated number of hospitalizations leads to impaired cognitive functioning in the form of reduced spatial working memory and cognitive flexibility. The severity of alcohol dependence primarily determines the degree of cognitive flexibility decline.

Keywords: alcohol dependence, cognitive functioning, clinic, memory, inhibitory control.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исслед. медицин. центр РАН: **ГАЛКИН Станислав Алексеевич** – аспирант, ORCID iD 0000-0002-7709-3917, s01091994@yandex.ru, **ПЕШКОВСКАЯ Анастасия Григорьевна** – м.н.с., ORCID iD 0000-0002-3951-395X, **РОЩИНА Ольга Вячеславовна** – м.н.с., ORCID iD 0000-0002-2246-7045, **КИСЕЛЬ Наталья Игоревна** – к.м.н., ORCID iD 0000-0002-5607-7491. **ИВАНОВА Светлана Александровна** – д.м.н., проф., зав. лаб., зам. директора по науч. работе, ORCID iD 0000-0001-7078-323X, **БОХАН Николай Александрович** – д.м.н., академик РАН, проф., директор института; зав. кафедрой Сибирского ГМУ МЗ РФ, ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

Введение. Когнитивные нарушения, наблюдаемые у пациентов с алкогольной зависимостью, не проявляющих каких-либо других неврологических осложнений, все чаще становятся предметом внимания специалистов-наркологов из-за их влияния на лечение [8]. Согласно различным исследованиям, от 50 до 80% пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, имеют нарушения когнитивных функций [8, 10]. Ряд исследователей связывает неспособность воздерживаться от употребления алкоголя со снижением способности к когнитивному контролю (в частности, сдерживание автоматической реакции (response inhibition)), систематической ошибкой внимания (attentional bias), нарушением процессов обработки и запоминания новой информации, что в сочетании с некоторыми психологическими особенностями личности соответствует представлениям о механизмах аддиктивного поведения [4, 5, 13]. В ранних исследованиях показано, что у всех пациентов с алкогольной зависимостью имеются отклонения результатов выполнения нейропсихологических тестов от принятых нормативов [2]. Качественный анализ когнитивных расстройств свидетельствует о преобладании в нейропсихологическом статусе нарушений управляющих функций и зрительно-пространственных расстройств [2, 7].

Однако несмотря на активное развитие исследований когнитивного функционирования при психических и поведенческих расстройствах за рубежом, отечественные исследования остаются немногочисленными. Также вопрос о влиянии клинико-динамических особенностей алкогольной зависимости на высшие психические функции до сих пор остается открытым.

Цель исследования - выявить взаимоотношения между показателями когнитивного функционирования и клиническими особенностями формирования и течения алкогольной зависимости.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в группе пациентов с алкогольной зависимостью (возраст 44 года [38; 50]; n=94) после детоксикации и контрольной группе психически и соматически здоровых лиц (возраст 39 лет [35; 46]; n=30). Формирование групп и клиническая верификация диагноза выполнены на базе отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку данных, которое было одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья ТНИМЦ (протокол №114). Критерии включения: верифицированный диагноз алкогольной зависимости по МКБ-10 (F10.2), информированное согласие на участие в исследовании, возраст 25-50 лет. Критерии исключения: наличие выраженных органических нарушений головного мозга, черепно-мозговых травм любой степени тяжести, умственная отсталость, отказ от участия в исследовании.

В качестве клинических данных использовался возраст первой пробы алкоголя, возраст начала злоупотребления алкоголем, давность заболевания, количество госпитализаций, шкала тревоги Гамильтона, шкала общего клинического впечатления и шкала оценки состояния отмены алкоголя. Данные о возрасте первой пробы алкоголя, начала злоупотребления алкоголем, давности заболевания и количестве госпитализаций были взяты из историй болезни пациентов. Дополнительно в качестве психометрических инструментов были использованы шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Racing Scale, сокр. HARS), шкала общего клинического впечатления (The Clinical Global Impression - severity, сокр. CGI-s) и шкала оценки состояния отмены алкоголя (Clinical Institute Withdrawal Assessment - Alcohol revised, сокр. CIWA-Ar).

Оценка уровня когнитивного функционирования проводилась с использованием компьютерных тестов Go/No-go, Corsi и Струпа. Исследование уровня внимания и когнитивного контроля проводилось с использованием теста Go/No-go [6]. Требуется нажать на кнопку при предъявлении стимула Go и удержания (подавления) этой реакции при предъявлении стимула No-go. Время предъявления стимула Go - 500 мс, интервал между стимулами 800 мс. Оценка уровня пространственно рабочей памяти осуществлялась с помощью теста Corsi (Corsi Block-Tapping) [9]. На экране компьютера появляются 9 кубиков, которые по очереди загораются желтым цветом. Задача участника исследования - запомнить и воспроизвести эту последовательность. Проба начинается с последовательности из двух кубиков, при правильном ответе длина последовательности увеличивается. Проба прекращается в случае двух подряд ошибочных воспроизведений последовательности. Для оценки когнитивной гибкости использовался модифицированный цветовой тест Струпа (Stroop effect) [11]. Участник исследования выбирал цвет, которым написаны слова, не взирая при этом на значение этих слов. Количество слов 20. Оценивалось время, которое затрачивал каждый участник на выполнение теста.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10. Данные представлены в виде Median [Q1; Q3]. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро - Уилка. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения. Использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни для оценки различий когнитивного функционирования между двумя независимыми выборками (контроль против пациентов). Анализ корреляций клинических и когнитивных параметров у пациентов с алкогольной зависимостью осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости p<0,05.

Результаты. Клиническая характеристика пациентов с алкогольной зависимостью представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинические особенности пациентов с алкогольной зависимостью

Параметр	Me [Q1; Q3]
Возраст первой пробы алкоголя	16 [15; 18]
Возраст начала злоупотребления алкоголем	24 [20; 28]
Давность заболевания	12 [5; 21]
Кол-во госпитализаций	1 [1; 3]
HARS	18 [11; 24]
CGI-s	4 [4; 5]
CIWA-Ar	12 [7; 18]

По шкале тревожности (HARS) у пациентов присутствовали симптомы тревоги, по шкале CGI-s диагностировано умеренно выраженное расстройство, по шкале CIWA-Ar - средняя степень тяжести алкогольной абстиненции.

При сравнении результатов когнитивного тестирования между группой контроля и пациентами с алкогольной зависимостью были получены статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2

Результаты когнитивного тестирования исследуемых групп

Тест		Контроль	Пациенты	p
Go/No-go	ошибки Go	1 [0; 5]	7 [3; 13]	0,00014
	ошибки No-go	0 [0; 1]	1 [1; 2]	0,00057
Corsi	max. пос-ть	5 [5; 7]	4 [4; 6]	0,00135
Струпа	время (с)	62 [56; 76]	97 [84; 121]	0,00023

Примечание. Me [Q1; Q3]. p - уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U - критерия Манна - Уитни.

Пациенты с алкогольной зависимостью совершали статистически значимо большее количество ошибок в задаче Go/No-go (на оба сигнала), имели меньше максимально правильной воспроизведенной последовательности в тесте Corsi, а также пациентам требовалось больше времени на выполнение теста Струпа по сравнению со здоровой группой контроля.

Анализ полученных данных выявил статистически значимые корреляции между когнитивным функционированием и рядом клинических параметров алкогольной зависимости (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена клинических параметров и когнитивного функционирования у пациентов с алкогольной зависимостью

Параметр	Тест			
	Go/No-go		Corsi (max. пос-ть)	Струпа (время)
	ошибки Go	ошибки No-go		
Возраст первой пробы алкоголя	0,2948 p = 0,058	-0,4206* p = 0,006	-0,2022 p = 0,205	0,1205 p = 0,061
Возраст начала злоупотребления алкоголем	0,1413 p = 0,079	-0,1827 p = 0,253	0,1630 p = 0,241	0,0226 p = 0,89
Давность заболевания	0,2285* p = 0,04	-0,1825 p = 0,103	-0,2216* p = 0,049	0,0955 p = 0,409
Кол-во госпитализаций	0,1672 p = 0,154	-0,0311 p = 0,793	-0,2508* p = 0,034	0,2602* p = 0,029
HARS	-0,0697 p = 0,529	-0,0255 p = 0,818	-0,0022 p = 0,984	0,0358 p = 0,751
CGI-s	0,1321 p = 0,229	-0,0036 p = 0,974	0,0491 p = 0,657	0,2209* p = 0,046
CIWA-Ar	0,3572 p = 0,057	-0,1177 p = 0,543	-0,1311 p = 0,498	0,6131* p = 0,0004

Примечание. p - уровень статистической значимости коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Обсуждение. В нашей работе было проведено исследование когнитивного функционирования у пациентов с алкогольной зависимостью, а также выявлены статистически значимые корреляции между когнитивным дефицитом и клиническими особенностями формирования и течения алкогольной зависимости.

Полученные результаты показали, что при алкогольной зависимости происходит гетерогенное изменение уровня когнитивного функционирования: нарушение ингибиторного контроля, снижение объема пространственной рабочей памяти, внимания и когнитивной гибкости. Согласно данным нейровизуализационных исследований, когнитивная дисфункция у пациентов с алкогольной зависимостью возникает вследствие атрофии гиппокампа и префронтальной коры мозга [12]. Кроме того, когнитивные нарушения сопровождаются и электрофизиологическими изменениями у пациентов с алкогольной зависимостью [1, 3, 14]. Все это указывает на многофакторное действие хронического потребления алкоголя, которое значительно ухудшает качество жизни человека.

Что касается клинических особенностей формирования и течения алкогольной зависимости, то были выявлены статистически значимые корреляции с уровнем когнитивного функционирования. Между возрастом первой пробы алкоголя обнаружена обратная корреляция с ошибками на сигнал «No-go» (r = -0,4206, p = 0,006). Таким образом, раннее начало употребления алкоголя оказывает значимое влияние на ингибиторный контроль (снижая его), что приводит к неспособности воздерживаться от употребления алкоголя уже в молодом возрасте. Между давностью заболевания (стажем алкогольной зависимости) обнаружена прямая корреляция с количеством ошибок на активирующий сигнал «Go» (r = 0,2285, p = 0,04) и обратная корреляция с уровнем пространственной рабочей памяти (r = -0,2216, p = 0,049). Это обнаружение является вполне логичным и согласуется с ранее полученными данными [4, 14]. Кроме того, пациенты с большим количеством госпитализаций в анамнезе по поводу лечения алкогольной зависимости характеризовались меньшим объемом рабочей памяти (r = -0,2508, p = 0,034) и трудностью преодоления эффекта Струпа (уровень когнитивной гибкости), в результате чего затрачивали гораздо больше времени на выполнение теста (r = 0,2602, p = 0,029). Аналогично, согласно данным клинических шкал CGI-s и CIWA-Ar, у пациентов с более тяжелым течением алкогольной зависимости наблюдаются значимые нарушения когнитивной гибкости в тесте Струпа (r = 0,2209, p = 0,046 по шкале CGI-s и r = 0,6131, p = 0,0004 по шкале CIWA-Ar соответственно).

Выводы: 1. Более ранний возраст первой пробы алкоголя существенно оказывает влияние на снижение тормозного контроля, что повышает риск формирования алкогольной зависимости уже в молодом возрасте. 2. Давность алкогольной зависимости и связанное с этим количество госпитализаций приводит к нарушению когнитивного функционирования в виде снижения объема пространственной рабочей памяти и когнитивной гибкости. 3. Тяжесть течения алкогольной зависимости определяет в первую очередь степень снижения когнитивной гибкости.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Администрации Томской области и РФФИ №19-413-703007.

Литература

1. Галкин С.А. Нейрофизиологические корреляты алкогольной зависимости / С.А. Галкин, Д.Н. Савочкина, Т.И. Невидимова // Наркология. - 2019. - № 4. - С. 44-48.

Galkin S.A. Neurophysiological correlates of alcohol dependence / S.A. Galkin, D.N. Savochkina, T.I. Nevidimova // Narcology. - 2019. - № 4. - P. 44-48.

2. Захаров В.В. Злоупотребление алкоголем: неврологические осложнения и современные подходы к терапии / В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 8. - С. 36-43.

Zaharov V.V. Alcohol abuse: neurological complications and modern approaches to therapy / V.V. Zaharov // Effective pharmacotherapy. - 2014. - № 8. - P. 36-43.

3. Максимова И.В. Когнитивные и электроэнцефалографические изменения у пациентов с алкогольной зависимостью, перенесших судорожный припадок / И.В. Максимова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2018. - № 2. - С. 89-92.

Maksimova I.V. Cognitive and electroencephalographic changes in patients with alcohol dependence who had a seizure / I.V. Maksimova // Siberian Bulletin of psychiatry and narcology. - 2018. - № 2. - P. 89-92.

4. Пешковская А.Г. Когнитивный контроль при алкогольной зависимости и его нейрокорреляты / А.Г. Пешковская, С.А. Галкин // Questions of narcology. - 2018. - № 12. - С. 65-80.

Peshkovskaya A.G. Cognitive control in alcohol dependence and its neurocorrelate / A.G. Peshkovskaya, S.A. Galkin // Questions of narcology. - 2018. - № 12. - P. 65-80.

5. Трусова А.В. Когнитивный контроль при алкогольной зависимости: обзор современных исследований / А.В. Трусова, С.Г. Климанова // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика. - 2015. - № 3. - С. 10.

Trusova A.V. Cognitive control in alcohol dependence: a review of current research / A.V. Trusiva, S.G. Klimanova // Clinical and medical psychology: research, training, practice. - 2015. - № 3. - P. 10.

6. Ahmadi A. Influence of alcohol use on neuronal response to Go/No-Go task in college drinkers / A. Ahmadi, G. Pearlson, S. Meda // Neuropsychopharmacology. - 2013. - № 11. - P. 2197-2208. Doi: 10.1038/npp.2013.119

7. Bates M.E. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders / M.E. Bates, J.F. Buckman, T.T. Nguyen // Neuropsychol Rev. - 2013. - № 1. - P. 27-47. Doi:10.1007/s11065-013-9228-3

8. Bernardin F. Cognitive Impairments in Alcohol-Dependent Subjects / F. Bernardin, A. Maheut-Bosser, F. Paille // Front. Psychiatry. - 2014. - № 5. - P. 78. Doi:10.3389/fpsyt.2014.00078

9. Brunetti R. eCorsi: implementation and testing of the corsi block-tapping task for digital tablets / R. Brunetti, C. Gatto, F. Delogu // Front. Psychol. - 2014. - № 5. - P. 939.

10. Devere R. The Cognitive Consequences of Alcohol Use / R. Devere // Practical Neurology. - 2016. - № 10. - P. 57-61.

11. Scarpina F. The Stroop color and word test / F. Scarpina, S. Tagini // Front. Psychol. - 2017. - № 8. - P. 557.

12. Staples M.C. Thinking after Drinking: Impaired Hippocampal-Dependent Cognition in Human Alcoholics and Animal Models of Alcohol Dependence / M.C. Staples, C.D. Mandyam // Front. Psychiatry. - 2016. - № 9. Doi: 10.3389/fpsyt.2016.00162

13. Stavro K. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis / K. Stavro, J. Pelletier, S. Potvin // Addict. Biol. - 2013. - № 2. - P. 203-213. Doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x.

14. Wilcox C.E. Cognitive control in alcohol use disorder: deficits and clinical relevance / C.E. Wilcox // Rev. Neurosci. - 2014. - № 1. - P. 1-24. Doi: 10.1515/revneuro-2013-0054

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

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

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *IL-6* С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ ФАКТОРАМИ РИСКА У КОРЕННЫХ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.20

УДК 616-008.9. 1-81(571.56)

Для определения ассоциации полиморфизма гена *IL-6* с артериальной гипертензией (АГ) и факторами риска проведено исследование «случай-контроль» в селах Колымское и Андрюшкино Нижнеколымского района Якутии. Выявлена взаимосвязь с АГ и ее факторами риска полиморфизма гена *IL-6*, а именно определено влияние G аллеля полиморфного локуса С-174G и С аллеля полиморфного локуса С-572G на метаболические факторы атерогенеза. У гипертоников-носителей аллеля G полиморфного локуса С-174G гена *IL-6* как в гомозиготном, так и в гетерозиготном варианте отмечены наиболее высокое среднее систолическое АД, высокая частота абдоминального ожирения, нарушений липидного и углеводного обменов. Исследование полиморфного локуса С-572G гена *IL-6* у лиц с АГ показало наиболее высокую частоту абдоминального ожирения, нарушений липидного и углеводного обменов у носителей С аллеля.

Ключевые слова: ген *IL-6*, локус С-174G, С-572G, артериальная гипертензия, факторы риска, коренные малочисленные народы, Якутия.

A case-control study was conducted in Kolymskoye and Andryushkino of Nizhnekolymsky district of Yakutia to determine the association of IL-6 gene polymorphism with arterial hypertension (AH) and risk factors. The relationship with AH and its risk factors for IL-6 gene polymorphism was obtained, namely, the influence of the G allele of the polymorphic locus C-174G and the C allele of the polymorphic locus C-572G on metabolic factors of atherogenesis. Hypertensive patients - carriers of the G allele of the C-174G polymorphic locus of the IL-6 gene, both in the homozygous and heterozygous versions, showed the highest average systolic blood pressure, a high incidence of abdominal obesity, lipid and carbohydrate metabolism disorders. The study of the polymorphic locus C-572G of the IL-6 gene in patients with hypertension showed the highest incidence of abdominal obesity, lipid and carbohydrate metabolism disorders in carriers of the C allele.

Keywords: gene IL-6, locus C-174G, C-572G, arterial hypertension, risk factors, indigenous people, Yakutia.

Смертность от болезней системы кровообращения в России за 2018 г. составляет 46,3%, из которых 52,6% приходится на ИБС [1]. Одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений является артериальная гипертензия (АГ). АГ в 2015 г. явилась причиной более чем 10 млн смертей и 200 млн случаев инвалидности [6]. Ведущее значение в развитии АГ имеют, кроме модифицируемых, также и немодифицируемые, в том числе генетические особенности организма [2]. Иммунная система играет также немаловажную роль. Так, ген *IL-6* кодирует противовоспалительный цитокин, в связи с этим повышение его концентрации в крови приводит к повышенной восприимчивости к развитию атеросклероза. Доказана роль иммунного медиатора *IL-6* в развитии АГ [8,11,13]. В литературе описано, что генотипы CG полиморфизма G-174C в промоторе гена *IL-6* повышают генную транскрипцию и в значимой степени ассоциированы с повышенным уровнем общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и систолического артериального давления [10,12], что обуславливает взаимосвязь полиморфизма гена *IL-6* с метаболическими факторами атерогенеза. Также описаны результаты исследований касаемо ассоциации полиморфизма гена *IL-6 C-572G* и риска развития ИБС, а именно влияния аллеля С у китайцев [3]. Другие исследования подтверждают связь -572GG и аллеля G с риском развития ишемического инсульта [15].

Исследование связи вариантов генов *IL-6 C-174G* и *IL-6 C-572G* с АГ и ее факторами риска остается актуальным, так как ранее не проводилось у коренных малочисленных народов Севера.

Цель исследования: анализ ассоциации полиморфизма гена *IL-6* с артериальной гипертензией и ее факторами риска у коренных малочислен-

ЯНЦ КМП: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., зав. лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinamp@mail.ru.

ных народов Нижнеколымского района Якутии.

Материалы и методы исследования. Набор материала для исследования осуществлен одномоментно в экспедиционных условиях на арктической территории Якутии в местах компактного проживания коренных малочисленных народов – в селах Колымское и Андрюшкино Нижнеколымского района. Всего осмотрено 212 чел. в возрасте от 20 до 70 лет. Случайная выборка формировалась согласно спискам работников, находящимся в администрации поселков. Отклик составил 76%. Необходимо отметить, что в с. Колымское население в основном представлено чукчами, а в с. Андрюшкино – юкагирами, эвены встречались одинаково часто в обоих сёлах. Дизайн исследования представлен в виде «случай-контроль», для чего из числа осмотренных в исследование включены 150 представителей коренных малочисленных народов Севера, которых распределили по 2 группам: с артериальной гипертензией (случай) (n=73) и без АГ (контроль) (n=77). Средний возраст респондентов с АГ составил 53,52±1,12, без АГ 39,62±1,26 лет.

Критерии включения в группы: представители коренных малочисленных народов (эвены, чукчи, юкагиры). Критерии исключения: представители некоренной национальности, якуты.

Программа исследования включала в себя следующие разделы: опрос по анкете для оценки объективного состояния; информированное согласие респондента на проведение исследований, сдачу крови (согласно протоколу этического комитета); антропометрическое обследование с измерением окружности талии и бедер; забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым воздержанием от пищи. После центрифугирования сыворотку хранили в морозильной камере (-70ºС) до проведения анализов.

Забор крови для молекулярно-генетического исследования проводился из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм промоторного участка гена *IL-6* исследовался в позициях C-174G и C-572G. Аллельные варианты тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Генотипирование проводили с помощью наборов (ООО НПФ «Литех», Москва) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя на амплификаторе «Real-time CFX96» («BioRad», США). Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

Биохимические методы исследования включали определение липидного спектра крови: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) и уровня глюкозы.

При суждении о частоте нарушений липидного профиля крови в популяции пользовались российскими рекомендациями V пересмотра Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2012 г., составленными с учетом Европейских рекомендаций 2011 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС ≥ 5,0 ммоль/л (190 мг/дл), повышенный уровень ХС ЛНП - ≥ 3,0 ммоль/л (115 мг/дл), сниженный уровень ХС ЛВП – ≤ 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). Для выявления нарушений углеводного обмена проводили тест толерантности к глюкозе. У больных сахарным диабетом тест не проводился. За сахарный диабет 2-го типа принимался уровень глюкозы натощак ≥ 6,1 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой ≥ 11,1 ммоль/л (ВОЗ, 2007).

Измерение артериального давления (АД) проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений ±3 мм рт.ст. (ESH 2002) согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2017. За АГ принимался уровень АД≥140/90 мм рт.ст. (2017 ACC/AHA Guideline) [7].

За абдоминальное ожирение (АО) принимались значения объема талии (ОТ) ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин (по критериям ВНОК, 2009 г.).

Исследование проходило согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП об информированном согласии респондента на обработку персональных данных и исследование.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, используя пакет программ SPSS (версия 19.0). Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней величины признака (m). Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев. При сравнении частоты генотипов использовался стандартный критерий χ2 с поправкой Йейтса. Относительный риск (OR–odds ratio) развития заболевания при определенном генотипе вычисляли как отношение шансов (ОШ), рассчитывали по стандартной формуле ОР=a/b x d/c, где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно, и d, c – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Данное исследование носит поисковый характер ввиду анализа небольшой выборки обследуемого населения. Проведена попытка анализировать ассоциацию полиморфизма гена *IL-6* с АГ и ее факторами риска. Возможен эффект неоднородности в сравнениях, что могло бы повлиять на результаты.

Проведено сравнение частоты встречаемости генотипов и аллелей *IL-6* C-174G и *IL-6* C-572G среди обследуемых групп. Частота генотипов во всех группах не соответствует равновесию Харди-Вайнберга, что, возможно, обусловлено малой выборкой обследуемых групп: для *IL-6* C-174G (χ2=15,12, p=0,000 для случая и χ2=3,36, p=0,066 для контроля), для *IL-6* C-572G (χ2=9,18, p=0,002 и χ2=7,76, p=0,005 соответственно). Во всех группах отмечалась высокая частота гомозиготного генотипа GG и аллеля G, имелись статистически значимые различия как в группе больных АГ, так и в частоте встречаемости GG генотипа *IL-6* C-572G в контроле.

Нами использованы 2 генетические модели (доминантная и рецессивная) для проверки связи между *IL-6* C-174G и *IL-6* C-572G с АГ. В частоте генотипов между гипертониками и нормотониками значимых различий не было получено, во всех случаях преобладали доминантная модель по минорному аллелю G и высокая частота аллеля G (табл.1).

В зависимости от генотипа полиморфного локуса C-174G гена *IL-6* нами проведен анализ среднего уровня систолического АД (САД) у гипертоников. Обнаружено некоторое влияние G аллеля *IL-6* C-174G на повышение уровня САД. Среди лиц с АГ средний

Таблица 1

Распределение частоты генотипов *IL-6* C-174G и *IL-6* C-572G у лиц с АГ и без АГ по доминантной и рецессивной модели

Генотип		Частота генотипов		χ2	p	ОШ	95% ДИ	Аллель	Частота аллелей	
		случай	контроль						случай	контроль
IL-6 C-174G										
Доминантная модель	CG+GG	0,959	0,987	1,14	>0,05	0,31	0,03-3,02	C	0,082	0,052
	CC	0,041	0,013							
Рецессивная модель	CC+CG	0,123	0,091	0,41	>0,05	1,41	0,49-3,99	G	0,918	0,948
	GG	0,877	0,909							
IL-6 C-572G										
Доминантная модель	CG+GG	0,904	0,883	0,17	>0,05	1,25	0,44-3,55	C	0,199	0,253
	CC	0,096	0,117							
Рецессивная модель	CC+CG	0,301	0,390	1,29	>0,05	0,68	0,34-1,33	G	0,801	0,747
	GG	0,699	0,610							

уровень САД у носителей CC, CG и GG генотипов составил 146,67±8,81, 166,67±10,22 и 160,47±2,28 мм рт. ст. соответственно, значимых различий не обнаружено (p>0,05). Наши данные не совпадают с исследованиями некоторых зарубежных ученых, где в частности описана тенденция более выраженного повышения САД у носителей аллеля С [10,12]. У нормотоников особых различий в средних значениях САД не отмечалось. Что касается полиморфного локуса C-572G гена *IL-6*, то у гипертоников с CC, CG и GG генотипами среднее САД составило 155,71±3,68, 160,67±4,41 и 160,98±2,84 мм рт. ст. соответственно, значимых различий не отмечено. В ряде исследований также не было получено взаимосвязи полиморфного локуса C-572G гена *IL-6* с уровнем САД [14].

Абдоминальное ожирение играет немаловажную роль в развитии АГ как компонента метаболического синдрома (МС). У лиц с АГ АО наблюдалось значимо чаще, чем у лиц без АГ (78,1 и 29,9% соответственно, p=0,001). Нами проанализирована частота распределения генотипов полиморфных локусов C-174G и C-572G гена *IL-6* в зависимости от наличия АО в общей популяции и отдельно в «случае» и «контроле». Частота АО в общей популяции у носителей генотипа CC полиморфного локуса C-174G составила 50%, CG - 58,3, GG – 53%, значимых отличий не отмечалось. В «случае» в зависимости от отношения к данным генотипам составила 66,7%, 83,3 и 78,1% соответственно (p>0,05), в «контроле» - 22,3%, 33,3 и 30,0% (p>0,05). Мы получили противоречивый результат в сравнении с литературными данными, где описана взаимосвязь аллеля С в локусе -174 гена *IL-6* с висцеральным ожирением у больных с гипертонической болезнью [4], что, возможно, связано с небольшой выборкой обследуемых лиц.

В общей популяции у носителей генотипа CC локуса C-572G частота АО составила 50%, CG - 52,8, GG - 54,1%, различия были незначимыми. У гипертоников отмечалась высокая частота АО - 95,6%, 86,7 и 72,5% соответственно (p>0,05). Таким образом, наибольшая частота АО получена у лиц с АГ - носителей аллеля С. У нормотоников встречаемость АО составила 22,4%, 28,6 и 34,0% соответственно, различия статистически не значимые.

Особый интерес представляет оценка влияния генетического полиморфизма на биохимические показатели крови, характерные для АГ. Мы провели анализ ассоциированности полиморфизма полиморфных локусов C-174G и C-572G гена *IL-6* с биохимическими параметрами крови у лиц с АГ и без АГ. Сравнили средние концентрации липидов и глюкозы крови у лиц с АГ и без АГ в зависимости от принадлежности к тому или иному генотипу (табл.2). У всех респондентов в «случае» значения липидного обмена, кроме ХС ЛВП, были выше по сравнению с «контролем». Статистически значимые различия получены в средних концентрациях ХС ЛНП, ТГ и глюкозы крови у гомозиготных носителей

Таблица 2

Средние уровни липидного спектра и глюкозы крови у больных АГ и лиц без АГ в зависимости от генотипов C-174G и C-572G гена *IL-6* (M±m)

Частота генотипов		ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	Глюкоза
IL-6 C-174G						
CC	случай	5,49±1,12	2,82±0,52	1,48±0,22	1,33±0,30	5,36±0,18
	p	0,817	0,628	0,393	0,441	0,432
	контроль	4,88±0,31	2,23±0,09	1,98±0,21	0,75±0,19	5,60±0,35
CG	случай	5,59±0,35	3,64±0,21	1,70±0,15	0,93±0,11	4,50±0,15
	p	0,395	0,234	0,507	0,583	0,393
	контроль	5,09±0,42	3,11±0,35	1,50±0,24	0,84±0,10	4,36±0,30
GG	случай	4,93±0,13	3,16±0,11	1,29±0,04	1,10±0,05	4,96±0,26
	p	0,106	0,039	0,182	0,025	0,007
	контроль	4,66±0,10	2,87±0,08	1,37±0,04	0,91±0,05	4,21±0,09
IL-6 C-572G						
CC	случай	5,02±0,15	3,16±0,33	1,16±0,11	1,07±0,10	5,02±0,60
	p	0,729	0,513	0,074	0,080	0,143
	контроль	4,66±0,25	2,91±0,20	1,41±0,07	0,78±0,10	4,11±0,22
CG	случай	4,87±0,29	3,14±0,21	1,26±0,12	1,08±0,11	5,39±0,82
	p	0,326	0,049	0,215	0,236	0,153
	контроль	4,56±0,16	2,70±0,12	1,45±0,08	0,88±0,10	4,33±0,16
GG	случай	4,82±0,38	3,14±0,12	1,38±0,04	1,09±0,06	4,73±0,21
	p	0,376	0,512	0,761	0,153	0,047
	контроль	4,83±0,13	3,03±0,11	1,35±0,05	0,95±0,06	4,23±0,11

минорного GG генотипа *IL-6 C-174G*. В остальных случаях показатели имели незначимые различия. При изучении связи полиморфизма гена *IL-6 C-572G* с теми же параметрами крови нами получены значимые различия у гипертоников в средних значениях ХС ЛНП у носителей гетерозиготного генотипа и глюкозы крови у лиц с мутантным гомозиготным генотипом. По остальным показателям имелись незначимые различия. Таким образом, нами выявлено влияние G аллеля на достоверное увеличение концентрации атерогенных фракций холестерина и глюкозы крови у гипертоников.

Нами определена частота липидных и углеводных нарушений для лиц с АГ и без АГ в зависимости от носительства того или иного генотипа *IL-6* C-174G. У гипертоников все значения превышали показатели нормотоников, кроме углеводного обмена. Провели сравнение частоты по отношению к тому или иному генотипу отдельно у лиц в «случае» и «контроле». У гипертоников по частоте липидных и углеводных нарушений различий по соотношению к определенному генотипу не выявлено ($p>0,05$). У носителей CC генотипа частота ГХС составила 33,3%, CG - 46,9 и GG - 55,6% ($p>0,05$); ГХС ЛНП 33,3%, 50,0 и 59,4% соответственно, $p>0,05$. Таким образом, у носителей мутантного GG генотипа отмечалась наиболее высокая частота нарушений липидного обмена, в том числе атерогенной фракции. В литературе также имеются подтверждения некоторых авторов о влиянии мутантного гомозиготного генотипа *IL-6* C-174G на явления атерогенеза [10]. У нормотоников особого влияния того или иного аллеля на частоту липидных и углеводных нарушений нами не получено.

Что касается сравнения частоты встречаемости ГХС, ГХС ЛНП, ГТГ, гипо-α-ХС, ГГ по генотипам *IL-6* C-572G, значимых различий ни в «случае», ни в «контроле» не получено. У гипертоников также все показатели были выше по сравнению с «контролем», но нами была выявлена наибольшая встречаемость ГХС у носителей С аллеля (CC - 57,1%, CG - 49,0% и GG – 40,0%, $p>0,05$); ГХС ЛНП - 71,4%, 66,7 и 52,9% ($p>0,05$); гипо-α-ХС - 42,9%, 40,0 и 21,6% ($p>0,05$); ГГ - 14,3%, 8,0 и 6,7% соответственно, $p>0,05$. По остальным параметрам в «случае» разницы не отмечалось. У нормотоников встречаемость всех показателей почти одинакова.

Заключение. В ходе нашего поискового исследования получены определенные результаты, выявлено распределение аллельных вариантов генов цитокинов у больных АГ и относительно здоровых лиц. Обнаружено доминирование гомозиготного мутантного генотипа в полиморфных локусах C-174G и C-572G гена *IL-6* в двух группах.

У гипертоников - носителей аллеля G полиморфного локуса C-174G гена *IL-6* как в гомозиготном, так и в гетерозиготном варианте выявлены наиболее высокое среднее систолическое АД, высокая частота абдоминального ожирения, нарушений липидного и углеводного обменов. Исследование полиморфного локуса C-572G гена *IL-6* у лиц с АГ показало наиболее высокую частоту АО, нарушений липидного и углеводного обменов у носителей С аллеля.

Таким образом, получена взаимосвязь полиморфизмов гена *IL-6* с АГ и ее факторами риска, а именно определено влияние G аллеля полиморфного локуса C-174G и С аллеля полиморфного локуса C-572G на метаболические факторы атерогенеза.

Все это служит основанием для дальнейшего более углубленного исследования коренного населения, проживающего компактно в отдаленных труднодоступных населенных пунктах арктической территории России, с более масштабным объемом исследований для целенаправленного выбора тактики терапевтических и профилактических мероприятий.

Литература

1. Российский статистический ежегодник. – М., 2018. - 694 с.

Russian Statistical Yearbook. – 2018. – 694 p.

2. Ahn S.Y. Genetic programming of hypertension / S.Y. Ahn, C. Gupta // Front Pediatr. – 2018. – № 5. – 285 p. doi: 10.3389/fped.2017.00285

3. Association of interleukin-6 gene polymorphism with coronary artery disease: an updated systematic review and cumulative meta-analysis / H. Hou, C. Wang, F. Sun [et al.] // Inflamm Res. – 2015. – № 64(9). – 707-720 p.

4. Association of IL-6 Polymorphism –174G/C and Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients / Andrei Alkmim Teixeira, Beata Marie Redublo Quinto, Maria Aparecida Dalboni [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – 6 p. https://doi.org/10.1155/2015/927589

5. BMI modifies associations of IL-6 genotypes with insulin resistance: the Framingham study / A. Herbert, C. Liu, S. Karamohamed [et al.] // Obesity. – 2006. - №8(14). – P. 1454-1461. DOI: 10.1038/oby.2006.165

6. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 / M. Forouzanfar, P. Liu, G. Roth [et al.] // JAMA. – 2017. – № 317(2). – P. 165-182. https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043

7. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. - №71 (19). – P. e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

8. Harrison DG. The immune system in hypertension / D.G. Harrison // AJP Advances in Physiology Education. – 2014. – №38 (1). – P. 20-4. DOI: 10.1152/advan.00063.2013

9. Interleukin-6 in cardiovascular disorders / Anna Dobrucka-Głowacka, Beata Sarecka-Hujar, Dorota Raczkiewicz [et al.] // European Journal of Medical Technologies. – 2018. – №3 (20). – P. 23-30.

10. Interleukin-6 promoter polymorphism and cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey / A. Riikola [et al.] // Atherosclerosis.- 2009. -Vol.207 (2). – P. 466-470.

11. McMaster W.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage / W.G. McMaster, A. Kirabo, M.S. Madhur, D.G. Harrison // Circ Res.– 2015. – №116 (6). – P.1022-33.

12. Polymorphism in the IL6 promoter region is associated with the risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in men: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / J. Hulkkonen, T. Lehtimäki, N. Mononen [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – №203 (2). – P. 454-458. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.014

13. Singh M.V. The immune system and hypertension / M.V. Singh, M.W. Chapleau, S.C. Harwani, F.M. Abboud // Immunol Res.- 2014. - №59(1-3). –P. 243-53.

14. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men / S.E. Humphries, L.A. Luong, M.S. Ogg [et al.] // European Heart Journal. – 2001. – №22(24). – P. 2243-52. doi:10.1053/euhj.2001.2678

15. Yang X. Association of IL-6 −174G>C and −572C>G polymorphisms with risk of young ischemic stroke patients / X. Yang, L. Feng, C. Li, Y. Li // Gene. – 2014. - №539. – P. 258-262.

С.А. Евсеева,Т.Е. Бурцева, А.Г. Егорова, А.М. Макарова, М.С. Саввина, М.П. Слободчикова

ПОКАЗАТЕЛИ И ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКИХ РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.21

УДК 616-053.2(571.56)

В статье представлены данные официальной медицинской статистики о смертности детского населения в 5 районах Арктической зоны Республики Саха (Якутия) за 2006-2018 гг. Для более детального анализа детской смертности использована специальная база данных ГУ «Якутский республиканский медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения РС(Я), в которую включены все случаи смерти ребенка от 0 до18 лет за 2006-2015 гг. с указанием возраста, пола, национальности и причины смерти. Анализ данных выявил тенденции отчетливого снижения младенческой смертности, снижения доли детской смертности. В целом, можно отметить снижение до минимальных значений средних показателей смертности детского населения в арктических районах РС (Я).

Ключевые слова: дети, смертность, Арктика, внешние причины.

The article presents official medical data on child mortality in 5 regions of the Arctic zone of the Republic Sakha (Yakutia) for 2006-2018. For a more detailed analysis of child mortality, a special database of the state institution "Yakut Republican medical information and analytical center of the Ministry of health of the Republic Sakha (Yakutia)" is used, which includes all cases of death of a child from 0 to 18 years for 2006-2015, indicating age, gender, nationality and cause of death. The analysis of child mortality revealed the tendency of distinct decrease in infant mortality, a decrease in the share of child mortality. In general, a decrease to the minimum values of the average child mortality rates in the Arctic regions of the RS (Ya) is noted.

Keywords: children, mortality, Arctic, external causes.

Введение. Актуальность изучения здоровья и факторов его формирования в Арктике в последние годы существенно возросла в связи с реализацией крупных проектов Правительства РФ по развитию производительных сил, транспорта и энергетики страны. Основным и приоритетным направлением научных исследований в Якутии является изучение здоровья населения в Арктическом побережье России. Все циркумполярное сообщество занимается изучением вопросов феноменальной жизнеспособности населения Арктики [4]. Особенно это касается здоровья подрастающего поколения – детей Арктики [2,3,5]. В последние годы Министерство здравоохранения РС (Я) реализовало ряд крупных российских и республиканских программ по укреплению материально-технического оснащения, повышению укомплектованности кадрами лечебно-профилактических учреждений арктических и северных районов, что, несомненно, отразилось на показателях здоровья населения в Арктике и регионах Крайнего Севера [1, 2,4]. Проблемы детской смертности обсуждаются на всех совещаниях циркумполярных территорий [6,7].

Цель исследования: анализ смертности детского населения в Арктической зоне России на примере Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В статье представлен анализ данных официальной медицинской статистики о смертности детского населения в 5 прибрежных районах Арктической зоны Республики Саха (Якутия) за 2006-2018 гг. Более детальный анализ детской смертности проведен по данным специальной базы данных ГУ «Якутский республиканский медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия)» (ЯРМИАЦ). В базу данных включены все случаи смерти ребенка от 0 до18 лет за 2006-2015 гг. с указанием возраста, пола, национальности и причины смерти.

Результаты и обсуждение. По данным ЯРМИАЦ, средние показатели младенческой смертности в арктических районах РС (Я) имеют четкую тенденцию к снижению: в 2011 г. – 17,0‰, 2018 г. – 4,2‰ (табл. 1). В 2018 г. показатели младенческой смертности в арктических районах РС (Я) достигли своего исторического минимума. За исследуемый период есть районы, где не зарегистрированы случаи младенческой смертности (Аллаиховский (2012, 2016, 2018), Анабарский (2016, 2018), Булунский (2014, 2015, 2017), Нижнеколымский (2014, 2017, 2018), Усть-Янский (2015)). Младенческая смертность - один из демографических факторов, наиболее наглядно отражающих уровень развития здравоохранения в регионе. Отрадно, что меры, принятые на уровне руководства Республики Саха (Якутия), и реализация федеральных программ, таких как Приоритетный национальный проект «Здоровье, модернизация здравоохранения», привели к снижению младенческой смертности как в республике в целом, так и в арктических районах республики.

Доля смертности детей и подростков 0-18 лет в арктических районах в целом имеет тенденцию к снижению, хотя показатель весьма нестабилен и имел тенденцию и к понижению (в 2016 г. – 2,9%), и к повышению (в 2010 г. – 8,1%) (табл. 2).

Более детальный анализ смертности детей в арктических районах Республики Саха (Якутия) сделан по базе данных Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра. База данных составлена по всем случаям смертности с 2006 по 2015 г.

Динамика коэффициента детской смертности представлена в табл. 3. Отчетливо видно, что в целом при стандартизации показателя детской смертности по арктическим районам с учетом численности детского населения отмечаются более высокие по-

ЯНЦ КМП: **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с., sarda79@mail.ru, **ЕГОРОВА Айталина Григорьевна** – к.м.н., с.н.с., aitalina@mail.ru, **МАКАРОВА Августина Макаровна** – лаборант ЯНЦ КМП, **САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с., maya_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; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

Таблица 1

Динамика показателей младенческой смертности в арктических районах РС(Я) (на 1000 детей, ‰)

Район	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Аллаиховский	40,8	…	…	…	…	18,5	…	20,0	15,4	18,9	…	25,0	…
Анабарский	36,6	13,0	54,7	…	18,2	14,7	15,6	12,7	12,7	13,3	…	13,0	…
Булунский	16,8	15,0	…	16,4	16,0	20,0	14,0	7,0	…	…	16,0	…	10,5
Нижнеколымский	54,9	11,0	26,0	36,2	41,5	12,8	13,3	12,2	…	12,7	14,7	…	…
Усть-Янский	…	…	…	28,9	20,8	19,2	31,5	16,1	6,8	…	17,9	18,0	10,8
Всего по арктическим районам	29,8	7,8	16,1	16,3	19,3	17,0	14,9	16,3	7,3	8,9	9,7	11,2	4,2
РС (Я)	10,6	10,4	9,1	8,9	7,2	6,3	9,6	9,6	8,0	7,6	7,2	5,1	5,0
РФ	10,2	9,4	8,5	8,1	7,5	7,4	8,6	8,2	7,4	6,5	6,0	5,6	5,1

Таблица 2

Случаи смертности детей и подростков в арктических районах РС(Я)

Район	Абс. число												
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Аллаиховский	5	2	0	1	1	2	1	1	4	0	0	1	0
Анабарский	7	3	4	2	4	2	4	1	1	1	0	1	1
Булунский	3	8	4	3	5	6	4	3	2	0	2	1	2
Нижнеколымский	8	2	3	6	4	0	0	1	3	0	2	0	0
Усть-Янский	3	3	2	4	5	4	6	8	4	2	2	3	1
Всего по арктическим районам	26	18	13	16	19	14	15	14	14	3	6	6	4
Доля, %	6,3	4,7	3,6	5,7	8,1	6,8	6,8	6,3	6,4	1,5	2,9	3,7	2,3
РС (Я)	412	387	361	280	232	206	220	220	217	194	207	160	173

Таблица 3

Динамика коэффициента детской смертности по арктическим районам РС(Я)

Район	Коэффициент смертности на 1000 детского населения, ‰									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Аллаиховский	5,444	2,232	0,000	1,123	1,111	2,250	1,140	1,159	4,709	0,000
Анабарский	4,754	2,123	3,034	1,567	3,120	1,591	3,252	0,816	0,824	0,833
Булунский	1,124	3,097	1,600	1,225	2,051	2,414	1,621	1,267	0,866	0,000
Нижнеколымский	5,722	1,455	2,199	4,478	3,059	0,000	0,000	0,766	2,275	0,000
Усть-Янский	1,316	1,408	0,931	1,879	2,339	1,885	2,850	3,839	1,928	0,958
Всего по арктическим районам	2,976	2,143	1,584	1,979	2,356	1,737	1,879	1,785	1,803	0,388
РС (Я)	1,535	1,472	1,399	1,101	0,918	0,814	0,867	0,863	0,845	0,747

казатели детской смертности по всем арктическим районам относительно общереспубликанского показателя, за исключением 2015 г.

Как показано в табл. 4, в общей структуре смертности детского населения от 0 до 18 лет доля мальчиков в 2006 г. составила 65%, в 2015 г. – 33%, доля девочек – 35 и 67% соответственно. Это можно объяснить тем, что с 2006 по 2014 г. существенна доля смертности от внешних причин и травм, коим больше подвержены мальчики, чем девочки.

Как показано в табл. 5, основная причина смертности детского населения 0-18 лет в арктических районах – это внешние причины. В 2006 г. доля смертности от внешних причин составила 46%, 2007 г. – 509, 2008 г. – 30, 2009 г. – 31, 2010 г. – 21, 2011 г. – 28, 2012 г. – 33, 2013 г. – 71, 2014 г. – 35, 2015 г. 66%. На втором, третьем местах – травмы и отравления, отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Достигнутое снижение смертности в младенческом возрасте в целом нивелируется повышением подростковой смертности, особенно травматической.

Выводы. Анализ детской смертности в арктических районах РС (Я) выявил следующие тенденции. С 2006 по 2018 г. отмечается отчетливое снижение младенческой смертности – с 29,8 до 4,2‰. Тем не менее, показатель младенческой смертности в ряде арктических районов Республики Саха (Якутия) существенно выше среднереспубликанского и среднего уровня по России (в 2018 г.: РС (Я) – 5,0‰, РФ – 5,1‰). Это требует разработки и внедрения трехуровневой системы оказания медицинской помощи беременным и роженицам, а также системы маршрутизации беременных и рожениц из арктических районов РС (Я).

Доля детской смертности в арктических районах РС (Я) в 2006 г. составила 6,3%, в 2018 г. – 2,3%.

Таблица 4

Динамика случаев смертности детского населения в арктических районах РС(Я) в зависимости от пола

Район		Абс. число									
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Аллаиховский	м	5	1	0	1	1	1	1	0	2	0
	ж	0	1	0	0	0	1	0	1	2	0
Анабарский	м	6	1	2	1	3	2	3	1	1	0
	ж	1	2	2	1	1	0	1	0	0	1
Булунский	м	1	7	4	1	3	3	1	3	1	0
	ж	2	1	0	2	2	3	3	0	1	0
Нижнеколымский	м	5	0	3	1	1	0	0	0	2	0
	ж	3	2	0	5	3	0	0	1	1	0
Усть-Янский	м	0	3	2	2	1	2	4	5	3	1
	ж	3	0	0	2	4	2	2	3	1	1
Всего по арктическим районам РС (Я)	м	17	12	11	6	9	8	9	9	9	1
	%	65	66	84	37	47	57	60	64	64	33
	ж	9	6	2	10	10	6	6	5	5	2
	%	35	34	16	63	53	43	40	36	36	67

Таблица 5

Динамика причин смертности детского населения в арктических районах РС(Я), абс. число

Структура патологии	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Всего умерло	26	18	13	16	19	14	15	14	14	3
Внешние причины заболеваемости и смертности	12	9	4	5	4	4	5	10	5	2
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	10	8	8	2		2				
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин				4	3	4	2	3	2	
Болезни нервной системы					4	2	2	1		
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни					1					
Новообразования									1	
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм						1				
Болезни системы кровообращения				1	1	1	2		2	
Болезни органов дыхания	1	1		2	2				2	
Болезни органов пищеварения							2			
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани					1					
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	3								1	
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках				2	2		2		1	1
Синдром внезапной смерти				2			2		1	1

С 2006 по 2015 г. отмечается снижение общего коэффициента смертности детского населения от 0 до 18 лет в арктических районах РС (Я) с 2,976 до 0,388‰. До 2014 г. данный коэффициент был выше среднереспубликанского уровня (в 2014 г. в РС (Я) – 0,845‰). В динамике отмечается общая тенденция снижения показателя смертности детей от 0 до 18 лет от внешних причин в арктических районах РС (Я). В 2015 г. выявлены единичные случаи детской смертности.

Эти особенности диктуют необходимость разработки дифференцированных региональных механизмов реализации государственной политики охраны здоровья и развития здравоохранения в регионах Крайнего Севера Российской Федерации. Необходимо рассмотреть возможность разработки медицинской подпрограммы, учитывающей арктическую модель здравоохранения и направленной в том числе на снижение детской смертности. Необходимо отметить, что данная арктическая модель здравоохранения должна включать не только разделы практического здравоохранения, но и иметь научное сопровождение и научное обоснование.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), проекта 2019-1472 Министерства науки и высшего образования РФ и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035_Арктика).

Литература

1. Междисциплинарный анализ социально детерминированных рисков здоровья детского населения / Н.Н. Шигаев, И.Л. Кром, М.В. Еругина [и др.] // Современные проблемы науки и

образования.- 2016.- № 2.http://science-education.ru/ru/article/view?id=24246 (дата обращения: 02.03.2020).

Interdisciplinary analysis of socially determined risks of children's health / N.N. Shigaev, I.L. Krom, M.V. Erugina [et al.] //Modern problems of science and education.- 2016.- №2. http://science-education.ru/ru/article/view?id=24246 (date accessed: 02.03.2020).

2. Санников А.Л. Характеристика травматизма и инвалидности от внешних причин в архангельской области и основные направления санаторно-курортной реабилитации последствий травм / А.Л. Санников, Ж.Л. Варакина, А.В. Сидоров // Современные проблемы науки и образования.- 2015. - № 4.http://science-education.ru/ru/article/view?id=20504 (дата обращения: 02.03.2020).

Sannikov A.L. Characteristics of injuries and disability from external causes in the Arkhangelsk region and the main directions of sanatorium-resort rehabilitation of the consequences of injuries / A.L. Sannikov, Zh.L. Varakina, A.V. Sidorov// Modern problems of science and education.- 2015. - №4. http://science-education.ru/ru/article/view?id=20504 (date accessed: 02.03.2020).

3. Соколовская Т.А. Здоровье детей: основные тенденции и возможные пути его сохранения / Т.А. Соколовская // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 4. http://science-education.ru/ru/article/view?id=26572 (дата обращения: 02.03.2020).

Sokolovskaya T.A. Children's health: main trends and possible ways to preserve it / T.A. Sokolovskaya // Modern problems of science and education. - 2017. - №4. http://science-education.ru/ru/article/view?id=26572 (date accessed: 02.03.2020).

4. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера (на примере региона Якутия) / М.А. Тырылгин. - Новосибирск: Наука, 2008. -303 с.

Tyrilgin M.A. Problems of health protection of the population of the Far North (on the example of the region of Yakutia) / M.A. Tyriligin // Novosibirsk: Nauka, 2008. -303 p.

5. Чичахов Д.А. Детская смертность в Республике Саха (Якутия) / Д.А. Чичахов, Л.И. Вербицая //Дальневосточный медицинский журнал.- 2010.- №4.- С. 42-43.

Chichakhov D.A. Child mortality in the Sakha (Yakutia) Republic / D.A. Chichakhov, L.I. Verbitskaya //Far East medical journal.- 2010.- №4.- P. 42-43. http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=232970

6. Causes and risk factors for infant mortality in Nunavut, Canada 1999–2011 / S.A. Collins, P. Surmala, O. Geraldine [et al.] // Pediatrics.-2012. - №12. – P.190. http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/190 7.

7. Infant mortality of Sami and settlers in Northern Sweden: the era of colonization 1750–1900 / P. Skold, P. Axelsson, L. Karlsson [et al.] // Global Health Action. - 2011. - №4. – P.8441 - DOI: 10.3402/gha. v4i0.8441 https://www.researchgate.net/publication/51760521_Inf.

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.22

УДК: 616-092.19

М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров , О.С. Груздева

ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ТЕЧЕНИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ

Проведено исследование для выявления динамики уровня коллагеназ второго подсемейства (MMP–2, MMP–9) и их ингибиторов (TIMP-1 и TIMP-2) крови у пострадавших с местной холодовой травмой (МХТ). Выявлено, что у пациентов с МХТ уровень MMP–2 и MMP–9 в сыворотке крови повышается относительно группы контроля в ранние сроки криоповреждения, а также увеличиваются показатели исследуемых маркеров прямо пропорционально объему пораженных тканей. Аналогичная динамика отмечена и при исследовании параметров ингибиторов матриксных металлопротеиназ. На основе полученных данных и анализа уравнения линейной регрессии сформирована прогностическая модель, которая позволяет с высокой точностью заподозрить уровень поражения тканей в ранние сроки местной холодовой травмы.

Ключевые слова: местная холодовая травма, дисфункция эндотелия, матриксные металлопротеиназы, ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

A study was carried out to determine the dynamics of collagenase levels of the second subfamily (MMR-2, MMR-9) and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in blood of patients with local cold injury (LCI). It was found out that in patients with LCI the level of MMR-2 and MMR-9 in serum increases with respect to the control group in the early period of cryodamage, and also the indices of the studied markers increase directly proportional to the volume of the affected tissues. The same dynamics was observed in the study of matrix metalloproteinase inhibitors parameters. On the basis of the obtained data and analysis of the linear regression equation a prognostic model was formed, which allows to suspect with high accuracy the level of tissue affection in the early terms of local cold injury.

Keywords: local cold injury, endothelium dysfunction, matrix metalloproteinases, matrix metalloproteinases inhibitors.

Актуальность местной холодовой травмы (МХТ) на территории Российской Федерации обусловлена ее географическим положением, значительным удельным весом в структуре общего травматизма, сложностями этиопатогенетической терапии, неутешительными результатами лечения [4,7,8]. Нередкая утрата трудоспособности и высокий процент инвалидизации указывают на необходимость дальнейших исследований патогенетических механизмов криоповреждения. Изучение и выявление новых маркеров локальной холодовой травмы способствует более ранней диагностике объема поражений тканей, созданию качественно новых подходов к комплексному лечению отморожений конечностей, а также успешной и максимально быстрой реабилитации пациентов [1,8].

В научных трудах последних лет отчетливо прослеживается углубление исследований отечественных, а также зарубежных авторов по особенностям патогенеза криоповреждения, ранней диагностики объема пораженных тканей, способов хирургического лечения глубоких отморожений конечностей и реабилитации больных [4,8].

Не вызывает сомнений, что в патогенезе криотравмы основополагающая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции [7-10]. Поврежденные холодом и вторичными процессами альтерации эндотелиоциты, а также привлеченные в очаг воспаления клетки инкретируют большое количество

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ: **МИХАЙЛИЧЕНКО Максим Игоревич** – к.м.н., ассистент кафедры, angelo999@yandex.ru, ORCID № 0000-0001-8660-2982, **ШАПОВАЛОВ Константин Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ,ORCID № 0000-0002-3485-5176, **МУДРОВ Виктор Андреевич** – к.м.н., доцент, ORCID № 0000-0002-5961-5400, **ГРУЗДЕВА Ольга Сергеевна** – ассистент кафедры, lolgas18@gmail.com, ORCID № 0000-0002-1738-0850.

биологически активных веществ, в том числе матриксные металлопротеиназы (ММР) и их ингибиторы (TIMP).

Исследованиями последних лет показано, что коллагеназы, а также их ингибиторы играют существенную роль в патогенезе повреждения соединительной ткани и ее фиброзе при разной патологии [2]. Коллагеназы являются Zn^{2+} и Ca^{2+} зависимыми индуцируемыми эндогенными пептидазами, участвующими в перестройке тканей, путем деструкции ее органических компонентов, а также обмена белков межуточного матрикса [2,3]. Секреция ММР происходит под влиянием цитокинов, выделяемых эндотелиоцитами, фибробластами, макрофагами, тромбоцитами [3,10].

Сравнительно недавно установлено, что ММР могут активироваться низкой pH, гипер- и гипотермией, а также процессами перекисного окисления липидов [14]. Важную роль представляют ММР второго подсемейства. К ним относятся эндопептидазы IV типа – ММР–2 и ММР–9. Данная группа матриксных металлопротеиназ ремоделирует нативный коллаген, изменяя его конформацию, что затрудняет мигрирование клеток в ткани для реализации процессов воспаления.

Тканевые ингибиторы ММР являются белками, регулирующими баланс соединительнотканного коллагена, формируя высокоаффинные комплексы с коллагеназами, тем самым нивелируя патологические процессы, провоцируемые матриксными металлопротеиназами. Основными местами экспрессии TIMP являются костная ткань и яичники [8,9,16].

Ингибиторы коллагеназ (TIMP-1 и TIMP-2) - мало известные и неизученные биомаркеры процессов альтерации, хотя в медицинской практике эти биомаркеры достаточно успешно используются при стратификации рисков возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий, артериальной гипертонии, сахарного диабета, при хронической почечной недостаточности и в осложненном акушерстве [4,9,10]. Оценка эффективности проводимой патогенетически обоснованной терапии представляется чрезвычайно актуальной и перспективной и для пациентов с местной холодовой травмой.

Следует отметить, что в настоящее время еще не регламентированы оптимальные целевые значения в крови ММР и TIMP, на которые следует равняться в ходе исследований. При этом научное обоснование определения целевых значений маркеров баланса коллагена, играющего важную роль в пролиферативных процессах, тесно связанных с течением раневого процесса, может содействовать контролю качества проводимой терапии и позволит прогнозировать течение раневого процесса при криоповреждении.

Цель исследования - установить динамику уровня коллагеназ второго подсемейства (ММР–2, ММР–9) и их ингибиторов (TIMP-1 и TIMP-2) крови пострадавших при местной холодовой травме.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин), из них с отморожениями пальцев стоп - 20 (1-я группа), с поражением до предплюсно-плесневого сочленения - 22 (2-я), с отморожениями более проксимальных отделов нижней конечности - 18 (3-я группа). В зависимости от объема пораженных тканей исследование проведено на 5-е сутки с момента травмы. Средний возраст пациентов составил 35±7 лет. Измерение уровня ММР–2, ММР–9, TIMP -1 и TIMP - 2 выполнялось на 5-е и 30-е сут с момента криотравмы у одних и тех же пациентов при помощи мультиплексного анализа сыворотки набором реагентов фирмы «Biomedical». Все пациенты с местной холодовой травмой III–IV степени находились на лечении в краевом ожоговом центре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Чита в период с 2018 по 2019 г.

Контрольную группу составили относительно здоровые люди в возрасте 30±10 лет (n=28).

Все пациенты и добровольцы дали письменное добровольное информированное согласие на включение в исследование, согласно требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.)

В группу исключения вошли пациенты с выраженной соматической патологией: воспалительными процессами различной локализации, облитерирующими заболеваниями артерий, поражениями нервов конечностей, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, алиментарным истощением и ожирением, лица зависимостью различного генеза.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Полученные данные систематизированы в виде медианы и доверительного интервала. Учитывая численность контрольной группы не более 50 чел., оценка нормальности распределения признаков осуществлена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка статистической значимости различий показателей проведена за счет сравнения критического и рассчитанного значений критерия Краскела-Уоллиса с последующим определением уровня значимости p. Для более точного описания выявленных тенденций использован критерий Манна-Уитни, позволяющий оценивать различия показателей при сравнении групп попарно с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Для оценки связи между показателями использован коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Исходя из полученного значения ρ выявлена теснота связи по шкале Чеддока и ее направление (прямая или обратная). В последующем рассчитали скоррегированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости. Прогностическая модель выстроена путем линейной регрессии.

Результаты и обсуждение. В полученных нами данных обращает на себя внимание повышение уровня ММР–2 и ММР–9 в сыворотке крови у пациентов с МХТ относительно группы контроля в ранние сроки отморожения. Уровень ММР–2 снизился до значений контрольной группы, а показатели ММР–9 оставались значительно выше нормы в поздние сроки с момента травмы. Данный факт патогенетически обосновывает большое количество осложнений у пациентов с МХТ.

В позднем реактивном периоде у пострадавших с криоповреждением уровень ММР–2 в сыворотке крови в 3,4 раза выше, чем в группе контроля (p=0,011), на 30-е сут значения ММР–2 не отличаются от показателей группы здоровых добровольцев (p=0,103) (табл. 1). Уровень ММР–9 у пострадавших с местной холодовой травмой на 5-е сут в 14,5 раза выше показателей контроля (p=0,002), на 30-е – в 12,5 раза выше (p<0,001) (табл. 1).

У пациентов с криоповреждением дистальных отделов стоп уровень ММР–2 в 2,1 раза выше относительно контроля (p<0,001), у пациентов с отморожениями более проксимальных сегментов стопы значение ММР–2 в 2,6 раза выше контрольных показателей (p<0,001). Уровень ММР–2 у пострадавших с самыми тяжелыми отморожениями в 3,5 раза выше контрольных значений (p<0,001) (табл. 2). Уровень ММР–9 у пострадавших с отморожением пальцев стоп в 4,9 раза выше показателей контроля (p<0,001), а у пациентов с более тяжелыми отморожениями – в 10 раз выше относительно группы контроля (p<0,001). У больных с отморожениями 3-й группы уровень MMP–9 увеличился в 14,5 раза относительно значений контроля (p<0,001) (табл. 2).

В позднем реактивном периоде у пациентов с криоповреждением уровень TIMP–1 в 1,7 раза выше относительно контроля (p<0,001), на 30-е сут значение TIMP–1 увеличилось в 2 раза относительно контроля (p<0,001) (табл. 1). Уровень TIMP-2 у пациентов на 5-е сут с момента криоповреждения выше показателей контроля в 2,3 раза (p<0,001), на 30-е – в 2,2 раза (p<0,001).

У пациентов с криоповреждением дистальных отделов стоп уровень TIMP–1 в крови в 2 раза выше относительно контроля (p<0,001), у пациентов с отморожениями более проксимальных сегментов стопы – в 1,8 раза выше (p<0,001). Уровень TIMP–1 у пострадавших с самыми тяжелыми отморожениями в 1,6 раза выше контрольных значений (p<0,001) (табл. 2). Уровень TIMP-2 у пострадавших с местной холодовой травмой пальцев стоп в 2,1 раза выше показателей контроля (p<0,001), у пациентов с более тяжелыми отморожениями – в 2,2 раза выше (p<0,001). У больных с отморожениями 3-й группы уровень TIMP-2 в 2,3 раза превышает значения контроля (p<0,001.

Полученные в ходе исследования данные указывают на повышение содержания матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у пострадавших с холодовой травмой. При этом значимой динамики исследуемых маркеров не происходит и в отдаленные сроки криоповреждения. Вероятно, при отморожениях реализуется значительный сбой в ремоделировании цитоскелета, репарации тканей, ангиогенеза, имеются предпосылки к нетипичному, затяжному течению репаративных процессов.

Проведенные ранее научные исследования у пациентов с деформирующим артрозом, в осложненном акушерстве, у пациентов с ИБС, направленные на выявление матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, также выявили стойкое повышение уровня исследуемых предикторов в сыворотке больных [2,5,10,11]. Ученые сделали вывод, что металлопротеиназы – одна из патогенетических причин хронизации любой патологии [5,6]. Не исключено, что предиктором неблагоприятного течения местной холодовой травмы являются именно коллагеназы. Это доказывает и большое количество неблагоприятных последствий травмы. По мнению ряда авторов, осложнения присутствуют у большинства пострадавших с местной холодовой травмой [3,4,9].

Повышенное содержание ингибиторов матриксных металлопротеиназ, вероятно, указывает на попытку со

Таблица 1

Содержание матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у пострадавших с местной холодовой травмой в разные периоды криоповреждения, ng/ml

Исследуемая группа	MMP–2	MMP–9	TIMP–1	TIMP–2
Контрольная (n = 28)	2,3 (75% ДИ 2,16 – 2,45)	32,00 (75% ДИ 28,55 – 35,37)	734,4 (75% ДИ 733,51 – 770,20)	247,2 (75% ДИ 232,19 – 257,81)
Пострадавшие с МХТ (5-е сут) (n = 30)	7,97 (75% ДИ 7,59 – 8,20) $p < 0,001$	448,86 (75% ДИ 418,33 – 466,28) $p < 0,001$	1259,2 (75% ДИ 1230,83 – 1342,35) $p < 0,001$	555,2 (75% ДИ 528,46 – 578,94) $p < 0,001$
Пострадавшие с МХТ (30-е сут) (n = 30)	4,53 (75% ДИ 4,27 – 4,92) $p < 0,001$ $p_1<0,001$	354,14 (75% ДИ 343,65 – 375,35) $p < 0,001$ $p_1< 0,001$	1481,6 (75% ДИ 1462,76 – 1646,89) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	478,4 (75% ДИ 472,65 – 555,55) $p < 0,001$ $p_1=0,024$

Примечание. Достоверность разницы показателей относительно: p –контроля, p_1 –больных с отморожениями в позднем реактивном периоде.

Таблица 2

Содержание матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у пострадавших с местной холодовой травмой в зависимости от объема пораженных тканей, ng/ml

Исследуемая группа	MMP–2	MMP–9	TIMP–1	TIMP–2
Контрольная (n = 28)	2,3 (75% ДИ 2,16 – 2,45)	32,00 (75% ДИ 28,55 – 35,37)	734,4 (75% ДИ 733,51 – 770,20)	247,2 (75% ДИ 232,19 – 257,81)
1-я (n = 20)	4,65 (75% ДИ 4,43 – 4,77) $p < 0,001$	126,50 (75% ДИ 126,99 – 147,95) $p < 0,001$	1488,0 (75% ДИ 1420,76 – 1540,74) $p < 0,001$	513,6 (75% ДИ 486,84 – 529,16) $p < 0,001$
2-я (n = 22)	6,78 (75% ДИ 6,75 – 7,14) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	314,50 (75% ДИ 315,29 – 326,41) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1292,8 (75% ДИ 1252,00 – 1352,05) $p < 0,001$ $p_1=0,159$	536,8 (75% ДИ 495,50 – 576,50) $p < 0,001$ $p_1=0,778$
3-я (n = 18)	7,97 (75% ДИ 7,59 – 8,20) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	448,86 (75% ДИ 418,33 – 466,28) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1259,2 (75% ДИ 1230,83 – 1342,35) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2=0,007$	555,2 (75% ДИ 528,46 – 578,94) $p < 0,001$ $p_1=0,013$ $p_2=0,021$

Примечание. Достоверность разницы показателей относительно: p –контроля, p_1 –1-й группы больных, p_2 –2-й группы.

стороны организма стабилизировать формирующуюся катастрофу в очаге альтерации. Нами выявлено резкое повышение TIMP–1 и TIMP–2 во всех периодах криоповреждения. Обращает на себя внимание факт отсутствия корреляции TIMP у пациентов с самыми обширными поражениями и наиболее легкой травмой, ограниченной пальцами стоп. Также необходимо указать и на то, что уровень TIMP не снижается и на 30-е сут с момента криоповреждения. Данный феномен, вероятно, связан с гибелью костной ткани, так как ингибиторы матриксных металлопротеиназ депонируются в основном в остеоцитах [2,6,11,18].

Таким образом, между значением матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и уровнем поражения дистальных сегментов нижних конечностей имеется высокая степень параллелизма (табл. 3).

Таблица 3

Фактическая степень параллелизма между значением матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов и уровнем поражения нижних конечностей

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость	Сила связи по шкале Чеддока
MMP–2	0,797	< 0,001	Высокая прямая
MMP–9	0,907	< 0,001	Высокая прямая
TIMP–1	- 0,186	0,002	Слабая обратная
TIMP–2	0,381	< 0,001	Умеренная прямая

Согласно современным научным данным, при фиброзной дезорганизации тканей показатель MMP снижается, а уровень их ингибиторов возрастает. При деградации коллагена, наоборот, содержание коллагеназ увеличивается, а ингибиторов - уменьшается [2,12]. У пострадавших с МХТ мы видим увеличение всех исследованных биомаркеров системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, даже в случае относительно легкой холодовой травмы.

Сравнительно недавно В.А. Туманский и Т.А. Христенко [6] показали, что у пациентов с онкопроцессом в поджелудочной железе уровни MMP и TIMP значительно повышены. Учитывая, что комплекс MMP и TIMP формируется по типу «ключ-замок» [5,6], авторы предположили, что повышение уровня подобных биологических «замков» служит отражением противоопухолевой реакции и клеток с попыткой ограничения очага альтерации. Не исключено, что у пациентов с МХТ реализуется подобный биологический феномен формирования клеточного микроокружения, направленный на отграничение очага поврежденных тканей путем грубого ремоделирования внеклеточного матрикса и изменения конформации клеточной мембраны.

Известно, что MMP-2 в сочетании с другими коллагеназами способствуют угнетению ангиогенеза. Это явление связывают с их способностью формировать антиангиогенные пептиды путем трансформации плазминогена в ангиостатин, который ингибирует пролиферацию и усугубляет апоптоз клеток эндотелия [6,13]. Это еще одно подтверждение вероятной биологической целесообразности повышенной экспрессии MMP у пациентов с МХТ. Угнетение микроциркуляции подтверждено нашими более ранними исследованиями у пациентов с местной холодовой травмой [3,8,9]. Установлено, что коллагеназы имеют ингибиторный эффект в отношении воспаления путем процессинга значительного количества хемокинов, в том числе и провоспалительных интерлейкинов. Вероятно, ингибирующее действие MMP-2 связано с усугубляющейся дисфункцией эндотелия и формированием большого количества неблагоприятных последовательных реакций, формируется своеобразная защитная реакция организма на нарастающее перифокальное воспаление [3].

Установлено, что уровень IL–1, IL–8, IL–12 и TNFa в крови повышен во все периоды криоповреждения [9,10]. Однако в поздние периоды отморожения уровень провоспалительных интерлейкинов снижается, но по-прежнему остается выше нормальных значений. При этом уровень MMP–9 остается высоким у пациентов и в отдаленные периоды местной холодовой травмы. Синтез этой металлопротеиназы происходит в основном в макрофагах, а также тромбоцитах, реализующих свои функции в интерстиции [6,14]. Одной из особенностей MMP–9 является хемотаксис фибробластов в межуточное пространство для реализации процессов репарации [12,16,17]. С другой стороны, MMP–9 способствует десмоплазии коллагена [11,15]. Ремоделирование коллагена в очаге поражения провоцирует дискоординацию пролиферации и, как следствие, затяжное и неблагоприятное течение раневого процесса.

На основании анализа уравнения линейной регрессии, в которое были включены исходные показатели (уровень матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов), определена значимость показателей в структуре прогностической модели (табл. 4).

Учитывая недостаточную значимость, показатель TIMP-1 удален из структуры исходной модели. В результате чего путем повторной линейной регрессии определена закономерность, выражающаяся формулой:

$K = 0{,}165 \times MMP\text{-}2 + 0{,}003 \times MMP\text{-}9 + 0{,}01 \times TIMP\text{-}2 – 2{,}5$ (единицы измерения - ng/ml). При значениях К от 1,0 до 4,4 диагностируют отморожение пальцев стоп, при К от 4,4 до 5,4 граница поражения распространялась до предплюсно-плюсневого сочленения, более 5,4 – до уровня нижней трети голени (табл.5).

Учитывая значение скорректированного коэффициента детерминации (0,760), можно считать зависимость между коэффициентом К и уровнем поражения дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме достаточно сильной.

Следовательно, анализ полученных данных позволяет установить, что по-

Таблица 4

Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты		Значимость в структуре модели
	B	Стандартная ошибка	Бета	т	
Константа	- 0,466	0,181		- 2,575	0,011
MMP–2	0,165	0,017	0,378	9,578	0,0001
MMP–9	0,003	0,0001	0,511	12,970	0,0001
TIMP–1	- 6,809	0,0001	- 0,019	- 0,643	0,520
TIMP–2	0,001	0,0001	0,136	4,170	0,0001

Таблица 5

Сводка для полученной прогностической модели

Модель	R	R^2	Скорректированный R^2	Стандартная ошибка оценки
K = 0,165 × MMP-2 + 0,003 × MMP-9 + 0,01 × TIMP-2 – 2,5	0,873	0,763	0,760	0,451

вышенная экспрессия коллагеназ и их ингибиторов отражает тяжесть, а также особенности течения холодовой травмы, обусловленной дисфункцией эндотелия и формированием фиброза в очаге повреждения и перифокально. Возможно, дисбаланс системы коллагеназ способен вызывать структурно-функциональные изменения экстрацеллюлярного матрикса и клеточных структур, способствуя их патологическому ремоделированию и фиброзу [3,7,9,10].

Выводы:

1. Установлено, что при местной холодовой травме в крови пациентов возрастает уровень матриксных металлопротеиназ. Увеличение показателя коллагеназ в сыворотке крови пострадавших прямо пропорционально тяжести травмы.

2. Выявлено, что показатели ингибиторов коллагеназ значительно увеличены во все периоды криоповреждения. Повышение уровня ингибиторов коллагеназ не зависит напрямую от тяжести криотравмы.

3. Сформированная на основе исследуемых маркеров закономерность может служить прогностическим критерием для раннего определения тяжести криоповреждения.

Литература

1. Васина Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 2. – С. 88-102.

Vasina L.V. Functional heterogeneity of the endothelium (review) / L.V. Vasina, T.D. Vlasov, N.N Petrishchev // Hypertension. – 2017. -№2. – P. 88-102.

2. Егорова Е.Н. Взаимосвязь эндотоксемии, факторов системного воспаления и компонентов системы матриксных металлопротеиназ – тканевых ингибиторов металлопротеиназ при ХСН / Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинкин М.Н., Мазур Е.С. // Сердечная недостаточность.– 2012. – №72(4). – С. 233-236.

Egorova E. N. Relationship of endotoxemia, factors of systemic inflammation and components of the matrix metalloproteinase system-tissue inhibitors of metalloproteinases in CHF / E. N. Egorova, V. V. Mazur, M. N. Kalinkin, E. S. Mazur // Heart failure. – 2012. – № 72(4). – P. 233-236.

3. Коннов Д.Ю. Закономерности изменений параметров микроциркуляции и электрофизиологических показателей сердечного ритма при критической гипотермии / Коннов Д.Ю., Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Коннов В.А. // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №4. – P. 17-24.

Konnov D. Yu. Regularities of changes in microcirculation parameters and electrophysiological parameters of heart rate in critical hypothermia / D.Yu. Konnov, A.V. Malyarchikov, K.G. Shapovalov, V. A. Konnov // Zabaikalsky medical journal. – 2017. – №4. – P. 17-24.

4. Николаев В.М. Интенсивность свободно-радикального окисления липидов в организме больных холодовой травмой / Николаев В.М., Алексеев Р.З., Федорова С.А. // Якутский медицинский журнал. — 2018. – № 2. – С 34 – 38.

Nikolaev V.M. Intensity of free radical oxidation of lipids in the body of patients with cold trauma / V.M. Nikolaev, R.Z. Alekseev, S.A. Fedorova // Yakut medical journal. – 2018. – № 2. – P. 34-38.

5. Соломахина Н.И. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) у больных ХСН / Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н. // Сердечная недостаточность. – 2010. – №61(5). – С. 281-284.

Solomakhina N. I. Prognostic value of a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with CHF / N. I. Solomakhina, Yu. N. Belenkov // Heart failure. – 2010. – №61 (5). – P. 281-284.

6. Туманский В. А. Иммуногистохимическое исследование ММП-2, ТИМП-1 при гиперпластических полипах и аденокарциноме желудка кишечного типа / Туманский В. А., Христенко Т. А. // Морфология. – 2017. – №11(3). – С. 21-28.

Tumanskiy V.A. Immunohistochemical study of MMP-2, TIMP-1 in hyperplastic polyps and intestinal-type gastric adenocarcinoma / V.A. Tumanskiy, T.A. Khrystenko // Morphologia. – 2017. – №11(3). – P. 21-28.

7. Целуйко С.С. Действие холода на организм. Криопротекторы и средства противоишемической защиты тканей / Целуйко С.С., Заболотских Т.В., Дудариков С.А., Красавина Н.П., Корнеева Л.С. // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (62). – 48-55.

Tseluyko S.S. The effect of cold on the body. Cryoprotectants and means of anti-ischemic protection of tissues / S.S. Tseluyko, T.V. Zabolotskikh, S.A. Dudnikov, N.P. Krasavina, L.S. Korneeva // Yakut medical journal. – 2018. – № 2 (62). – P. 48-55.

8. Шаповалов К.Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога / Шаповалов К.Г. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – №16(1). – С. 63- 68. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68.

Shapovalov K.G. Frostbites in the practice of an anesthesiologist and emergency physician / K.G. Shapovalov // Messenger of anesthesiology and resuscitation. – 2019. – 16(1). – P. 63 – 68. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68.

9. Шаповалов К.Г. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме / Шаповалов К.Г. Томина Е.А., Михайличенко М.И., Иванов В.А., Витковский Ю.А // Медицинская иммунология. – 2008. – Т.10.№ 1. – С 89-92.

Shapovalov K.G. The content of cytokines in the blood of patients with local cold injury / K.G. Shapovalov, E.A. Tomina, M.I. Mikhailichenko, V.A. Ivanov, Y.A. Vitkovsky // Medical immunology. – 2008. – V.10.No.1. – P. 89-92.

10. Юлдашева Д.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при развитии гиперплазии эндометрия / Юлдашева Д.Ю. // Фундаментальные исследования .– 2015. – № 1(4). – С. 845-847.

Yuldasheva D.Y. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of endometrial hyperplasia / D.Y. Yuldasheva // Fundamental study. – 2015. – №1(4). – P. 845 – 847. URL: http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37434 (дата обращения: 17.01.2020).

11. Blankenberg S. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H.J. Rupprecht, O. Poirier // Circulation. – 2003. – №107 (12). – P. 1579-1585.

19. Cauchy E.[et al.]. A New Proposal for Management of Severe Frostbite in the Austere Environment / E. Cauchy, C.B. Davis, M. Pasquier, E.F. Meyer, P.H. Hackett // Wilderness Environ Med. – 2016. – №27 (1). – P. 92-99. DOI: 10.1016.

12. Gilabert Estelle´s J. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems / Estelle´s J. Gilabert // Human Reproduction. – 2007. – № 22(8). – P 2120-2127.

13. Kingma C.F. Relation between finger cold-induced vasodilation and rewarming speed after cold exposure / C.F. Kingma, I.I. Hofman, H.M. Daanen // Europian Physiology. – 2019. –№119(1). – P. 171 – 180. DOI: 10.1007.

14. Lopez-Rivera E. Matrix metalloproteinase 13 mediates nitric oxide activation of endothelial cell migration / E. Lopez-Rivera // PNAS. — 2005. – №102 (10). – P. 3685 – 3690. DOI: 10.1093/humrep/dem149.

15. Miao M.S. Frostbite animal model preparation specification (draft) / M.S. Miao, L.L. Xiang, M. Bai, L.H. Cao // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2018. – №43 (2). – P. 410-414. DOI: 10.19540.

16. Pino M. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis / M. Pino // Reproduction. – 2009. – №138 (5). – P. 837-847.

17. Pan Y. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature / Y. Pan, D. Thapa, L. Jr. Baldissera, F. Argunhan, A.A. Aubdool, S.D. Brain // Pflugers Arch. – 2018. – № 470 (5). – P. 779-786. DOI: 10.1007.

18. Zhang H. Role of Matrix Metalloproteinases and Therapeutic Benefits of Their Inhibition in Spinal Cord Injury / H. Zhang // Neurotherapeutics. – 2011. – №8. – P. 206-220. DOI: 10.1007/s13311-011-0038-0

И.Н. Молодовская, Е.В. Типисова, В.А. Попкова,
А.Э. Елфимова, Д.С. Потуткин

ФОТОПЕРИОДИЧЕСКАЯ ВАРИАЦИЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АУТОАНТИТЕЛ У МУЖЧИН ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.23

УДК [612.44-055.1:577.175.44](470.1/.2)(045)

Результаты исследования окологодовой динамики тиреоидных гормонов и аутоантител у здоровых мужчин показали значимые внутригодовые ритмы уровней общих фракций йодтиронинов с более низкими значениями в осенне-зимний период. Годовой разброс в сыворотке антител к тиреопероксидазе показал значимое повышение уровней антител в осенне-зимний период по сравнению с весной. Уровни тиреоглобулина статистически значимо выше в весенний период по сравнению с осенним.

Ключевые слова: антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, тиреотропный гормон, тиреоглобулин, тироксин, трийодтиронин, фотопериодизм.

In this paper we presented the results of the study of an annual variation of thyroid hormones and autoantibodies in 20 healthy men. There were shown the significant intra-annual rhythms of the total iodothyronines levels with lower values in the autumn-winter period. The annual variation in serum antibodies to thyroid peroxidase showed a significant increase in antibody levels in the autumn-winter period compared to the spring one. The levels of thyroglobulin, a marker of thyroid activity, were statistically significantly higher in the spring compared to the autumn.

Keywords: thyroglobulin antibodies, thyroid peroxidase antibodies, thyroid stimulating hormone, thyroglobulin, thyroxine, triiodothyronine, photoperiodicity.

Введение. Известно о сезонных изменениях уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и йодтиронинов как у эутиреоидных индивидуумов, подверженных воздействию экстремальных условий окружающей среды арктических и субарктических регионов, так и у лиц с длительным пребыванием в Антарктике [8, 9, 16]. Большинство исследований показали увеличение ТТГ в зимний период или при длительном воздействии низких температур [8, 16]; в нескольких исследованиях наблюдалось увеличение Т3 [8], однако также наблюдалось и снижение уровней йодтиронинов [6, 16]. Ранние исследования сезонных и фотопериодических изменений тиреоидных гормонов у взрослых жителей Европейского Севера показали повышение содержания Т4 в период минимальной продолжительности светового дня, в то время как содержание Т3 достоверно выше в период максимальной продолжительности светового дня [5]. У якутских мужчин и женщин наблюдается значительное снижение свободных фракций йодтиронинов, а также увеличение ТТГ с лета до зимы, что свидетельствует о строгой взаимосвязи гормонов, вовлеченных в ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа [13]. Результаты исследования окологодовых вариаций уровней тиреоидных гормонов взрослого населения Западной Сибири выявили максимальную концентрацию ТТГ в феврале-марте у мужчин и в январе-феврале у женщин, с минимальными значениями ТТГ в сентябре-октябре и августе-сентябре у мужчин и женщин соответственно. При этом как у мужчин, так и у женщин максимальные уровни Т3 приходятся на апрель-май, а Т4 – на сентябрь-октябрь [1]. С другой стороны, лишь в единичных работах обнаружены сезонные вариации уровней свободных фракций йодтиронинов [13]. Поскольку на значения тиреоглобулина влияют небольшие изменения в объеме щитовидной железы, ряд авторов рассматривает его в качестве чувствительного индикатора активности щитовидной железы [10]. В то же время сезонная изменчивость уровней тиреоглобулина изучена слабо [8].

Антитела к тканям щитовидной железы можно обнаружить не только у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, но и у людей без выраженной дисфункции щитовидной железы [2]. Внутригодовая динамика уровней аутоантител может быть опосредована сезонными изменениями функции щитовидной железы, связанными с продолжительностью светового дня и температурой. В то же время сезонная вариация тиреоидных аутоантител в доступной литературе представлена единичными работами. Так, в работах Лютфалиевой Г.Т. показано возрастание уровней антител к тиреоглобулину в зимний период [3].

Большинству исследований не хватало надежности, так как они проводились до разработки новых и эффективных методов статистического анализа [5], или это были ретроспективные исследования [7], основанные на обширных базах данных, полученных от разных людей в разные сезоны года. Таким образом, недостаточно изученным остаётся вопрос сезонной и фотопериодичной динамики гормонов у одних и тех же представителей популяции.

Цель исследования – изучить цирканнуальную динамику концентраций ТТГ, общих и свободных фракций йодтиронинов, антител к тканям щитовидной железы у здоровых мужчин и отношения между этими показателями и климатическими переменными, такими, как продолжительность светового дня, температура окружающей среды, давление и влажность.

Материал и методы исследования. В аналитическом проспективном неконтролируемом исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 20 эутиреоидных мужчин (средний возраст 33,8±1,1 года), постоянно проживающих в г. Архангельске (64°32' с.ш.).

ФГБУН ФИЦКИА РАН: **МОЛОДОВСКАЯ Ирина Николаевна** – к.б.н., н.с., pushistiy-86@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3097-9427, **ТИПИСОВА Елена Васильевна** – д.б.н., гл.н.с., tipisova@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-2097-3806, **ПОПКОВА Виктория Анатольевна** – к.б.н., с.н.с., victoria-popcova@yandex.ru, ORCID: 000-0002-0818-7274, **ЕЛФИМОВА Александра Эдуардовна** – к.б.н., с.н.с., a.elfimova86@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2519-1600, **ПОТУТКИН Дмитрий Сергеевич** – м.н.с., d.potutkin@narfu.ru, ORCID: 0000-0002-9738-7517.

Обследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Критериями включения в исследование являлись: возраст от 25 до 44 лет, прохождение регулярного (не реже одного раза в год) профилактического осмотра или диспансеризации, отсутствие кардиоваскулярных жалоб и системных заболеваний, эндокринной патологии. Кровь для исследования забирали натощак в утренние часы. Обследование одних и тех же мужчин проводилось ежеквартально в период с марта по декабрь. В сыворотке крови методом иммуноферментного in vitro анализа на автоматическом планшетном анализаторе ELISYS Uno («Human GmbH», Германия) с использованием тест-систем ООО «Компания Алкор-Био» (Россия) определяли концентрацию ТТГ, общего трийодтиронина – Т3, общего тироксина – Т4, свободного трийодтиронина – св.Т3, свободного тироксина – св.Т4, тиреоглобулина, антител к тиреопероксидазе – АнтиТПО, антител к тиреоглобулину – АнтиТГ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 10. Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. В соответствии с полученными результатами использовали непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Вилкоксона для оценки достоверности различий между двумя связанными выборками. Для изучения связей между количественными показателями применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования. В настоящем исследовании была отмечена годовая динамика общих фракций йодтиронинов (Т3 и Т4), в то же время отсутствуют значимые сезонные ритмы уровней свободных фракций йодтиронинов, что также было показано в исследованиях D. Santi с соавторами [15] (таблица). Минимальные уровни Т3 отмечены осенью и зимой, а максимальные в весенне-летний период, при этом для обследованной группы мужчин весной и летом характерно тяготение значений Т3 к нижней границе нормы, а осенью и зимой медиана концентраций Т3 находится ниже нижнего лимита нормы. Доля лиц с пониженными значениями Т3 в крови осенью и зимой статистически значимо ниже, чем летом, и составляет 65% против 35% (p=0,03). Значения Т4 статистически значимо понижаются в зимний период по сравнению с остальными периодами года.

Уровни сывороточного ТТГ были самыми высокими зимой и самыми низкими осенью, однако не было обнаружено статистически значимых различий между четырьмя периодами года. Поскольку в настоящий момент многие авторы в качестве верхнего контрольного предела уровня ТТГ принимают значение 2,5 мкМЕ/л в связи с тем, что более высокие его значения могут быть сопряжены с нарушениями функции щитовидной железы в будущем, в настоящем исследовании была определена распространенность его повышенных значений [12]. Так, доля лиц с уровнями ТТГ более 2,5 мкМЕ/л статистически значимо выше в зимний период по сравнению с осенним и соответствует 60% против 25% (p=0,01). Кроме того было установлено, что годовому максимуму сывороточного уровня ТТГ (зима) соответствует годовой минимум Т4, свидетельствуя о том, что годовой разброс Т4 частично определяет уровень ТТГ.

Анализ годового разброса уровней аутоантител к тканям щитовидной железы в настоящем исследовании выявил статистически значимо более низкие уровни АнтиТПО весной по сравнению с осенне-зимним периодом с максимумом в декабре, при этом отсутствовала сезонная динамика уровней АнтиТГ. В исследуемой группе мужчин отсутствовали лица с положительными антителами, концентрации которых превышают пределы физиологических границ, а медианные значения уровней аутоантител настолько низки, что не превышают одной единицы измерения, и их разброс в пределах одного сезона года так же незначителен, что может указывать на низкую аутосенсибилизацию у обследованной группы здоровых мужчин и на их способность сохранять баланс и здоровье на Севере.

Анализ корреляционных взаимосвязей, проведённый на всей базе данных без разделения на фотопериоды, показал, что только уровень Т4 в сыворотке крови значимо коррелирует с климатическими факторами, то есть с продолжительностью светового дня, выраженной в минутах (r= 0,31; p= 0,005), и с атмосферным давлением (r= -0,32; p= 0,004).

Обсуждение результатов. Изучение вариабельности гормонов мужчин Европейского Севера позволяет предположить, что периоды увеличения продолжительности светового дня и максимальной продолжительности светового дня (весенне-летний период) характеризуются повышением уровня гормонов, активирующих обменные процессы (Т3 и Т4). Отсутствие сезонной динамики свободных фракций йодтиронинов может свидетельствовать о сохранении в течение всего года достаточного сывороточного уровня биологически активных фракций гормонов щитовидной железы, необходимых для адаптации к меняющимся условиям среды, в то время как функциональная активность

Количественные данные показателей крови у мужчин г. Архангельска в зависимости от фотопериода года (результаты представлены в виде медианы и 10/90 процентилей)

Показатель	Март	Июнь	Сентябрь	Декабрь	p-уровень
ТТГ 0,23-3,4 мМЕ/л	2,43 (1,12; 3,81)	2,17 (1,22; 4,24)	1,81 (0,95; 4,69)	2,64 (1,14; 4,16)	p>0,05
$Т_3$ 1,0-2,8 нмоль/л	1,04 (0,86; 1,37)	1,09 (0,82; 1,38)	0,92 (0,73; 1,21)	0,94 (0,75; 2,26)	p_{1-3}=0,004 p_{2-3}=0,004 p_{2-4}=0,003
$Т_4$ 53-158 нмоль/л	111,91 (95,96; 134,31)	113,45 (101,41; 126,49)	111,07 (87,22; 128,79)	99,03 (90,59; 117,13)	p_{1-4}=0,002 p_{2-4}=0,0002 p_{3-4}=0,014
св. $Т_3$ 2,5-7,5 пмоль/л	5,09 (4,16; 5,59)	5,21 (4,69; 6,68)	5,35 (4,39; 5,85)	5,23 (4,30; 6,07)	p>0,05
св. $Т_4$ 10,0-23,2 пмоль/л	12,55 (11,20; 14,90)	13,05 (11,70; 14,90)	12,90 (10,30; 15,20)	12,90 (11,70; 15,10)	p>0,05
Тиреоглобулин 2-50 нг/мл	28,5 (10,58; 54,2)	22,75 (8,55; 52,2)	20,64 (7,91; 49,45)	21,16 (9,69; 62,2)	p_{1-3}=0,036
АнтиТГ <65 Ед/мл	0,0 (0,0; 0,58)	0,0 (0,0; 0,29)	0,0 (0,0; 0,87)	0,0 (0,0; 0,58)	p>0,05
АнтиТПО <30 Ед/мл	0,08 (0,0; 2,59)	0,24 (0,0; 5,99)	0,49 (0,08; 8,25)	0,65 (0,0; 6,39)	p_{1-3}=0,0005 p_{1-4}=0,008

самой щитовидной железы снижается в период минимальной продолжительности светового дня, на что указывают значимо более низкие уровни Т4 в зимний период. Более высокие уровни ТТГ в зимний период по сравнению с другими периодами соответствуют данным аналогичного проспективного исследования здоровых мужчин Финляндии [16]. Повышенные уровни ТТГ в зимнее время могут быть связаны со снижением уровней йодтиронинов в гипофизе или со снижением высвобождения соматостатина или дофамина из гипоталамуса. Представленные в настоящем исследовании данные о снижении уровней общих йодтиронинов в зимний период и также данные исследования субъектов, зимующих на антарктических базах, показавших снижение общего Т3 и Т4 в сыворотке крови, а также повышение уровня ТТГ, подтверждают этот вывод [14].

Сезонная динамика тиреоидных гормонов может быть вызвана не изменением клиренса гормонов клетками щитовидной железы, а изменением синтетической активности самой щитовидной железы, независимым маркёром которой может выступать тиреоглобулин [8]. Так, в нашем исследовании минимальные значения тиреоглобулина в осенне-зимний период соответствуют таковым и для Т3 и Т4, а максимальные уровни тиреоглобулина в весенний период соответствуют таковым для ТТГ. Таким образом, справедливо предположить, что в нашем исследовании было продемонстрировано снижение собственной синтетической активности щитовидной железы в осенне-зимний период с последующим ТТГ-опосредованным компенсаторным повышением уровней общих фракций йодтиронинов в весенний период.

Согласно представлениям Лютфалиевой Г.Т. и Чуркиной Т.С. [3], годовая динамика аутоантител связана с изменением природно-климатических факторов, в связи с чем интерес представляло изучение внутригодовой флуктуации уровней аутоантител у одних и тех же людей, проживающих в одинаковых климатических условиях. Хотя в изучаемой выборке здоровых мужчин отсутствовали представители с положительными антителами, динамика абсолютных значений показала значимые внутригодовые изменения АнтиТПО. Сезонные флуктуации АнтиТПО с максимальными значениями в декабре соответствуют представлениям Nelson R.J. и Demas G.E. о том, что многие типы иммунных реакций обычно усиливаются в период минимальной продолжительности светового дня [11].

Продолжительность светового дня и давление воздуха оказались, согласно данным корреляционного анализа, ведущими факторами, влияющими на годовую динамику тироксина, в то же время не было показано корреляционных взаимосвязей изучаемых гормонов и антител с температурой и влажностью воздуха. Поскольку сезонная вариация общих фракций йодтиронинов, тиреоглобулина и антител к тиреопероксидазе характеризуется незначительной величиной амплитуды круглогодичного ритма, можно предположить, что здоровые молодые мужчины в возрасте от 25 до 44 лет, постоянно проживающие в условиях Европейского Севера, успешно адаптированы и испытывают незначительное влияние факторов окружающей среды. Открытым остаётся вопрос сезонной динамики показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у мужчин старше 45 лет и у представителей женской популяции Европейского Севера.

Заключение. Основные результаты этого исследования заключаются в том, что концентрации Т3 и Т4 в сыворотке крови здоровых молодых мужчин подвержены сезонным колебаниям, с более высокими уровнями в весенне-летний период по сравнению с осенне-зимним, тогда как уровни свободных фракций йодтиронинов и ТТГ не зависят от сезона года. В проведённом исследовании наблюдается значимое снижение уровней тиреоглобулина с весны до осени. Сезонная динамика отмечена также в отношении уровней АнтиТПО.

Результаты корреляционного анализа показали, что только различия в уровнях Т4 могут быть объяснены климатическими показателями, такими как давление воздуха и продолжительность светового дня.

Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР ФГБУН ФИЦКИА РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А19-119120990060-0).

Литература

1. Барабаш Л.В. К вопросу совершенствования диагностических критериев с учетом цирканнуальных ритмов адаптивных систем организма в условиях Западной Сибири / Л.В. Барабаш, Е.Ф. Левицкий, С.В. Кремено // Бюл. сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 10-17.

Barabash L.V. To the question of diagnostic criteria perfection in view circannual variation of organism functioning adaptive systems in conditions of Western Siberia / L.V. Barabash, Ye.F. Levitsky, S.V. Kremeno // Bulletin of Siberian Medicine. – 2015. – V. 14. – № 3. – P. 10-17.

2. Горенко И.Н. Уровни антител к тканям щитовидной железы у эутиреоидных мужчин и женщин, жителей Арктической зоны Российской Федерации / И.Н. Горенко // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2019. – Т. 64 (9). – С. 541-545. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-541-545.

Gorenko I.N. Thyroid antibodies levels in euthyroid men and women - residents of the Arctic Zone of the Russian Federation / I.N. Gorenko // Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. – 2019. – V. 64 (9). – P. 541-545. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-541-545.

3. Лютфалиева Г.Т. Роль аутоантител в адаптивных механизмах регуляции функциональной Активности тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза у жителей севера / Г.Т. Лютфалиева, Т.С. Чуркина // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 33-36.

Lutfalieva G.T. Autoantibodies' role in adaptive mechanisms of regulation of functional activity of thyroid hormone and thyrotropin hormone of hypophisis in northern inhabitants / G.T. Lutfalieva, T.S. Churkina // Human Ecology. – 2010. – № 10. – P. 33-36.

4. Прохорова Э.М. Биологические ритмы и здоровье / Э.М. Прохорова // Сервис Plus. – 2010. – №3. – С. 20-26.

Prokhorova E.M. Biological rhythms and health / E.M. Prokhorova// Service PLUS. – 2010. – № 3. – P. 20-26.

5. Раменская Е.Б. Влияние сезонности и фотопериодизма на гормональный профиль жителей Севера / Е.Б. Раменская // Адаптация и резистентность организма на Севере (физиолого-биохимич. механизмы). – Сыктывкар, 1990. – С. 35-41.

Ramenskaya E.B. The influence of seasonality and photoperiodism on the hormonal profile of the inhabitants of the North / E.B. Ramenskaya // Adaptation and body resistance in the North (physiological and biochemical mechanisms). – Syktyvkar, 1990. – P. 35-41.

6. Circannual pattern of hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) function and mood during extended antarctic residence / L.A. Palinkas, H.L. Reed, K.R. Reedy [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2001. – V. 26. – № 4. – P. 421-431. DOI: 10.1016/s0306-4530(00)00064-0.

7. Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status / T.H. Kim, K.W. Kim, H.Y. Ahn [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – V. 98. – № 8. – P. 3420-3429. DOI: 10.1210/jc.2013-1607.

8. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: effect of thyroxine supplement in the polar 3, 5, 3-triiodothyronine syndrome / N.V. Do, L. Mino, G.R. Merriam [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – V. 89. – № 4. – P. 1529-1533. DOI: 10.1210/jc.2003-031747.

9. Environmental influences on hypothalamic-pituitary-thyroid function and behavior in Antarctica / L.A. Palinkas, K.R. Reedy, M. Shepanek [et al.] // Physiol Behav. – 2007. – V. 92. – № 5. – P. 790-799. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.06.008.

10. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? / R.J.

Robbins, J.T. Chon, M. Fleisher [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – V. 87. – P. 3242-3247. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8702.

11. Nelson R.J. Seasonal changes in immune function / R.J. Nelson, G.E. Demas // Q Rev Biol. – 1996. – V. 71(4). – P. 511-548. DOI: 10.1086/419555.

12. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid / J. Kratzsch, G.M. Fiedler, A. Leichtle [et al.] // Clin Chem. – 2005. – V. 51. – № 8. P. – 1480-1486. DOI: 10.1373/clinchem.2004.047399.

13. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / S.B. Levy, W.R. Leonard, L.A. Tarskaia [et al.] // Am J Hum Biol. – 2013. – V. 25. – P. 814–820. DOI: 10.1002/ajhb.22457.

14. Seasonal variation in hormonal concentrations in Australian Antarctic personnel / R. Vining, R. McGinley, L. Holliday [et al.] // Endocrine Society of Australia Proceedings. – 1983. – V. 26. – P. 79.

15. Semi-annual seasonal pattern of serum thyrotropin in adults / D. Santi, G. Spaggiari, G. Brigante [et al.] // Sci Rep. – 2019. – V. 9(1). – P. 10786. DOI: 10.1038/s41598-019-47349-4

16. The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions / J. Hassi, K. Sikkilä, A. Ruokonen [et al.] // J Endocrinol. – 2001. – V. 169. – № 1. – P. 195-203. DOI: 10.1677/joe.0.1690195.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Н.А. Данилов, Т.Е. Бурцева, Я.А. Мунхалова, М.П. Слободчикова

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.24

УДК 612.015.38 ББК 54.15

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В статье представлен обзор литературы по проблеме метаболического синдрома у детей и подростков. Пандемия ожирения, которая сегодня наблюдается во всем мире, представляет все большую социально значимую проблему, поскольку влечет за собой эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний, которые занимают ведущее место среди причин смертности и утраты трудоспособности.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, дети, подростки.

The article presents a review of the literature on the problem of metabolic syndrome in children and adolescents. The obesity pandemic, which is now observed all over the world, is an increasingly important social problem, as it leads to an epidemic of cardiovascular diseases, which are the leading causes of death and disability.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, children, adolescents.

Якутия относится к регионам с экстремальными условиями проживания, что обусловливает повышенную потребность в энергии, поступающей с пищей, питательных веществах и высокий их расход для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Если ранее для региона был характерен традиционный белково-липидный профиль питания, то в последние десятилетия происходит его смещение в сторону углеводно-белкового [2,7], также одновременно с этим наблюдается устойчивая тенденция к снижению двигательной активности среди подрастающего поколения якутян. Совмещенное воздействие этих факторов приводит к росту заболеваемости ожирением и, как следствие, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Наибольшее беспокойство вызывает опасная тенденция к увеличению смертности от ССЗ среди детей и лиц молодого возраста, отмеченная в последние десятилетия [4]. По данным эндокринологического научного центра Минздрава (2017) ожирением страдают 13–15 % детей в России, на долю школьников приходится 5–8 %. Это число превосходит в 2 раза число детей с ожирением во Франции, в 1,5 раза больше, чем в Англии и приближается к числу детей с ожирением в США (17 %) [9]. Скорость, с которой растет заболеваемость, количество больных детей удваивается каждые 30 лет и это позволяет говорить об угрозе национальной безопасности [5].

Частота метаболического синдрома (МС) среди детей и подростков с ожирением по всему миру составляет 30-50% [1]. Первое описание метаболического синдрома было дано в 1923 г. шведским врачом E. Kylin, которым данному синдрому было дано название «синдром гипертонии-гипергликемии-гиперурикемии» [5]. Впервые концепция метаболического синдрома была разработана в 1988 г. Джеральдом Ривэном [11], который определял его как комплекс таких метаболических и клинических нарушений, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа [12]. Впервые же четкие диагностические критерии метаболического синдрома у подростков от 16 лет были разработаны в 2007 г. Международной федерацией диабета на основе аналогичных у взрослых [1]:

– уровень триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л;

– уровень липопротеидов высокой плотности <1,03 ммоль/л;

– повышение артериального давления ≥ 130/85 мм рт. ст.;

– повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак ≥ 5,6 ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена.

Однако у представителей различных медицинских организаций возникли разногласия в понимании клинической и диагностической значимости каждого компонента, включенного в критерии постановки диагноза, и в 2009 г. международными научно-медицинскими ассоциациями: Международная диабетическая ассоциация (International Diabetes Federation – IDF), Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI), Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association – AHA), Всемирная кардиологическая ассоциация (World Heart Federation – WHF), Международное общество атеросклероза (International Atherosclerosis

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ДАНИЛОВ Николай Андреевич** – аспирант, danilov.na.94@mail.ru, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф., в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru, **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, tokmacheva@mail.ru, **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** –преподаватель СПбГПМУ.

Society – IAS), а также Международная ассоциация по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity – IASO), были совместно разработаны унифицированные критерии диагностики метаболического синдрома для детей и подростков (таблица), которые используются по настоящее время во всем мире [4].

Ожирение – это не просто эстетическая проблема, а тяжелое заболевание, которое разрушает физическое, социальное и психологическое благополучие детей [8], а также серьезный фактор риска развития таких опасных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования.

Несмотря на широкую распространённость этого заболевания, единой его классификации не разработано. Наиболее подходящей для использования в педиатрической практике является представленная ниже классификация, основанная на классификациях, предлагаемых М.И. Балаболкиным с соавт., Г.А. Мельниченко с соавт., В.А. Петерковой с соавт. [1]:

первичное ожирение:

– экзогенно-конституциональное или алиментарно-конституциональное,

– моногенные формы (мутация гена лептина, рецептора лептина, гена POMC, гена конвертазы-1, гена PPARγ2 и пр.);

вторичное ожирение:

– генетическое (в составе синдромов Прадера–Вилли, Лоуренса–Муна–Бидля, Когена, Олбрайта и пр.),

– церебральное (опухоли и травмы ЦНС, инфекционные заболевания, психические расстройства и пр.),

– эндокринное (гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, заболевания надпочечников и пр.),

– ятрогенное (на фоне приема ряда лекарственных средств).

По характеру отложения жира:

– абдоминальный (андроидный) тип (жир откладывается преимущественно в области живота и верхней половины туловища);

– гиноидный тип (отложение жира в области бедер и ягодиц);

– равномерный.

Именно абдоминальному, а точнее, висцеральному ожирению придается большее значение в развитии МС. Установлено, что висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью [1].

Метаболический синдром, а вернее, связанная с ним инсулинорезистентность (ИР), приводит к перегрузке и дальнейшему истощению островкового аппарата поджелудочной железы, вследствие которого развиваются нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа [1]. Длительная гипергликемия или же глюкозотоксичность способствует снижению чувствительности бета-клеток, что проявляется в виде нарушения их активности. Происходит выпадение ранней фазы стимулированной секреции инсулина и нарушается его импульсная секреция. При развившейся ИР 1-я (быстрая) фаза секреции инсулина, при которой опорожняются везикулы с накопившимся инсулином, отсутствует, а 2-я фаза базальной секреции осуществляется в монотонном режиме. Таким образом, развивается ситуация, при которой, несмотря на избыточную секрецию инсулина, нормализации уровня глюкозы крови не происходит. Образуется порочный круг: гипергликемия – гиперинсулинемия – инсулинорезистентность – гипергликемия – гиперинсулинемия. В результате развивается нарушение толерантности к глюкозе и как итог, сахарный диабет 2-го типа.

Артериальная гипертензия (АГ) при метаболическом синдроме также напрямую связана с основным патогенетическим пусковым механизмом – компенсаторной гиперинсулинемией, которая развивается на фоне инсулинорезистентности [10]. Исследования показали, что дети с МС имеют достоверно повышенный уровень средненочного систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), индекс времени гипертензии ночью, более низкие величины снижения ночного САД и ДАД [6]. Кроме того, в последнее время обсуждают механизмы патогенеза АГ при МС, связанные с гиперлептинемией: при длительно сохраняющихся дислипидемиях развиваются атеросклеротические изменения почечных сосудов, что также может приводить к развитию реноваскулярной АГ [16].

Необходимо подчеркнуть тот факт, что в патологический процесс при МС вовлекаются не только сердце, но и сосуды всех видов и уровней, т.е. речь идет о кардиоваскулярной патологии. Таким образом, кардиоваскулярный

Критерии диагностики метаболического синдрома (2009)

<table>
<tr><th>Возраст, лет</th><th>Ожирение</th><th>Триглицериды</th><th>ЛПВП</th><th>АД</th><th>Глюкоза (ммоль/л)</th></tr>
<tr><td>6-10</td><td>≥90 перцентилей</td><td colspan="4">МС не может быть диагностирован, но указанные исследования должны быть произведены в случае наличия в семейном анамнезе МС, СД 2, дислипидемии, кардиоваскулярной патологии, АГ</td></tr>
<tr><td colspan="6">Метаболический синдром</td></tr>
<tr><td>10-16</td><td>≥90 перцентилей</td><td>≥1,7 ммоль/л
(≥150 мг/дл)</td><td>≤1,03 ммоль/л
(≤40 мг/дл)</td><td>САД≥130 мм рт.ст.
или ДАД ≥85 мм рт.ст.</td><td>≥5,6 ммоль/л (≥100 мг/дл) или диагностированный СД 2

При концентрации ≥5,6 ммоль/л рекомендуется проведение ОТТГ</td></tr>
<tr><td colspan="6">МС (используются критерии IDF для взрослых)</td></tr>
<tr><td>≥16</td><td>Центральное ожирение:
обхват талии ≥94 см у мужчин ≥80 см у женщин европеоидной расы (с этническими особенностями для других групп)</td><td>≥1,7 ммоль/л
(≥150 мг/дл)</td><td>Для мужчин ≤1,03 ммоль/л
(≤40 мг/дл)
Для женщин ≤1,29 ммоль/л
(≤50 мг/дл) или специфическая терапия таких нарушений в анамнезе</td><td>САД≥130 мм рт.ст.
или ДАД ≥85 мм рт.ст.
или терапия ранее диагностированной АГ</td><td>≥5,6 ммоль/л (≥100мг/дл) или диагностированный СД 2

При концентрации≥5,6 ммоль/л рекомендуется проведение ОТТГ</td></tr>
</table>

синдром, наряду с АГ, представлен синдромом вегетативной дисфункции (проявляющимся в том числе нарушением вариабельности сердечного ритма), эндотелиальной дисфункцией и систолодиастолической дисфункцией миокарда. При этом степень выраженности описанных выше нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с МС может варьировать индивидуально и зависит от степени выраженности инсулинорезистентности.

Под дислипидемией понимаются снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже минимальных нормальных значений и гипертриглицеридемия выше >1,7 ммоль/л. Дислипидемия – это один из важнейших критериев постановки диагноза метаболический синдром. Развитие дислипидемии напрямую связано с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью. Также отмечена положительная корреляция между дислипидемией, неалкогольной жировой болезнью печени и развитием атеросклероза [16].

Доказано, что инсулинорезистентность способствует дальнейшему усугублению гипертриглицеридемии. В условиях гипергликемии и гиперинсулинемии нарушается синтез липопротеидов: печень начинает вырабатывать большое количество триглицеридов из глюкозы. Кроме того, по данным Богалузского исследования, инсулинорезистентность тесно ассоциируется с повышением чувствительности рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) к холестерину. Огромный вклад в развитие атеросклероза вносит неизбежное при гипергликемии гликирование белков. Гликированные липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП дольше циркулируют в крови, так как не распознаются рецепторами и имеют больший период полураспада. Гликированные ЛПВП, напротив, быстрее метаболизируются, а коллаген, подвергнутый гликозированию, лучше связывается с ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП [1,3].

Первой и наиболее принятой гипотезой для описания патофизиологии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является теория «двух попаданий», разработанная в 2002 г. [3], согласно которой повреждение печени развивается через два основных компонента. В «первое попадание» входят ожирение, диета с высоким содержанием жиров и инсулинорезистентность, которые, по-видимому, ответственны за отложение триглицеридов в гепатоцитах, что является необходимым условием для повреждения гепатоцитов. При «втором попадании» происходит окислительный стресс. Воспалительные цитокины, адипокины, дисфункция митохондрий и стресс эндоплазматического ретикулума запускают прогрессирование состояния до неалкогольного стеатогепатита.

В течение последних нескольких лет эта традиционная модель была модифицирована гипотезой «множественных параллельных попаданий», согласно которой НАЖБП определяется как эпифеномен нескольких метаболических механизмов, включающий генетические и экологические факторы, а также межорганные перекрестные связи между печенью, жировой тканью, поджелудочной железой и кишечником [13].

Для возникновения НАЖБП требуется накопление липидов в виде свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов. Дислипидемия является одной из основных составляющих метаболического синдрома по критериям IDF (Международной диабетической ассоциации), сформулированным в 2007 г. Она признана основным фактором, который способен провоцировать развитие НАЖБП.

Диагностика метаболического синдрома складывается из нескольких этапов:

1-й этап – первичное посещение врача, включающее в себя сбор анамнеза настоящего заболевания, семейного анамнеза – генетическая предрасположенность к ожирению, СД2, заболеваниям сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, социального анамнеза – пищевые привычки, социально-экономическое состояние семьи, физическая активность; физикальный осмотр – антропометрия (измерение роста, массы тела, ИМТ, измерение окружности талии, окружности бедер), измерение артериального давления [1].

2-й этап – лабораторная и инструментальная диагностика – биохимические исследования крови: определение уровней глюкозы, АЛаТ, АСаТ в крови, липидограмма; гормональные исследования - гормоны щитовидной железы, гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и гонад (адренокортикотропный и соматотропный гормоны, ЛГ, ФСГ, кортизол, альдостерон, ренин, тестостерон и пр.); инструментальные исследования – ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, СМАД, УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ; по показаниям – эндоскопическое исследование органов ЖКТ, КТ/МРТ головного мозга, брюшной полости; консультации смежных специалистов [1].

Лечение метаболического синдрома должно быть комплексным и включать в себя не только мероприятия по коррекции отдельных его компонентов, но и поведенческую терапию.

В первую очередь это изменение образа жизни через изменение питания и увеличение физической активности. Американская академия педиатрии рекомендует, по меньшей мере, 60 мин умеренной физической активности ежедневно для детей старше 5 лет [14]. Физическая активность увеличивает метаболизм печеночного митохондриального субстрата, уменьшает доступность субстрата для липогенеза и снижает резистентность к инсулину и вызывает митохондриальный биогенез в печени и мышцах. Существуют убедительные доказательства того, что физические упражнения способствуют снижению уровня инсулина натощак и снижению резистентности к инсулину у детей и подростков. Это полезно для улучшения липидного профиля за счет увеличения концентрации ЛПВП и снижения концентрации как ЛПНП, так и триглицеридов [14]. Кроме того, физическая активность улучшает функцию эндотелия с последующим уменьшением систолического и диастолического артериального давления, независимо от вида тренировки (аэробная или силовая).

Второй важной составляющей лечения метаболического синдрома является изменение питания или же диетологическое вмешательство. Основной целью диетологического вмешательства является снижение калоража рациона, вторая цель изменения питания – это достижение макронутриентного баланса за счет снижения потребления углеводов и приведения потребления белков и жиров к физиологической норме по формуле 1:1:4 (Б/Ж/У). Также необходимо придерживаться принципов дробного питания для поддержания скорости обмена веществ. Естественно, диетологическому вмешательству должна быть подвергнута вся семья пациента и во избежание у него развития чувства того, что его подвергают дискриминации из-за его заболевания, и для улучшения состояния здоровья всей семьи. Если ребенок подвержен психогенному перееданию, то следует с ним проводить психотерапевтическую работу вместе со специалистом соответствующего профиля.

Фармакологическая терапия ожирения у детей ограничена вследствие большой опасности анорексигенных препаратов, и их использование запрещено в большинстве стран мира. Единственным разрешенным к применению на территории Российской Федерации в педиатрической практике препаратом для лечения ожирения является орлистат. Но его применение ограничено минимальным возрастом пациента в 12 лет, и использование его считается обоснованным, если в течение года не удалось достигнуть снижения веса с помощью изменения образа жизни.

Эффективность хирургического лечения ожирения у детей является предметом дискуссии. С одной стороны, операция позволяет одномоментно серьезно снизить вес пациента, с другой - жесткие требования к показаниям к хирургическому вмешательству [15], высокая стоимость [11], отсутствие убедительных данных о безопасности бариатрических операций в долгосрочной перспективе и повышенный риск развития различных осложнений ограничивают применение этого метода лечения у детей [16].

Лечение артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом заключается в достижении и поддержании целевого уровня артериального давления ≤130/80 мм рт.ст. у подростков старше 13 лет [14]. Подходом первой линии является модификация образа жизни, рекомендации по которой были описаны в предыдущих абзацах данного раздела статьи. Если изменение образа жизни не дало необходимого снижения АД, то назначается фармакотерапия. Препаратом первого выбора является ингибитор АПФ – эналаприл, который назначается в минимальной дозировке. После назначения гипотензивного препарата пациент каждые 4-6 нед. посещает врача для контроля терапии и титрации дозы при необходимости [14]. В случае неэффективности монотерапии назначается комбинированная гипотензивная терапия и продолжается изменение образа жизни.

Лечение вызванного метаболическим синдромом сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе проводится в соответствии с существующими протоколами лечения данных заболеваний.

Заключение. Метаболический синдром является сложной, комплексной проблемой здравоохранения в целом. Многокомпонентность, многофакторность, а также сложность и высокая затратность диагностики этого заболевания требуют мультидисциплинарного подхода в его профилактике и лечении. Указанная в этой статье информация только подтверждает данный тезис, поскольку распространенность метаболического синдрома прямо коррелирует с таковой у ожирения, особенно в последние десятилетия. Необходимо дальнейшее проведение исследований и совместная работа различных медицинских специалистов с целью выявления ранних симптомов или предикторов данного состояния с целью профилактики в долгосрочной перспективе таких тяжелых и инвалидизирующих заболеваний как гипертоническая болезнь или сахарный диабет во взрослом возрасте.

Немаловажными являются этногеографические данные каждого региона, где проводятся исследования метаболического синдрома, поскольку генетические особенности проживающего населения, традиции питания и его качество, климат, физическая активность и характер труда являются важными факторами, которые необходимо учитывать в дальнейшей работе по изучению данного симптомокомплекса.

Литература

1. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей: учебное пособие / Т.А. Бокова. – М., 2013. - 32 с.

Bokova T.A. Metabolic syndrome in children: tutorial / T.A. Bokova. – 2013. - 32 p.

2. Борисова И.З. Актуальные вопросы культуры питания населения Якутии: современное состояние, проблемы и перспективы развития / И.З. Борисова, У. М. Лебедева, К.М. Степанов // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. - 2017. - №4. – С. 55–58.

Borisova I.Z. Food culture in Yakutia: current state, problems and prospects of development / I.Z. Borisova, U.M. Lebedeva, K.M. Stepanov// Vestnik of North-Eastern Federal University. – 2017. - №4. – P. 55 – 58.

3. Захарова И.Н. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени у детей / И.Н. Захарова, Л.А. Звенигородская, С.В. Яблочкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - №11. – С. 44 – 48.

Zakharova I.N. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children / I.N. Zakharova, L.A. Zvenigorodskaya, S.V. Yablochkova // Experimental and clinical gastroenterology. – 2011. - №11. – P. 44 – 48.

4. Захарова И.Н. Метаболический синдром у детей и подростков. Определение. Критерии диагностики / И. Н. Захарова, С.И. Малявская, Т. М. Творогова // Медицинский совет. - 2016. - №16. – С. 103–109. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-103-109

Zakharova I.N. Metabolic syndrome in children and adolescents. Definition. Diagnostic criteria / I.N. Zakharova, S.I. Malyavskaya, T.M. Tvorogova// Medical Council. – 2016. №6. – P. 103 – 109. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-103-109

5. Кедринская А.Г. Поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением / А.Г. Кедринская, Г.И. Образцова, И.И. Нагорная // Артериальная гипертензия. - 2015. - №21(1). С. 6–15.

Kedrinskaya A.G. Cardiovascular lesions in children with obesity / A.G. Kedrinskaya, G.I. Obraztsova, I.I. Nagornaya //Arterial Hypertension. – 2015. - №21 (1): P. 6–15.

6. Лебедькова С.Е. Артериальная гипертензия у детей с метаболическим синдромом / С.Е. Лебедькова, А.Н. Рощупкин // Оренбургский медицинский вестник. – 2013. - №1. – С. 64–67.

Lebedkova S.E. Arterial hypertension in children with metabolic syndrome / S.E. Lebedkova, A. N. Roshchupkin // Orenburg Medical Herald. – 2013. - №1. – P. 64–67.

7. Особенности питания детей школьного возраста в сельской местности Республики Саха (Якутия) / С.А. Евсеева, А.Г. Егорова, М.С. Саввина [и др.] //Якутский медицинский журнал. - 2019. - №4. – С. 78–80. DOI: 10.25789/YMJ.2019.68.22

Dietary habits of school children in rural areas of the Republic Sakha (Yakutia). /S.A. Evseeva, A.G. Egorova, M.S. Savvina [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2019. - №4. – P. 76–78. DOI: 10.25789/YMJ.2019.68.22

8. Отто Н.Ю. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога / Н.Ю. Отто, Г.Р. Сагитова, Н.Ю. Никулина// Вестник ВолгГМУ. - 2018. - №3. – С. 93–98. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-93-98.

Otto N.Y. Frequency of metabolic syndrome and other complications of obesity in practice of a child endocrinologist / N.Y. Otto, G.R. Sagitova, N.YU. Nikulina// Journal of VolgSMU. – 2018. - №3. – P. 93- 98. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-93-98

9. Посохова Н.В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков / Н.В. Посохова, Н.В. Болотова // Педиатрия. – 2015. - №5. – С. 127 – 131.

Posokhova N. V. Obesity as a forming factor of arterial hypertension in children and adolescents / N. V. Posokhova, N.V. Bolotova // Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky. – 2015. - №5. – P. 127 – 131.

10. Armstrong S. Pediatric Metabolic and Bariatric Surgery: Evidence, Barriers, and Best Practices / S. Armstrong, C. Bolling, M. Michalsky// AAP section on obesity, section on surgery // Pediatrics. - 2019. - №6. DOI: 10.1542/peds.2019-3223

11. Bussler S. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence / S. Bussler, M. Penke, G. Flemming //Hormone Research in Paediatrcs .- 2017. - №88. - P. 181 – 193. DOI: 10.1159/000479510

12. D'Adamo E. The Liver in children with Metabolic Syndrome / E. D'Adamo, V. Castorani, V. Nobili // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – №10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00514.

13. Fornari E. Treatment of Metabolic Syndrome in Children / E. Fornari, C. Maffeis // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – №10. DOI:10.3389/fendo.2019.00702

14. Higgins V. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment / V. Higgins, K. Adeli // EJIFCC. – 2017. – №1. – P. 25-42.

15. Pratt J. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines / J. Pratt, A. Browne,

N.T. Browne // Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery. – 2018. – №18. – P. 882-901. DOI: 10.1016/j.soard.2018.03.019

16. Obesity and insulin sensitivity effects on cardiovascular risk factors: Comparisons of obese dysglycemic youth and adults / The RISE Consortium // Pediatric Diabetes. – 2019. №7. – P. 849-860. DOI: 10.1111/pedi.12883

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.25

УДК 612.118.221.2(517.1)

Л.Э. Табиханова, Л.П. Осипова, С.С.Ковалёв, У.Н. Кавай-оол, А.Н. Сарыглар, Т.В. Чуркина, М.Р. Хантемирова

ОСОБЕННОСТИ ГЕНОФОНДА ТУВИНСКОГО ЭТНОСА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ АНТИГЕНОВ ГРУПП КРОВИ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ

Проведено изучение частоты аллелей и гаплотипов групп крови AB0, MN, Rhesus и Kell в выборке коренного населения г. Кызыл в сравнении с некоторыми популяциями Сибири, относящимися к другим языковым группам.

Показано, что тувинцы г. Кызыл генетически близки к якутам и южным алтайцам, а сочетание европеоидных и монголоидных генетических маркёров отражает их сложную этническую историю.

Ключевые слова: тувинцы, популяционная частота генетических маркеров групп крови, AB0, MN, Rhesus, Kell.

The frequency of alleles and haplotypes of blood groups AB0, MN, Rhesus and Kell in the sample of indigenous population of Kyzyl city was studied in comparison with some Siberian populations belonging to other language groups.

It is shown that Tuvinians of Kyzyl city are genetically close to Yakuts and southern Altaians, and the combination of Caucasian and Mongoloid genetic markers reflects their complex ethnic history.

Keywords: Tuvinians, population frequency of genetic markers of blood groups, AB0, MN, Rhesus, Kell.

Введение. Тувинцы – коренное население Республики Тува, относящееся к центральноазиатскому антропологическому типу монголоидной расы, говорящее на языке уйгурской группы тюркских языков [2]. Антропологическое и серологическое исследование свидетельствует о неоднородности тувинцев и своеобразном их положении среди других групп Сибири, Центральной Азии и Казахстана. Исследования историков, археологов, антропологов показали, что в сложении тувинского генофонда принимали участие древние европеоиды, северные самодийские и кетоязычные племена, а также тюрко- и монголоязычные выходцы из Центральной Азии [1, 2]. Генетическими исследованиями митохондриальной ДНК и Y-хромосомы подтверждены эти предположения специалистов других областей знания [22, 24, 27]. По ряду антропометрических признаков и частоте генетических маркеров показано, что тувинцы имеют большее сходство с южносибирскими группами, сформировавшимися с участием европеоидного компонента – алтайцами и хакасами, а также с самодийцами, чем с представителями центральноазиатских народов – монголами, бурятами, калмыками и якутами [2, 22, 27].

Несмотря на развитие молекулярно-биологических методов в последние десятилетия, серологические исследования, связанные с определением частоты групп крови, не потеряли своей актуальности для изучения популяций человека [7, 8, 12, 16]. Это обусловлено невысокой стоимостью реактивов, хорошей воспроизводимостью, не зависящей от субъективных критериев оценки, доступностью проведения исследований в полевых условиях и возможностью сравнения с популяциями, прежде исследованными по заданной панели систем групп крови [6, 11, 13, 18, 21, 23, 27].

Цель исследования – изучить частоту аллелей и гаплотипов групп крови AB0, MN, Rhesus и Kell в выборке тувинцев г. Кызыла и сравнить с некоторыми популяциями Сибири, относящимися к другим языковым группам.

Материалы и методы исследования. Материал был собран в ходе экспедиционных работ, проводившихся в сентябре 2019 г. на базе ГБУ Республиканского центра медицинской профилактики г. Кызыл (начальник отряда м.н.с. Л.Э. Табиханова) в рамках договоров между Тувинским научным центром, Федеральным исследовательским центром Институтом цитологии и генетики СО РАН (ИЦиГ СО РАН) и Новосибирским национальным исследовательским государственным университетом. Настоящее исследование, одобренное биоэтическим комитетом ИЦиГ СО РАН, выполнялось в соответствии с требованиями документов «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правила клинической практики в РФ».

Кровь забиралась одноразовыми

ТАБИХАНОВА Людмила Эдмундовна – м.н.с. ИЦиГ СО РАН и Новосиб. нац. иссл. гос. ун-та (НГУ), ORCID ID 0000-0002-5547-8189, Scopus AuthorID 24437440800, tabikhan@bionet.nsc.ru; **ОСИПОВА Людмила Павловна** – к.б.н., в.н.с. ИЦиГ СО РАН, с.н.с. НГУ, ORCID ID 0000-0001-7602-1156, Scopus AuthorID 57203881313, ludos77@yandex.ru; **КОВАЛЕВ Сергей Сергеевич** – м.н.с. ИЦиГ СО РАН, инженер НГУ, kovalev1994@bionet.nsc.ru; **ЧУРКИНА Татьяна Валерьевна** – м.н.с. ИЦиГ и НГУ, tanchurkina@yandex.ru, **ХАНТЕМИРОВА Мира Рашитовна** – м.н.с. ИЦиГ и НГУ, hantemiramira@mail.ru; **КАВАЙ-ООЛ Урана Николаевна** – д.б.н., в.н.с. ГБУ «Тувинский научный центр», г. Кызыл, ubsunur@mail.ru; **САРЫГЛАР Айдын Николаевич** – гл. врач ГБУ «Республиканский центр медицинской профилактики», г. Кызыл, rcmp-09@mail.ru.

иглами из локтевой вены у лиц, изъявивших желание участвовать в исследовании и подписавших добровольное информированное согласие.

Предварительно каждый испытуемый заполнял специально разработанную анкету, где указывал национальную принадлежность предков до 2-3 поколения. В ходе исследования была сформирована выборка этнических тувинцев (N=502) из уроженцев в основном западных и центральных районов Тувы, которые в своей родословной не указали предков другой национальности. Выборка на 18% состоит из подростков 16-18 лет, лиц в возрасте 19-39 лет - 37%, 40-59 лет - 33%, 12 % ее составляют лица 60-70 лет. Женская часть выборки составляет 73 %, мужская - 27%.

В полевой лаборатории с использованием наборов диагностических реагентов для типирования групп крови человека ООО «Гематолог» (ЭритротестТМ-Цоликлоны анти -А, -А1, -В, -М, -N, -С, -Cw, -с, -D, -Е, -е и анти-Келл), методом прямой гемагглютинации определяли групповую принадлежность крови. Частота аллелей и гаплотипов систем AB0, Rhesus и Kell рассчитывалась методом максимального правдоподобия с использованием компьютерной программы, разработанной сотрудником ИЦиГ СО РАН А.В. Кириченко. Частота аллелей M и N определяли на основе наблюдаемых частот фенотипов системы MN. Для построения карт генетических дистанций между популяциями, а также для выявления вклада аллелей и гаплотипов в процессы дифференциации использовали программу А.В. Кириченко, разработанную на основе метода Харпендинга и Дженкинса [25].

Результаты и обсуждение. Численность и частота фенотипов групп крови в выборке тувинцев представлены в табл. 1, частота аллелей и гаплотипов - в табл. 2.

Распределение частоты аллелей системы AB0 в тувинской выборке характеризуется высокой встречаемостью аллеля *0* (0,670), что характерно для коренных сибирских популяций [4, 6, 10, 13, 15, 18, 20, 27]. Частота аллеля *B* в изученной выборке соответствует интервалу частоты, приведенному в литературе для тувинских популяций (0,103-0,210) [2, 3, 10]. По данным литературы, на территории Тувы выделяются зоны с противоположным соотношением генной частоты системы AB0 [2]. Изученная нами группа тувинцев г. Кызыла, которая, по данным опроса, на 90% состоит из уроженцев западных и центральных районов, демонстрирует характерное для этой географической локализации повышение частоты *A*, по сравнению с *B,* в отличие от южных и восточных районов, где наблюдается противоположная тенденция, свидетельствующая об усилении монголоидного компонента [2, 3]. Частота маркерного «европеоидного» аллеля A_2 (0,033) значительна и попадает в интервал, соответствующий

Таблица 1

Численность фенотипов групп крови в выборке тувинцев г. Кызыл (N=502), %

Система групп крови	Фенотип	Числен-ность (n)	Частота (%)
AB0	0(I)	229	45,6
	A1(II)	102	20,3
	A2(II)	20	4,0
	B(III)	119	23,7
	A1B(IV)	24	4,8
	A2B(IV)	8	1,6
MN	MM	201	40,0
	NN	80	15,9
	MN	221	44,1
Rhesus	CCDee	179	35,6
	CcDEe	174	34,7
	CcDee	53	10,6
	ccDEE	54	10,7
	ccDEe	38	7,6
	ccDee	2	0,4
	ccdee	1	0,2
	CCDEe	1	0,2
	Ccdee	1	0,2
Kell	K	19	3,8
	kk	483	96,2

Таблица 2

Частота аллелей и гаплотипов групп крови в изученной выборке тувинцев

Система групп крови	Аллель, гаплотип	Частота
AB0	*O*	0,670
	A1	0,134
	A2	0,033
	B	0,163
MN	*M*	0,621
	N	0,379
Rhesus	*CDe*	0,569
	cDE	0,318
	cDe	0,038
	cde	0,060
	Cde	0,014
	CDE	0,001
Kell	*K*	0,019
	k	0,981

русским выборкам 0,024-0,070 [21].

Максимальная частота аллеля *N* системы MN из сибирских популяций обнаружена у обитателей Крайнего Севера Сибири – нганасан (0,713) [20], затем при продвижении на юго-запад наблюдается ее уменьшение, вплоть до 0,206-0,233 у северных алтайцев [4]. Якуты тоже демонстрируют низкую частоту этого аллеля (0,234-0,255) [13], что связывают с их южным происхождением. Русские популяции характеризуются средней частотой *N* в интервале 0,449-0,469 [21]. У тувинцев г. Кызыла отмечена невысокая частота аллеля *N* (0,379), она статистически значимо ниже, чем у Шинаанской популяции востока Тувы (0,491) [3]. Невысокая частота аллеля *N* характерна для казахов (0,357) [9], монголов (0,413) [5] и тувинцев Тоджинской группы на северо-востоке Тувы (0,363-0,417) [3, 10].

Тувинцы г. Кызыла демонстрируют максимально высокую частоту гаплотипа *CDe* системы Rhesus (0,569)**.** У большинства южносибирских (южные и северные алтайцы) [4, 18] и центральноазиатских популяций (монголов и якутов) [5, 13], а также тундровых ненцев [27] этот показатель повышен (0,522-0,549), по сравнению с русскими [21] и обитателями Севера Сибири - коми, хантами, нганасанами (0,253-0,432) [6, 20]. Гаплотип *cDE* системы Rhesus считается маркерным для северных монголоидов. Его максимальное значение найдено у нганасан Таймыра (0,622) [20], а минимальное – у русских Сибири (0,162) [21]. Промежуточное значение частоты гаплотипа *cDE* у тувинцев (0,318) делает их похожими на монголов, популяцию якутов Нюрбинского улуса и южных алтайцев [5, 13, 18]. Найдено два индивидуума с резус-отрицательным фенотипом, чего в прежних работах по тувинцам зарегистрировано не было [3, 10]. Суммарная частота гаплотипов *cde* и *Cde*, обуславливающих «европеоидный» резус-отрицательный фенотип у тувинцев, равна 0,074. Такое значение частоты резус-отрицательных гаплотипов характеризует также лесных (0,069) и тундровых (0,096) ненцев и северных алтайцев-кумандинцев (0,094) [4, 15, 27]. Маркерного для европеоидных популяций аллеля C^w в изученной выборке тувинцев не найдено. Зафиксировано со значительной частотой 0,038 наличие «древнего» гаплотипа *cDe.*

Среди тувинцев найдены носители аллеля *K* (0,019), системы Kell, который отсутствует во многих сибирских популяциях (нганасаны, якуты, лесные ненцы и южные алтайцы) [13, 15, 18, 20] и зарегистрирован со статистически значимо меньшей частотой у северных хантов (0,001) и тундровых ненцев (0,003) [6, 27]. Среди северных алтайцев этот маркерный европеоидный аллель найден с частотой 0,012-0,040, а у русских (0,031-0,074) и коми (0,076) этот показатель статистически значимо выше [4, 6, 21].

На рис. 1 представлена карта генетических дистанций между 16 популяциями коренных народностей Северной Евразии, построенная по 15 аллелям и гаплотипам (*0, A1, A2, B, K, k, M, N, CDe, cDE, cDe, cde, Cde, CDE, C^wDe*) 4 генетических систем крови (AB0, MN, Rhesus и Kell) по методу Харпендинга и Дженкинса. На ней показано взаиморасположение отличающихся по языковой принадлежности популяций русских, коми-зырян, хантов, самодийских (нганасаны, лесные и тундровые ненцы) и тюркоязычных (южные алтайцы, якуты и тувинцы) групп в пространстве двух главных компонент, извлекающем 74% общей изменчивости. Видно, что тувинцы кластеризуются с другими тюркоязычными популяциями южных алтайцев и якутов. Генетическая близость якутов к тувинцам и алтайцам была показана ранее при анализе линий мтДНК [17, 19, 26], а также по результатам полногеномного анализа [19]. Отдельно расположена самодийская группа нганасан, лесных и тундровых ненцев, а также кластеры северных хантов, коми-зырян и русских Сибири, включая староверов. Максимальное расстояние из включенных в исследование сибирских популяций отделяет выборку коренного населения г. Кызыла от коми и нганасан, а также от северных хантов, в чьём генофонде, очевидно, присутствуют дополнительно иные этнические компоненты.

На рис. 2 представлено графическое расположение генетических маркеров, используемых для построения карты генетических дистанций (рис. 1). Видно, что наибольший вклад в дифференциацию популяций вносят аллели и гаплотипы, наиболее удаленные от точки пересечения осей координат: это «европеоидные» маркеры (*cde, K* и *C^w*), аллели *M* и *N* системы MN, гаплотипы *cDE* и *CDe* системы Rhesus. Система АВ0 является информативной по аллелям *A2* и *B*.

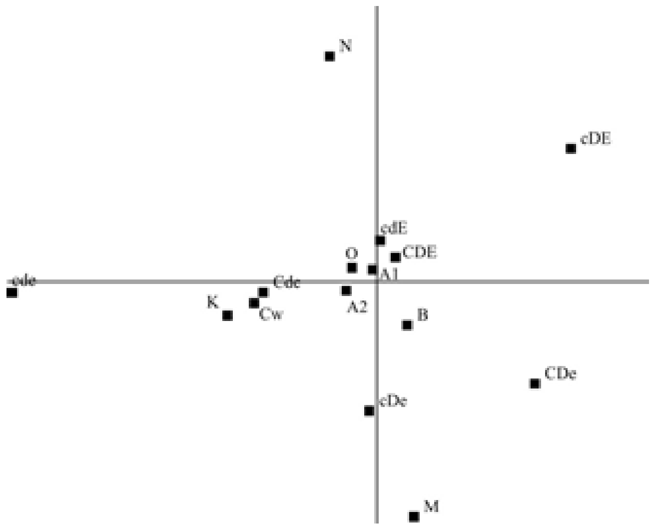


Рис. 2. Расположение 15 аллелей и гаплотипов 4 генетических систем крови в пространстве двух главных компонент относительно 16 популяций Сибири, представленных на рис. 1.

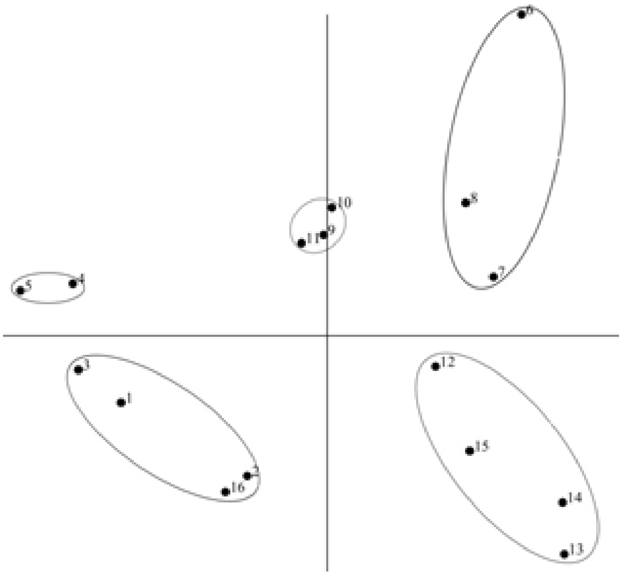


Рис. 1. Карта генетических дистанций между 16 популяциями Сибири, построенная по 15 аллелям и гаплотипам 4 генетических систем крови по методу Харпендинга и Дженкинса: 1 – русские староверы Исетского района, 2 – русские староверы п. Бурный, 3 – русские Тюменской области [21], 4 – коми-зыряне п. Горки и п. Питляр, 5 – коми п. Восяхово, п. Овгорт, п. Мужи и п. Шурышкары [6], 6 – нганасаны, 7 – лесные ненцы [11], 8 – тундровые ненцы [27], 9 – ханты п. Лопхари, 10 – ханты п. Овгорт, 11 – ханты п. Шурышкары [6], 12 – южные алтайцы [18], 13 – якуты Нюрбинский улус, 14 – якуты Усть-Алданский улус [13], 15 – тувинцы г. Кызыл, 16 – русские г. Кызыл (N=23) [собственные данные]

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании показано, что среди изученных 16 сибирских популяций тувинцы г. Кызыл генетически наиболее близки к якутам и южным алтайцам по частотам аллелей и гаплотипов групп крови АВО, MN, Резус и Келл. Выяснено, что тувинцы характеризуются сочетанием европеоидных и монголоидных признаков, что отражает их сложный этногенез.

Результаты исследований, представленные в статье, получены в рамках государственного задания ИЦиГ СО РАН (№0324-2019-0041-С-01). Экспедиционная работа в г. Кызыл выполнена за счет средств Российского научного фонда (проект № 19-15-00-219). Авторы выражают глубокую благодарность жителям г. Кызыла, принявшим участие в данном исследовании, сотрудникам ГБУЗ РТ «Республиканский центр медпрофилактики», в том числе медсестрам А.А. Хертек, С.А Севек., зам. главного врача Н.В. Агаповой, А.В. Куулару и старшей медицинской сестре Н.К. Гришиной. Техническую помощь в проведении исследования оказали Н.А. Молетотова, Э.Р. Галиева и Ю.Л. Орлов.

Литература

1. Алексеева Т.И. Антропологические особенности современных тувинцев. Кефалометрия и кефалоскопия / Т.И. Алексеева // Антропо-экологические исследования в Туве. - М.: Наука, 1984. - С.75–114.

Alekseeva T.I. Anthropological features of modern Tuvans. Kefalometry and kefaloscopy / Anthropological and ecological studies in Tuva. – M.: Nauka, 1984. P.75–114.

2. Богданова В.И. Антропологический состав и вопросы происхождения тувинцев // Проблемы антропологии древнего и современного населения Советской Азии / В.И. Богданова. - Новосибирск: Наука, 1986. - С. 108-161

Bogdanova V.I. Anthropological composition and questions of Tuvans origin / Problems of anthropology of ancient and modern population of Soviet Asia. - Novosibirsk: Nauka, 1986. P. 108-161.

3. Генетико-эпидемиологическое исследо-

вание населения Тувы / В.П. Пузырев, Л.С. Эрдыниева, А.Н. Кучер [и др.] – Томск: STT, 1999. – 256 с.

Genetic-Epidemiological study of the Tuva population / V.P. Puzyrev, L.S. Erdynieva, A.N. Kucher [et al.]. – Tomsk: STT, 1999. – 256 p.

4. Генетическая структура двух обособленных популяций коренных жителей Сибири (северных алтайцев) по результатам изучения групп крови и изоферментов / Р.И. Сукерник, Т.М. Карафет, Т.А. Абанина [и др.] // Генетика. - 1977; 13(5):911-917.

Genetic structure of the two isolated populations of aboriginal inhabitants of Siberia (of the northern Altaians): according to the results of the investigation of blood groups and isoenzymes / R.I. Sukernik, T.M. Karafet, T.A. Abanina [et al.] // Genetika. – 1977. - №13 (5). – p. 911-917.

5. Генетическая структура монголов по локусам AB0, MN, Rh, EsD, GLO1, PGM1, AcP, 6-PGD, Hp, Gc, Tf, C'3 и ChE2 / Ж. Батсуурь, Н. Самбуугийн, Ю.В. Шнейдер [и др.] // Генетика. 1991; 27(2):316-325.

Genetic structure of Mongolian loci AB0, MN, Rh, EsD, GLO1, PGM1, AcP, 6-PGD, Hp, Gc, Tf, C'3 and ChE2 / J. Batsuur, N. Sambuugiin, Yu.V. Schneider, [et al.] // Genetika.- 1991. - №27 (2). – P. 316-325.

6. Генетический полиморфизм популяций коренного населения Шурышкарского района ЯНАО по классическим маркерам групп крови и Y-хромосомы / Л.П. Осипова, Т.М. Карафет, Л.Э. Табиханова [и др.] // Коренное население Шурышкарского района Ямало-Ненецкого автономного округа: демографические, генетические и медицинские аспекты. - Новосибирск: ИПП "Арт-Авеню", 2005. - 200 с.

Genetic polymorphism of the indigenous population of Shuryshkarskiy district of YaNAO by classical markers of blood groups and Y-chromosomes (in Russian) / L.P. Osipova, T.M. Karafet, L.E. Tabikhanova [et al.] // Indigenous population of Shuryshkarskiy district of Yamal-Nenets autonomous district: demographic, genetic and medical aspects. - Novosibirsk: IPP "Art-Avenue". -2005. - 200 p.

7. Гусаченко Л.А. Распределение антигенов групп крови у мокша и эрзя Республики Мордовия / Л.А. Гусаченко, О.Г. Литовченко // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; (3):159-164

Gusachenko L.A. Distribution of blood-group antigens in Moksha and Erzya (Republic of Mordovia) / L.A. Gusachenko, O.G. Litovchenko // Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal. – 2017. - № 3. – P.159-164. DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7087

8. Давыдова Л.Е. Распределение групп крови в Республике Саха (Якутия). Связь с гепатитами В и С / Л.Е. Давыдова // Здравоохранение Дальнего Востока. 2017; (1):38-41

Davydova L.E. Blood groups distribution in the Sakha Republic (Yakutia), connection with B and C hepatitis / L.E. Davydova //Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka. – 2017. -№1. – P. 38-41.

9. Иванов В.П. Фенотипические частоты эритроцитарных антигенов систем AB0, Резус, MN, их генофонд и сравнительное изучение среди жителей Центрального Казахстана / В.П. Иванов, А.И. Тостановская, С.И. Шмидт // Генетика. 1977; 13(8):1462-1466.

Ivanov V.P. Phenotypical structure of erythrocytes antigens of AB0, Rh, MN systems, their gene pool and comparative study in the population of the Central Kazakhstan / V.P. Ivanov, A.I. Tostanovskaya, S.I. Schmidt // Genetika. – 1977. - № 13(8). – P.1462-1466.

10. К популяционной генетике коренного населения Сибири. Восточные Саяны / Ю.Г. Рычков, И.В. Перевозчиков, В.А. Шереметьева [и др.] // Вопросы Антропологии. 1969; (31):3-32.

To population genetics of the indigenous population of Siberia. Eastern Sayans / Yu.G. Rychkov, I.V. Perevozchikov, V.A. Sheremetyeva [et al.] // Voprosy Antropologii. – 1969. - № 31. – P.3-32.

11. Карафет Т.М. Популяционно-генетические исследования коренных жителей сибирского Севера / Т.М. Карафет, О.Л. Посух, Л.П. Осипова // Сибирский экологический журнал. 1994; 1(2):113-127.

Karafet T.M. Population and genetic studies of the indigenous people of the Siberian North / T.M. Karafet, O.L. Posukh, L.P. Osipova //Sibirskiy ekologicheskiy zhurnal. – 1994. -№ 1(2). – P.113-127.

12. Магомедова М.А. Полиморфизм систем групп крови АВО и резус-фактор в отдельных районах Дагестана / М.А. Магомедова // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2015; 4(33):57-60

Magomedova M.A. Polymorphism of blood group systems of AVO and rhesus factor in some regions of Dagestan / M.A. Magomedova // Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Yestestvennyye i tochnyye nauki.- 2015. -№ 4(33). – P.57-60.

13. Описание структуры генофонда Нюрбинской и Усть-Алданской популяций народа саха / В.И.Кириллина, Ю.Н.Прокопьева, Л.П.Осипова [и др.] // Популяционно-генетическое изучение народа саха. – Якутск: 2001. – С. 55-88.

Description of gene pool structure of Nyurbin and Ust-Aldan populations of Sakha people / V.I. Kirillina, Yu.N. Prokopyeva, L.P.Osipova [et al.]. // Popular genetic study of the Sakha people. – Yakutsk. - 2001. – P. 55-88.

14. Оценка вклада монгольской экспансии в генофонд тувинцев / Л.Д. Дамба, Е.В. Балановская, М.К. Жабагин [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018; 22(5):611-619.

Estimating the impact of Mongol expansion on gene pool of Tuvans / L.D. Damba, E.V. Balanovskaya, M.K. Zhabagin [et al.] // Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii. – 2018. - №22 (5). – P.611-619. DOI: 10.18699/VJ18.402

15. Популяционная структура лесных ненцев. Сообщение I. Распределение групп крови в шести субпопуляциях. / Р.И. Сукерник, Т.М. Карафет, Т.А. Абанина [и др.] // Генетика. 1979; 15(2):327-332.

Population structure of the Forest Nentsy. I. Distribution of blood groups in six subisolates / R.I. Sukernik, T.A. Abanina, T.M. Karafet [et al.] // Genetika. – 1979. - №15 (2). – P.327-332.

16. Распределение групп крови среди доноров Республики Татарстан / В.М. Белопухов, Р.Г. Тураев, Е.Е. Бельская [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2015; 96(3):437-440.

Distribution of the blood groups among the donors of Tatarstan Republic / V.M. Belopukhov, R.G. Turaev, E.E. Belskaya [et al.] // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. – 2015. -№96 (3). – P.437-440. DOI: 10.17750/KMJ2015-437

17. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы / С.А. Федорова. - Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. - 235 с.

Fedorova S.A. Genetic portraits of peoples of the Sakha Republic (Yakutia): analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome lines. - Yakutsk: Izdatel'stvo YANTS SO RAN, 2008. - 235 p.

18. A Genetic Study of the South Altaian Population of the Mendur-Sokkon Village, Altai Republic / O.L. Posukh, L.P. Osipova, Yu.O. Kashinskaya, [et al.] // Russian Journal of Genetics. 1998; 34(1)92-98.

19. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, M.I. Tomsky, M. Reidla [et al.] // BMC Evolutionary biology. 2013;13(1):127

20. Blood groups, serum proteins, and red cell enzymes in the Nganasans (Tavghi)-reindeer hunters from Taimir Peninsula / T.M. Karaphet, R.I. Sukernik, L.P. Osipova, [et al.] // Am.J.Phys. Antropol. 1981; 56(2):139-145. DOI: 0002-948318115602-0139502.50

21. Characteristic Features of the Gene Pool of Russian Old Believers from Siberia, Assessed by Studying the Polymorphism of Blood Groups, Isozymes, and Serum Proteins / O.L. 16Posukh, L.P. Osipova, Yu.O. Kashinskaya [et al.] // Russian Journal of Genetics. 1998; 34(40):431-438.

22. Distribution of ˋMongoloidˊ Haplogroups of Mitochondrial DNA among Indigenous Population of the Tuva Republic / M.V. Golubenko, V.B. Salukov, A.N. Kucher [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2001; 37(6):831-839.

23. Distribution of the ABO blood groups and the HP, RF, GC, PI and C3 serum proteins in Yakuts / L.A. Tarskaia, L.S. Bychkovskaia, G.V. Pai, [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2002; 38(5):548-552.

24. Gene-pool structure of Tuvinians inferred from Y-chromosome marker data / V.N. Kharkov, K.V. Khamina, O.F. Medvedeva [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2013; 49(12):1236-1244. DOI: 10.1134/S102279541312003X

25. Harpending H.C., Jenkins T. Genetic distances among Southern African populations // Methods and theories of anthropological genetics. Albuquerque: Univ. New Mexico Press, 1973. P. 177-199.

26. Investigating the effects of prehistoric migrations in Siberia: genetic variation and the origins of Yakuts / B. Pakendorf, M. Stoneking, I.N. Novgorodov, [et al.] // Human Genetics. 2006;120(3):334-353.

27. The Gene Pool of Native Inhabitants of the Samburg Tundra / L.P. Osipova, O.L. Posukh, E.A. Ivakin, [et al.] // Russian Journal of Genetics. 1996; 32(6):722-728.

Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.26
УДК 616.33/34 - 053.2 (571.)

ВЗАИМОСВЯЗЬ СЕМЕЙНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДКА С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ГЭРБ У ШКОЛЬНИКОВ СИБИРИ

Для изучения распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны и их ассоциации у школьников различных регионов Сибири с наследственной предрасположенностью по патологии желудка обследованы школьники Республики Тыва, Бурятии и Эвенкии. Распространенность ГЭРБ среди школьников в Тыве оказалась выше, чем в Бурятии и Эвенкии. Деструктивный процесс слизистых желудка и ДПК у обследованных был также выше в Тыве. У детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны чаще определялась и коморбидность поражения пищевода.

Установлено значимое влияние семейной предрасположенности к патологии желудка на распространенность ГЭРБ, эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, а также их ассоциации у школьников Сибири. При этом на выраженность этих процессов влияют территориальные особенности.

Ключевые слова: дети, гастрит с эрозиями, язвенная болезнь, ГЭРБ, наследственная предрасположенность.

To study the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD), erosive and ulcerative diseases of gastroduodenal zone and their association in schoolchildren from different regions of Siberia with hereditary predisposition to stomach pathology, schoolchildren from the Republic of Tyva, Buryatia and Evenkia were examined. The prevalence of GERD among schoolchildren in Tyva was higher than in Buryatia and Evenkia. The destructive process of stomach mucosa and duodemum was also higher in Tyva. In children with erosive ulcerative lesions of the gastroduodenal zone, comorbidity of the esophagus was also more frequently determined.

The significant influence of family predisposition to stomach pathology on the prevalence of GERD, erosive- ulcer diseases of gastroduodenal zone, as well as their association in Siberian schoolchildren was established. At the same time, territorial features influence the severity of these processes.

Keywords: children, gastritis with erosions, ulcer disease, GERD, hereditary predisposition.

Хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта в большинстве своем относятся к разряду мультифакториальных [4, 5, 9]. Среди факторов риска в их формировании большая роль отводится семейной предрасположенности [11, 13]. Её реализация осуществляется под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, что отражает уровень устойчивости организма к их воздействию. Среди факторов внешней среды с негативным влиянием на организм рассматриваются питание, стрессы, вредные привычки и т.д. При этом по уровню негативного влияния они могут иметь различную значимость для организма, вплоть до приводящего к срыву его адаптационных резервов и развитию заболевания [2, 8]. Это может быть один фактор с выраженным негативным воздействием на функциональные системы организма, приводящим к формированию патологии, либо, что бывает чаще, комплекс неблагоприятных факторов [12, 17]. При этом различные регионы земного шара обладают своим набором экологических факторов с различным негативным влиянием на организм человека, которые, в значительной мере, определяют уровень регионального риска развития заболевания [6]. Так, экологически неблагоприятной средой для проживания человека и повышенного риска развития заболеваний желудочно-кишечного тракта рассматривается Крайний Север. При этом в Сибири структура заболеваний желудка и пищевода имеет региональные, этнические и возрастные особенности [1, 14, 16]. Говоря об этих особенностях, следует особо отметить наличие в регионе территорий с крайне высокой заболеваемостью взрослого населения раком желудка и пищевода. В частности, это территории Республики Тыва, Бурятии [1, 3]. В этой связи интерес представляют данные о роли конкретных факторов в развитии заболеваний желудка и пищевода у детей, то есть в возрастной период возникновения патологии у большинства взрослых. В частности, данные о роли семейной предрасположенности в их возникновении, которые могут быть использованы при проведении профилактических мероприятий формирования и прогрессирования патологии.

Цель исследования - изучить у школьников различных регионов Сибири распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны и их ассоциацию с наследственной предрасположенностью к патологии желудка.

Материал и методы исследования. Поперечным методом с использованием стандартизированных анкет проведен сбор данных о гастроэнтерологических жалобах у детей и анамнестических данных о наличии патологии органов пищеварения у их родственников в различных регионах Сибири: в Республике Тыва (1535 школьников), Бурятии (790), Эвенкии (1369). Всего обследовано 3694 школьника в возрасте 7-17 лет. Исследование в регионах проводилось экспедиционным способом в населенных пунктах, идентичных по своему социально-экономическому уровню.

Все дети старше 15 лет и родители детей младшего возраста, вовлеченные в исследование, давали письменно информированное согласие на участие в эксперименте, согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследо-

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН: **ПОЛИВАНОВА Тамара Владимировна** – д.м.н., гл.н.с., tamara-polivanova@yandex.ru, **ВШИВКОВ Виталий Алексеевич** – к.м.н., с.н.с., vitali1983@mail.ru.

ваний. Форма информированного согласия и протокол исследования были рассмотрены и одобрены этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск.

Методом случайного отбора из числа детей с гастроэнтерологическими жалобами в каждом регионе были сформированы группы школьников, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ФГС). Инструментальное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта в Тыве проведено 283 детям, в Бурятии – 110, в Эвенкии - 205. Поло-возрастной состав обследованных школьников в регионах был идентичен.

Критерии включения детей в исследование с использованием ФГС: 1) возраст 7-17 лет, 2) отсутствие у детей острых воспалительных заболеваний, 3) отсутствие хронических заболеваний других систем организма в стадии обострения, 4) отсутствие функциональной недостаточности органов и систем организма, 5) наличие интестинальных жалоб.

Диагноз гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей ставился в соответствии с детским консенсусом по патологии [10]. При скрининге в качестве критерия диагностики ГЭРБ принимали наличие у обследуемых еженедельной изжоги. Под изжогой понимали чувство жжения в ретростернальной области. По результатам инструментального исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта выделяли два клинических варианта ГЭРБ: 1) неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), базирующаяся на наличии у ребенка еженедельной изжоги в отсутствии эрозивно-язвенных изменений слизистой пищевода, и 2) эрозивная форма, диагностируемая при наличии эрозивного эзофагита.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса и двустороннего точного критерия Фишера. Статистическая значимость различий признаков оценивалась при p<0,05 [7].

Результаты и обсуждение. Базируясь на клинических проявлениях изжоги, ГЭРБ диагностирована у 6,4% обследованного контингента школьников. Обращали внимание значимые территориальные различия распространённости патологии у детей. В Тыве проявления ГЭРБ имели 9,5% школьников. Это значимо выше в сравнении с показателями распространенности заболевания среди школьников Бурятии (4,1%; p=0,0001) и Эвенкии (4,2%; p=0,0001). В Эвенкии и Бурятии распространенность ГЭРБ была идентичной (p=0,8988).

Была оценена распространенность ГЭРБ у детей с отягощенным семейным анамнезом по патологии желудка. Установлено, что у школьников при его наличии увеличивалась частота ГЭРБ (9,8% по сравнению с распространенностью заболевания среди детей без отягощённого семейного анамнеза (4,6%), p=0,0001). Этот результат мы рассматриваем как следствие усиления воздействия кислотного фактора, который присущ больным с заболеваниями желудка и ГЭРБ. Связь же с семейной предрасположенностью к патологии желудка указывает на генетические механизмы реализации негативного влияния данного фактора в возникновении заболевания. При этом Сибирь - огромная территория, которая включает в себя различные климатогеографические зоны, существенно отличающиеся геохимическим составом почвы и воды. В этой связи экстремальные факторы внешней среды могут усиливать негативную роль семейной предрасположенности к заболеванию в формировании патологического процесса, являющегося, в частности, основой возникновения клинических проявлений ГЭРБ. Формируются территориальные особенности распространенности заболеваний. Это наглядно демонстрируют результаты нашего исследования. Так, ассоциация ГЭРБ с семейной предрасположенностью к патологии органов пищеварения у школьников определялась независимо от региона и особенностей климатических условий проживания (табл. 1). Это подчеркивает особую, доминирующую роль семейной предрасположенности в формировании заболевания.

При этом обращают на себя внимание различия в выраженности данной ассоциации у детей различных регионов, что отражает негативное влияние факторов внешней среды. Показатели распространенности ГЭРБ у школьников с отягощённым семейным анамнезом по патологии желудка были значительно выше в Тыве (11,8%), чем в Бурятии (6,7%; p=0,0001) и Эвенкии (8,4%; p=0,0001). Результат, на наш взгляд, свидетельствует о наличии на территории Тывы факторов внешней среды с более значительным негативным влиянием на организм. В качестве таких факторов в Тыве может выступать имеющийся на территории выраженный йододефицит [15], который, как известно, сопровождается гипофункцией щитовидной железы и характерными моторными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Негативное влияние на функцию желудочно-кишечного тракта может оказывать высокогорный климат, который отлича-

Таблица 1

Скрининг на наличие ГЭРБ среди детей с гастроинтестинальными жалобами Тывы, Бурятии, Эвенкии

Регион	Отягощенный семейный анамнез по патологии желудка	n	ГЭРБ	
			абс.	%
Тыва	1. Есть	626	74	11,8
	2. Нет	909	72	7,9
Бурятия	3. Есть	254	17	6,7
	4. Нет	536	15	2,8
Эвенкия	5. Есть	379	32	8,4
	6. Нет	990	25	2,5
Все регионы	7. Есть	1259	123	9,8
	8. Нет	2435	112	4,6
р-уровень (значимость различий признаков)			p^{1-2}=0,0105 p^{1-3}=0,0235 p^{1-5}=0,0911 p^{3-4}=0,0095 p^{5-6}=0,0001 p^{2-4}=0,0001 p^{2-6}=0,0001 p^{7-8}=0,0001	

Примечание. В табл. 1-4 ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

ет Тыву от других территорий. Может быть, это и фактор специфики питания. Важно, что титульными нациями в Бурятии и Тыве являются коренные жители. При этом уникальность коренного населения Сибири заключается в их генетическом разнообразии. В связи с этим нельзя исключить и определённое влияние опять же генетических факторов, характеризующих принадлежность популяции к конкретному этносу. Все это нуждается в дальнейшем изучении.

Взаимосвязь семейной предрасположенности с ГЭРБ у детей, выраженность которой имеет определенные отличия под влиянием экологических факторов внешней среды, формирует региональные особенности не только распространенности, но и тяжести поражения пищевода. В определенной мере данный факт подтверждается и результатами инструментального исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (табл. 2). ГЭРБ с эрозивным эзофагитом преимущественно была диагностирована у школьников с отягощённым семейным анамнезом по патологии желудка (в 3 (1,2%) случаях против 1(0,3%) у школьников без отягощённого семейного анамнеза). Значимых различий не получено ввиду того, что патология не имеет широкого распространения в детском и подростковом возрасте в сравнении со взрослыми.

В ходе исследования было отмечено, что очевидного роста эрозивно-язвенных заболеваний у школьников с семейной предрасположенностью по патологии желудка не наблюдалось, имелась лишь тенденция у детей Бурятии и Эвенкии (табл. 3). Аналогичной тенденции в Тыве не отмечено, что расценено как результат выраженного негативного влияния внешнесредовых факторов, и значимость влияния такого фактора, как семейная предрасположенность, уходит на второй план. Аргументом в пользу этого может выступать крайне выраженное неблагополучие по онкологической заболеваемости взрослых жителей Тывы [1], которое является свидетельством существования в регионе факторов с крайне негативным эффектом на параметры здоровья. Другим аргументом могут являться наиболее высокие показатели эрозивно-язвенной патологии гастродуоденальной зоны в Тыве и у детей без семейной предрасположенности к патологии желудка (17,4%). Причем ее рост был сформирован увеличением практически всех нозологических единиц в структуре эрозивно-язвенной патологии.

Изучение связи ГЭРБ и заболеваний с эрозивно-язвенными изменениями в слизистой гастродуоденальной зоны выявило, что у школьников с отягощенным семейным анамнезом по патологии желудка резко повышается ассоциация этих патологических процессов (табл. 4).

Так, у школьников с семейной предрасположенностью при наличии эрозивно-язвенных изменений в слизистой оболочке желудка и ДПК определялись самые высокие показатели частоты ГЭРБ. Распространенность ГЭРБ у школьников с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны увеличивалась, как у лиц с отягощенным семейным анамнезом по патологии желудка (30,3% против 18,9% у лиц без деструктивного про-

Таблица 2

Частота и формы ГЭРБ у эндоскопически обследованных школьников Тывы, Бурятии, Эвенкии с интестинальными жалобами

Регион	Отягощенный семейный анамнез по патологии желудка	n	Эрозивная ГЭРБ		Неэрозивная ГЭРБ	
			абс.	%	абс.	%
Тыва	1. Есть	162	3	1,9	36	22,2
	2. Нет	121	0	0	23	19,0
Бурятия	3. Есть	53	0	0	8	15,1
	4. Нет	57	0	0	1	1,8
Эвенкия	5. Есть	40	0	0	5	12,5
	6. Нет	165	1	0,6	6	3,6
Все регионы	7. Есть	255	3	1,2	49	19,2
	8. Нет	343	1	0,3	30	8,7
p-уровень (значимость различий признаков)					p^{3-4}=0,0108 p^{5-6}=0,0256 p^{7-8}=0,0002 p^{2-4}=0,0017 p^{2-6}=0,0001	

Таблица 3

Частота и структура эрозивно-язвенной патологии у детей Тывы, Бурятии, Эвенкии с интестинальными жалобами

Регион	Отягощенный семейный анамнез по патологии желудка	n	Эрозивно-язвенная патология		Эрозивный гастрит		Эрозивный дуоденит		ЯБ желудка		ЯБ ДПК	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тыва	1. Есть	162	23	14,2	12	7,4	9	5,6	2	1,2	5	3,1
	2. Нет	121	21	17,4	13	10,7	8	6,6	2	1,7	3	2,5
Бурятия	3. Есть	53	6	11,3	4	7,5	1	1,9	0		2	3,8
	4. Нет	57	2	3,5	2	3,5	0	0	0	0	0	0
Эвенкия	5. Есть	40	4	10,0	3	7,5	2	5,0	0	0	0	0
	6. Нет	165	8	4,8	5	3,0	4	2,4	0	0	2	1,2
Все регионы	7. Есть	255	33	12,9	19	7,5	12	4,7	2	0,8	7	2,7
	8. Нет	343	31	9,0	20	5,8	12	3,5	2	0,6	5	1,5
p-уровень (значимость различий признаков)			p^{2-4}=0,0102 p^{2-6}=0,0005		p^{2-6}=0,0079		p^{2-4}=0,0469 p^{2-6}=0,0809					

Примечание. В табл. 3-4 ЯБ-язвенная болезнь, ДПК-двенадцатиперстная кишка.

Таблица 4

Ассоциация эрозивно-язвенных поражений слизистой гастродуоденальной зоны и ГЭРБ у школьников Сибири

Регион	Отягощенный семейный анамнез по патологии желудка	Наличие эрозивно-язвенных дефектов желудка и ДПК	n	ГЭРБ	
				абс.	%
Тыва	Есть	1. Есть	23	8	34,8
		2. Нет	139	31	22,3
	Нет	3. Есть	21	8	38,1
		4. Нет	100	15	15,0
Бурятия	Есть	5. Есть	6	1	16,7
		6. Нет	47	7	14,9
	Нет	7. Есть	2	0	0
		8. Нет	55	1	1,8
Эвенкия	Есть	9. Есть	4	1	25,0
		10. Нет	36	4	11,1
	Нет	11. Есть	8	0	0
		12. Нет	157	7	4,5
Все регионы	Есть	13. Есть	33	10	30,3
		14. Нет	222	42	18,9
	Нет	15. Есть	31	8	25,8
		16. Нет	312	23	7,4
р-уровень (значимость различий признаков)				p^{3-4}=0,0142	
				p^{6-8}=0,0144	
				p^{14-16}=0,0001	
				p^{15-16}=0,0006	
				p^{3-11}=0,0402	
				p^{4-8}=0,0098	
				p^{4-12}=0,0032	

цесса в желудке и ДПК; p=0,1299), так и у школьников без семейной предрасположенности к патологии желудка (25,8% против 7,4% у лиц без деструктивного процесса в желудке и ДПК; p=0,0006). Данная незначимая тенденция прослеживалась в популяциях обследованных школьников всех трех территорий. Более тесная ассоциативная связь между заболеваниями наблюдалась в Бурятии и Эвенкии. У школьников этих регионов даже в отсутствии эрозивно-язвенных поражений при наличии семейной предрасположенности к патологии желудка чаще присутствовали клинические проявления ГЭРБ. Это, на наш взгляд, указывает на значимость генетических механизмов в реализации патологических процессов. Отличные территориальные данные были установлены в Тыве, где влияние семейной предрасположенности к патологии желудка на ассоциативную связь между заболеваниями (ГЭРБ и эрозивно-язвенными заболеваниями) не определялось. По сути, это усиливает аргументы в пользу позиции о доминирующем влиянии региональных экологических условий данной территории в формировании рассматриваемых заболеваний.

Заключение. Таким образом, семейная предрасположенность к патологии желудка является весомым фактором, оказывающим влияние на риск развития ГЭРБ и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны и их ассоциацию у школьников. Это отражается на показателях распространенности патологических процессов. Помимо семейной предрасположенности выраженное влияние на распространенность данных патологических процессов у школьников оказывает внешняя среда, что формирует некоторые региональные особенности распространенности этих заболеваний, а также и их взаимосвязи. При этом в определенных условиях в качестве фактора с доминирующим влиянием на формирование патологических процессов выступает семейная предрасположенность, в других же резко возрастает роль неблагоприятных факторов внешней среды в их возникновении. Очевидно, в условиях усиления комплексного влияния этих факторов возможно ожидать увеличения ассоциации эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны и ГЭРБ на фоне роста их распространенности.

Литература

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта/ Е.М. Аксель // Сибирский онкологич. журнал. -2017. -16(3). –С.5-11.

Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics / E.M. Axel // Siberian Journal of Oncology.- 2017.- V.16, № 3.- P.5-11. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.

2. Влияние мультимодальной анестезии и аналгезии на механизмы адаптации кровообращения онкогинекологических больных в послеоперационном периоде / С.В. Туманян, Т.И. Моисеенко, О.В. Орос [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2018. - 9(1). – С.80-85.

Influence of multimodal anesthesia and analgesia on mechanisms of blood circulation adaptation of oncogynecologic patients in the postoperative period / S.V. Tumanyan, T.I. Moiseyenko, O.V. Oros [et al.] // Medical Herald of the South of Russia.-2018.-V.9, № 1.-P.80-85. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-1-80-85.

3. Дулганов П.К. К изучению этнического фактора в эпидемиологии злокачественных опухолей пищевода в Республике Бурятия / Дулганов П.К., Данчинова А.М. // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2007. -53(1). - С.170-171.

Dulganov P.K. To the study of the ethnic factor in the epidemiology of malignant tumors of the esophagus in the Republic of Buryatia / P.K. Dulganov, A.M. Danchinova // Bulletin of East Siberian scientific center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.-2007.-V.53, № 1.-P.170-171.

4. Поливанова Т.В. Ассоциация показателей циркулирующего лептина с клинико-морфологическими проявлениями гастрита в зависимости от индекса массы тела у школьников без ожирения / Поливанова Т.В., Вшивков В.А. // Якутский медицинский журнал. – 2019. -65(1). –С.10-14.

Polivanova T.V. Association of the indices of circulating leptin with gastritis clinical morphological signs depending on body mass index in schoolchildren without obesity / T.V. Polivanova, V.A. Vshivkov // Yakut medical journal.-2019.-V.65, № 1.-P.10-14. DOI: 10.25789/YMJ.2019.65.03.

5. Проблемы и перспективы современной детской гастроэнтерологии/ А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова [и др.]// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. -6. – С.10-18.

Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology / A.M. Zaprudnov, K.I. Grigoriev, L.A. Haritonova [et al.] // Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky.-2016.-№ 6.-P.10-18.

6. Прусаков В.М. Динамика риска заболеваемости и адаптационного процесса как показатели воздействия локальных факторов окружающей среды на население/ Прусаков В.М., Прусакова А.В. // Гигиена и санитария. – 2018. - 97(2). –С.124-131.

Prusakov V.M. The dynamics of the risk of the morbidity and the adaptation process as indices of the impact of local environmental factors on the population / V.M. Prusakov, A.V. Prusakova // Hygiene and sanitation.-2018.-V.97, № 2.-P.124-131. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-2-124-131.

7. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки/ Реброва О.Ю. // Медицинские технологии. Оценка и выбор.- 2011. -4. –С.36-40

Rebrova O.Yu. Description of Statistical Analysis of Data in Original Articles. Typical Errors / O.Yu. Rebrova // Medical technology. Evaluation and selection.-2011.-№ 4.-P.36-40.

8. Сетко Н.П. Оценка адаптационных резервных возможностей детского организма как основа диагностики донозологических состояний/ Сетко Н.П., Булычева Е.В. // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. -2015. -4. –С.53-54

Setko N.P. Evaluation of adaptation reserve opportunities of the child''s body as the basis in diagnosis of prenosological states / N.P. Setko, E.V. Bulycheva // Issues of school and University medicine and health.-2015.-№4.-P.53-54.

9. Турдыева Ш.Т. Выявление групп риска хронической гастродуоденальной патологии среди детей и подростков / Турдыева Ш.Т. // Вопросы детской диетологии. -2015. -13(6). –С.18-22.

Turdyeva Sh.T. Identification of risk groups for chronic gastroduodenal pathology among children and adolescents / Sh.T. Turdyeva // Questions of Children's Dietology.-2015.-V.13, № 6.-P.18-22.

10. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population / P.M. Sherman, E. Hassall, U. Fagundes-Neto [et al.] // Am J Gastroenterol.-2009.-V.104, № 5.-P.1278-95. DOI: 10.1038/ajg.2009.129.

11. Cam S. Risk of gastric cancer in children with Helicobacter pylori infection / S. Cam // Asian Pac J Cancer Prev.-2014.-V.15, № 22.-P.9905-8. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.22.9905.

12. Contributing factors to the development of childhood asthma: working toward risk minimization / G.V. Guibas, S. Megremis, P. West [et al.] // Expert Rev Clin Immunol.-2015.-V.11, № 6.-P.721-35. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1035649.

13. Detection of Helicobacter pylori in children and adolescents using the monoclonal coproantigen immunoassay and its association with gastrointestinal diseases / V. Castillo-Montoya, E. Ruiz-Bustos, M.E. Valencia-Juillerat [et al.] // Cir Cir.-2017.-V.85, № 1.-P.27-33. DOI: 10.1016/j.circir.2016.05.008.

14. Kurilovich S.A. Epidemiological studies in gastroenterology: long-term siberian experience of Helicobacter pylori and related diseases / S.A. Kurilovich, OV. Reshetnikov // Eksp Klin Gastroenterol.-2015.-№ 3.-P.4-10.

15. Osokina I.V. Iodine deficiency cretinism in Tuva Republic, Siberia / I.V. Osokina // Acta Scientific Nutritional Health.-2019.-V3, № 12.-P.72-74.

16. Prevalence and peculiarity of corpus atrophic gastritis in population with high level of Helicobacter pylori infection / A.V. Belkovets, S.A. Kurilovich, O.V. Reshetnikov [et al.] // Eksp Klin Gastroenterol.-2016.-№ 9.-P.8-13.

17. Tian J. Pediatric cardiovascular risk factors / J. Tian, X. An, M. Fu // Minerva Pediatr.-2017.-V69, № 3.-P.225-229. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04713-7.

Ю.Р. Ахмельдинова, Л.С. Эверт, Т.В. Потупчик

УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА BDNF У ПОДРОСТКОВ С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.27

УДК 616.8-009.832-053.6

Определяли уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови подростков в возрасте 12-17 лет с синкопальными состояниями. Более низкое содержание BDNF в плазме крови выявлено у большого числа обследуемых подростков. Учитывая значимую роль BDNF в модуляции нейропластических процессов, выявленное снижение его уровня, вероятно, можно расценивать в качестве метаболического маркера риска возникновения и наличия нейродегенеративных процессов в мозговой ткани подростков с рецидивирующими синкопе. Данное предположение может быть подтверждено дальнейшими исследованиями. Выводы: синкопальные состояния у подростков ассоциированы с более низким содержанием мозгового нейротрофического фактора BDNF. Среди подростков с синкопальными состояниями больше лиц с незначительно- и значительно сниженным уровнем BDNF в сравнении с группой без синкопе.

Ключевые слова: подростки, синкопальные состояния, мозговой нейротрофический фактор BDNF.

We determined the level of brain neurotrophic factor BDNF in plasma of adolescents aged 12-17 with syncopal conditions. Lower BDNF levels in plasma were found in a large number of adolescents examined. Taking into account the significant role of BDNF in the modulation of neuroplastic processes, the revealed decrease in its level can probably be regarded as a metabolic marker of the risk of neurodegenerative processes appearance and presence in brain tissue of adolescents with recurrent syncope. This assumption can be confirmed by further studies. Conclusions: syncopal conditions in adolescents are associated with a lower content of brain neurotrophic factor BDNF. In adolescents with syncopal conditions, there are more individuals with slightly or significantly lower BDNF compared to the group without syncope.

Keywords: adolescents, syncopal conditions, brain neurotrophic factor BDNF.

Введение. Синкопе (обморок) – эпизод внезапной кратковременной потери сознания, ассоциированный с резким ослаблением постурального мышечного тонуса и характеризующийся спонтанным восстановлением церебральных функций. Главными признаками синкопального состояния являются внезапность развития, кратковременность и обратимость. Проблема нейрогенных синкопальных состояний, относящихся к психосоматическим расстройствам, является в настоящее время актуальной проблемой медицины [2]. Не менее важной задачей является своевременная диагностика и эффективная коррекция этих нарушений с учетом особенностей метаболических процессов, протекающих в мозговой ткани и влияющих на функционирование ЦНС [6,7,10,13].

По результатам крупных популяционных исследований, частота синкопе у детей составляет 126 на 100000 детей и подростков [16,18,19]. Согласно эпидемиологическим данным, 15-20% подростков испытывают, по меньшей мере, единичный эпизод синкопе до достижения возраста 18 лет [3]. Частота встречаемости эпизодов синкопальных состояний у школьников г. Красноярска, по данным анкетного опроса, составляет 7,6% с преобладанием у девочек по сравнению с мальчиками и у старших школьников по сравнению с детьми младшего школьного возраста [5]. Наиболее частые и значимые виды

АХМЕЛЬДИНОВА Юлия Ринатовна – студентка Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, axmeldinova@mail.ru; **ЭВЕРТ Лидия Семеновна** – д.м.н., гл.н.с. НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; проф. ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова», https://orcid.org/0000-0003-0665-7428, lidiya_evert@mail.ru; **ПОТУПЧИК Татьяна Витальевна** – к.м.н., доцент КрасГМУ, https://orcid.org/0000-0003-1133-4447.

синкопальных состояний у детей и подростков включают в себя: вазовагальный обморок (до 90% от всех случаев синкопе), ортостатический обморок (8-10%), респираторно-аффективные приступы (только у детей от 6 мес. до 2 лет), токсические/лекарственные синкопе (отравление, побочное действие лекарственных препаратов, встречаются редко), кардиогенные синкопе (около 5 % всех случаев синкопе).

Существует множество причин, способных провоцировать приступы потери сознания. В большинстве случаев синкопальные состояния имеют первично неврогенный характер и опосредованы условно- или безусловно-рефлекторными механизмами регуляции сердечно-сосудистой системы, вызывающими ответную реакцию организма на внешние воздействия. Однако они могут проявляться при декомпенсации тяжелых соматических заболеваний и церебральных патологических процессов, угрожающих жизни ребенка (опухоль головного мозга, аневризма сосудов мозга и т.д.).

Непосредственной причиной синкопальных состояний является резкое и внезапно возникшее снижение кровоснабжения головного мозга ниже уровня, необходимого для поддержания адекватного метаболизма мозговой ткани. Следствием повторных эпизодов гиповолемии головного мозга у детей с синкопальными состояниями и возникающей на ее фоне гипоксии нейронов может быть развитие дегенеративных процессов в веществе головного мозга.

Особую роль в модуляции нейропластических процессов играют нейротрофические ростковые факторы (НТФ). На сегодняшний день наиболее изученным является мозговой нейротрофический фактор – brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF). Он относится к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, способствуют формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде. BDNF играет решающую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в восстановлении функций при травматических и сосудистых поражениях нервной системы. BDNF представляет собой белок с молекулярной массой 27 кДа, экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах, тромбоцитах, а также в леммоцитах [17]. В период развития нервной системы BDNF участвует в дифференцировке нейронов, в синаптогенезе, играет роль в долгосрочном потенциировании и синаптической пластичности. Предполагается, что он может играть роль в образовании памяти.

Поскольку эмбриональное развитие тромбоцитов и нейронов происходит от одного и того же предшественника в нервном гребешке, концентрация BDNF в крови может отражать уровень синтеза BDNF в ЦНС. На сегодняшний день известно 2 типа рецепторов к BDNF: первые - низкоафинные рецепторы к NGF с молекулярной массой 75 кДа (LNGFR), вторые - высокоафинные рецепторы к тропомиозинкиназе-B с молекулярной массой 145 кДа (TrkB) [15]. Эти рецепторы определяют специфичность действия BDNF. Функциональная активность нейротрофических факторов (в т.ч. BDNF) довольно велика. В период развития нервной системы они участвует в дифференцировке, созревании нейронов и формировании синапсов. Во взрослом организме играют нейропротекторную роль, осуществляют защиту нейронов головного мозга от гипоксии и ишемии [14]. BDNF и серотонинергическая система, взаимодействуя друг с другом в ЦНС и совместно модулируя мозговые процессы, участвуют в патогенезе тревоги, депрессии и нарушении когнитивных процессов у человека.

Терапия антидепрессантами увеличивает выработку BDNF, что приводит к восстановлению процессов нейрогенеза и нейрональной пластичности. В последние годы широко исследуется возможность использования показателя концентрации BDNF в сыворотке крови и/или полиморфизмов гена BDNF для прогноза или оценки эффективности ответа на терапию. Выявление значимой роли НТФ и, в частности, BDNF в стимуляции нейропластичности является перспективным в лечении сосудистых, травматических и нейродегенеративных заболеваний нервной системы.

Целью нашего исследования была оценка уровня мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с нейрогенными синкопальными состояниями.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были подростки 12-17 лет (мальчики и девочки) в количестве 225 чел., предметом исследования – нейротрофический фактор BDNF. Основную группу составили 63 подростка с нейрогенными синкопальными состояниями, в контрольную группу включено 162 подростка без эпизодов синкопе в анамнезе. Информацию о наличии синкопальных состояний получали путем анкетирования.

Определение уровня нейротрофического фактора BDNF в плазме крови проводили на аппарате «Multiscan FC» (Финляндия, 2009) методом ИФА Quantikine®ELISA с использованием набора реактивов R&D systems® (США). Содержание BDNF в анализируемых образцах плазмы выражали в пг/мл.

Обследование проводили после получения письменного информированного согласия родителей подростков младше 15 лет или самих подростков старше 15 лет на участие их в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол от 16.03. 2020 г.).

Статистическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики в программе «Statistica 12» [8]. Результаты анализа количественных признаков представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Бинарные признаки представлены в виде % доли и границ доверительного интервала, оцененного по методу Вилсона. Достигнутый уровень значимости различий (p) для количественных показателей определялся по U-критерию Манна–Уитни, для бинарных признаков – по критерию $\chi 2$ Пирсона. Различия между группами считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для оценки уровня BDNF в плазме крови обследованных подростков на первом этапе нами были разработаны внутренние нормативы данного показателя: определены процентильные значения мозгового нейротрофического фактора у подростков контрольной группы. Значения 5‰ у подростков контрольной группы были равны 256 пг/мл, 10 – 321; 15 – 394; 25 – 527; 50 – 8234; 75 – 1122; 85 – 1420; 90 – 1660 и 95‰ – 1990 пг/мл. Критерии оценки уровней BDNF представлены в табл. 1-2.

В результате проведенного исследования установлено, что среди обследованных с синкопальными состояниями было большее число подростков с незначительно сниженным уровнем BDNF (14,3%, ДИ=7,9-24,3%) в сравнении с контрольной группой (6,6%, ДИ=3,9-10,9%, $\chi 2$ = 3,93, p=0,0475). Доля подростков со значительно сниженным уровнем анализируемого фактора была также значительно больше в группе с эпизодами синкопе в анамнезе (10,0%, ДИ=4,9-19,2%),

Таблица 1

Критерии оценки нормального и повышенного уровня BDNF в плазме крови

Процентильный диапазон, ‰		Диапазон процентильных значений BDNF		Уровень BDNF в плазме крови
≥ 25	≤ 75	≥ 527	≤ 1122	Нормальный
> 75	≤ 85	> 1122	≤ 1420	Незначительно повышен
> 85	≤ 90	> 1420	≤ 1660	Умеренно повышен
> 90	≤ 95	> 1660	≤ 1990	Значительно повышен
> 95		> 1990		Высокий

Таблица 2

Критерии оценки сниженного уровня BDNF в плазме крови

Процентильный диапазон, ‰		Диапазон процентильных значений BDNF		Уровень BDNF в плазме крови
< 25	≥ 15	< 527	≥ 394	Незначительно снижен
< 15	≥ 10	< 394	≥ 321	Умеренно снижен
< 10	≥ 5	< 321	≥ 256	Значительно снижен
< 5		< 256		Низкий

чем в группе без синкопальных состояний (1,5%, ДИ=0,5-4,4%, $\chi2$ = 10,36, p=0,0013). Относительно других градаций уровня BDNF плазмы крови статистически значимых различий в сравниваемых группах выявлено не было, но среди подростков с синкопальными состояниями отмечалась четко выраженная тенденция к большему числу лиц с уровнем BDNF ниже нормативных значений. В то же время результаты проведенного нами сравнительного анализа позволили констатировать наличие тенденции к большей встречаемости подростков с нормальным и повышенным уровнем BDNF в группе без синкопе в анамнезе.

Как видно по табл. 3, подростки с синкопальными состояниями имели статистически значимо более низкое содержание мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови в сравнении с уровнем аналогичного показателя подростков без синкопе в анамнезе.

Многочисленными исследованиями последних лет показано, что BDNF играет существенную роль в патофизиологии большого числа заболеваний и патологических состояний. Установлено снижение содержания этого нейротрофического фактора при целом ряде заболеваний и синдромов, при нарушении памяти и когнитивных функций. Так, снижение уровня BDNF выявлено у взрослых пациентов с хронической головной болью напряжения [11] и лиц с нарушением памяти и когнитивной дисфункцией [1].

Установлен факт наличия меньшего числа лиц с нормальной плазменной концентрацией BDNF и большей доли лиц с низким содержанием данного показателя у подростков с синдромом соединительнотканной дисплазии, дорсопатией, синдромом вегетативной дисфункции, артериальной гипертензией, рецидивирующей цефалгией и астеническим синдромом. Подростки с нарушением психоэмоционального статуса отличаются более низким содержанием BDNF в плазме, выявлена тенденция к снижению концентрации BDNF по мере нарастания степени выраженности дистресса, депрессии, тревоги, соматизации и астении [12].

Таблица 3

Содержание BDNF в плазме крови подростков с синкопальными состояниями и без синкопе, пг/мл

Группа	M	N	Me	25‰	75‰	Std. Dev.	P_{1-2}
1-я – без синкопальных состояний	999,53	162	892,00	590,00	1190,00	643,31	0,0135
2-я – с синкопальными состояниями	814,12	63	705,00	471,00	1009,00	453,10	

Выявлена взаимосвязь между уровнем сывороточной концентрации мозгового нейротрофического фактора у детей с гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга, у которых сывороточная концентрация BDNF была ниже в 1,3-1,6 раза [4]. Т.В. Самсоновой [9] установлено снижение адаптационных возможностей аппарата ауторегуляции мозгового кровообращения и вегетативной регуляции у детей подросткового возраста, перенесших перинатальные гипоксические поражения головного мозга средней степени тяжести, сопряженное со снижением продукции нейропептида субстанции P в возрасте 10–14 лет и нейротрофического фактора головного мозга BDNF – в 15–17 лет.

Полученные нами данные подтверждают выявленную Т.В. Самсоновой направленность изменений уровня BDNF у подростков с последствиями ППЦНС в анамнезе и последующим развитием вегетативной дисфункции. В нашем исследовании синкопальные состояния у обследованных подростков имели нейрогенную этиологию, обусловленную наличием синдрома вегетативной дисфункции преимущественно ваготонического типа, а у лиц с гипертензией – симпатикотонического типа. В анамнезе у большей части обследованных имелись указания на перенесенное перинатальное поражение ЦНС.

К настоящему времени хорошо известна важная роль BDNF в модуляции нейропластических процессов, в регенерации нейронов головного мозга и восстановлении их функций. По нашему мнению, снижение плазменного уровня BDNF можно расценивать в качестве метаболического маркера наличия и риска возникновения нейродегенеративных процессов в головном мозге подростков с повторными эпизодами нейрогенных синкопе.

Выводы:

1. Наличие синкопальных состояний у подростков ассоциировано с более низким уровнем мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови.

2. Среди подростков с синкопальными состояниями больше лиц с незначительно- и значительно сниженным уровнем BDNF в сравнении с группой без синкопе в анамнезе.

3. Оценка значимости сниженного уровня BDNF плазмы крови в качестве метаболического маркера наличия и риска возникновения нейродегенера-

тивных процессов в ткани головного мозга подростков с синкопальными состояниями является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Гомазков О.А. Сигнальные молекулы мозга и эпигенетические факторы при нейродегенеративных и психических расстройствах / О.А. Гомазков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – 10. – С. 102-110. doi: 10.17116/jnevro2015115101102-110

Gomazkov O.A. Signal brain molecules and epigenetic factors in neurodegenerative and psychic disorders / O.A. Gomazkov // Journal of neurology and psychiatry. - 2015. - №10. - P. 102-110.

2. Макаров И.В. Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста / И.В. Макаров. – СПб.: Наука и Техника, 2013. – 416 с.

Makarov I.V. Clinical psychiatry of children and teenagers / I.V. Makarov. - SPb.: Science and Technology. - 2013. - 416 p.

3. Мутафьян О.А. Аритмии сердца у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение) / О.А. Мутафьян. – СПб.: Невский диалект, 2003. – 223 с.

Mutafyan O.A. Heart arrhythmias in children and teenagers (clinic, diagnostics and treatment) / O.A. Mutafyan. – SPb.: Nevsky dialect, 2003. - 223 p.

4. Новикова Д.А. Влияние комплексной терапии на содержание нейротрофических факторов у новорожденных детей с церебральной ишемией / Д.А. Новикова, Е.Н. Арсеньева // Российский педиатрический журнал. – 2012. - № 5. – С. 9-13.

Novikova D.A. Influence of complex therapy on the neurotrophic factors content in newborn children with cerebral ischemia / D.A. Novikova, E.N. Arsenieva // Russian pediatric journal. - 2012. - № 5. - P. 9-13.

5. Нягашкина Е.И. Клинико-функциональная характеристика детей, страдающих синкопальными состояниями и аффективно-респираторными приступами: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Е.И. Нягашкина. - Красноярск, 2008. – 24 с.

Nyagashkina E.I. Clinical and functional characteristics of children suffering from syncopal states and affective-respiratory attacks: autoref. dis. cand. of med. scie. / E.I. Nyagashkina. - Krasnoyarsk, 2008. - 24 p.

6. Оценка психоэмоционального статуса, латерального фенотипа и высших мозговых функций у детей и подростков: программа для ЭВМ / Л.С. Эверт, Л.И. Покидышева, А.А. Егоров [и др.]; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». - Красноярск, 2016. (Гос. рег. программы для ЭВМ № 2016614566).

Assessment of the psycho-emotional status, the lateral phenotype and the higher brain functions in children and teenagers: Computer program / L.S. Evert, L.I. Pokidysheva, A.A. Egorov E.I. [et al.]; FSBNU "Scientific research institute of medical problems of the North". - Krasnoyarsk, 2016. (State reg. program for computer № 2016614566).

7. Потупчик Т.В. Ноотропные препараты при нарушениях когнитивных функций у детей / Т.В. Потупчик, О.Ф. Веселова, Л.С. Эверт // Врач. – 2016. – № 4. – С. 75-78.

Potupchik T.V. Nootropic drugs for the cognitive functions disorders in children / T.V. Potupchik, O.F. Veselova, L.S. Evert // Vrach. - 2016. - № 4. - P. 75-78.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA» / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. –305 с.

Rebrova O.Yu. Statistical analysis of the medical data. Application of the "STATISTICA" application package / O.Yu. Rebrova. – M.: Media Sphere, 2002. –305 p.

9. Самсонова Т.В. Применение семакса в восстановительном лечении детей первого года жизни с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга / Т.В. Самсонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. - № 5. – С. 109-114.

Samsonova T.V. Semax application in the rehabilitation treatment of the first year children with perinatal hypoxic ischemic brain lesion / T.V. Samsonova // Russian bulletin of perinatology and pediatrics. - 2013. - № 5. - P. 109-114.

10. Способ оценки нарушений психосоматического статуса у детей и подростков / Л. С. Эверт, С. Ю. Терещенко, С. В. Реушева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №4. – URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24897 (дата обращения: 07.07.2016).

Method of assessment of psychosomatic status disorders in children and adolescents / L. S. Evert, S.Yu. Tereshchenko, S.V. Reusheva [et al.] // Modern problems of science and education. - 2016. - №4. - URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24897 (date of address: 07.07.2016).

11. Тян К.В. Уровень нейротрофического фактора головного мозга у пациентов с головной болью напряжения / К.В. Тян, П.П. Калинский, А.В. Ракитова // Российский журнал боли. – 2018. - 2(56). – С. 76.

Tian K.V. Neurotrophic factor level in the brain at the patients with the tension headache / K.V. Tian, P.P. Kalinskiy, A.V. Rakitova // Russian Journal of Pain. - 2018. - №2 (56). - P. 76.

12. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с дисплазией соединительной ткани и различными психосоматическими синдромами / Л.С. Эверт, Т.В. Потупчик, С.В. Реушева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2018. - №5: URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28072 (дата обращения: 07.04.2020).

Brain neurotrophic factor BDNF level in adolescents with connective tissue dysplasia and various psychosomatic syndromes / L.S. Evert, T.V. Potupchik, S.V. Reusheva [et al.] // Modern problems of science and education. - 2018. - №5: URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28072 (date of address: 07.04.2020).

13. Эмоционально-поведенческие расстройства у школьников южных регионов Сибири с синкопальными состояниями / Л.С. Эверт, С.В. Реушева, Е.С. Паничева [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 140-144.

14. Kuipers S.D. Brain-derived neurotrophic factor and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy / S.D. Kuipers, C.R. Bramham // CurrOpin Drug DiscovDevel. - 2006. - Vol. 9. - P. 580-586.

15. Leinninger Gina M. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy /Leinninger Gina M., Andrea M. Vincent // Journal of the Peripheral Nervous System. –2004. - Vol. 9(1). - P. 26.

16. Maron B.J. Sudden death in young athletes / B.J. Maron // N Engl J Med. - 2003. - Vol. 349(11). - P. 1064-1075.

17. Martinowich K. New insights into BDNF function in depression and anxiety / K. Martinowich, H. Manji, B. Lu // Nat Neurosci. - 2007. - Vol.10. - P. 1089-1093. DOI: 10.1038/nn1971 // Nat Neurosci. - 2007.

18. Mcleod K.A. Syncope in childhood / K.A. Mcleod // Arch Dis Child. - 2003. - Vol. 88 (4). - P. 350-353. DOI:10.1136/adc.88.4.350.

19. Use of an event recorder in the decision for pacemaker implantation in a child with syncope / H.A. Verhaaren, O. Vanakker, V. Coster [et al.] // Eur J Pediatr. - 2002. - Vol. 161(5). - P. 267-269. DOI: 10.1007/s00431-002-0928-6.

Е. В. Ферубко

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.28

УДК: 615;615.243;616.33;616.34

Исследовалась фармакологическая активность суммы фенольных соединений, выделенной из многокомпонентного экстракта «Гексафит», обладающего желчегонной активностью, и её роль в механизме действия данного экстракта. Установлено положительное влияние суммы фенольных соединений на холатообразующее, холатовыделительное, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие экстракта «Гексафит» в экспериментах на лабораторных животных.

Ключевые слова: многокомпонентный растительный экстракт, сумма фенольных соединений, желчегонное действие.

The pharmacological activity of the sum of phenolic compounds isolated from the multicomponent extract "Hexafeet", which has choleretic activity, and its role in the mechanism of action of this extract were studied. The positive effect of the sum of phenolic compounds on the cholate-forming, cholato-separation, antioxidant and membrane-stabilizing effect of "Hexafeet" extract in experiments on laboratory animals has been established.

Keywords: multicomponent plant extract, sum of phenolic compounds, choleretic effect.

Введение. Заболевания органов пищеварения занимают ведущее место в общей структуре болезней человека и для них свойственны рецидивирующее течение, функциональный характер расстройств при органической природе патологии [14, 9].

Применение желчегонных средств растительного происхождения показано при хронических заболеваниях печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей [11]. Арсенал лекарственных средств растительного происхождения, обладающих желчегонной активностью, невелик и представлен сборами, а также очищенными экстрактами в форме таблеток фламина, калефлона и хофитола, раствором хофитола для приема внутрь, таблетками аллохола и др. [4].

В этой связи расширение номенклатуры лекарственных средств, обладающих желчегонной активностью, является перспективным. Учитывая это обстоятельство, создание новых и эффективных лекарственных средств на основе рациональной растительной композиции является целесообразным [5, 12, 13].

На основании информационно-аналитического изучения литературы и данных предварительного фитохимического изучения растительного сырья нами был разработан экстракт сухой под условным названием «Гексафит», обладающий желчегонной активностью, благодаря содержанию в нем БАВ, прежде всего фенольной природы [8].

В этой связи **целью** наших исследований явилось выяснение роли суммы фенольных соединений, выделенной из гексафита, для трактовки механизма его действия, в частности желчегонной активности.

Материалы и методы исследования. Объект исследований – сумма фенольных соединений, выделенная из экстракта «Гексафит».

Экстракт сухой, под условным названием «Гексафит», получен из следующих видов растительного сырья: цветки бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) – 300 г, цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*) – 100 г, плоды шиповника (*Rosa* sp.) – 100 г, листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) – 100 г, листья мяты перечной (*Mentha piperita* L.) – 50 г, корни солодки голой *(Glycyrrhiza glabra* L.) – 50 г.

Гексафит получен при совместном экстрагировании компонентов горячей (75-85 °С) водой. В нем содержатся полисахариды, флавоноиды, каротиноиды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Доминирующими компонентами в полученном экстракте являются фенольные соединения, которые составляют 35-37%. Стандартизация экстракта «Гексафит» осуществлена по сумме флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт и изосалипурпозид-стандарт, при этом регламентируется содержание суммы флавоноидов не менее 4 % в первом случае и не менее 15 % во втором случае [8].

Сумма фенольных соединений, выделенная из гексафита, получена на полиамидном сорбенте фирмы «WOEL» илюированием спирто-водной смесью в возрастающей концентрации.

Работа выполнена в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах», с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты проведены на 120 нелинейных крысах-самцах с исходной массой 180-200 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводили согласно Приказу МЗ РФ за № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», по нормам надлежащей лабораторной практики (GLP). Исследования одобрены Биоэтической комиссией института (протокол № 7 от 1 октября 2018 года).

Проводили изучение влияния суммы фенольных соединений гексафита на желчегонную функцию печени интактных крыс при однократном введении в дозах 100 мг/кг и 500 мг/кг.

Желчь у наркотизированных крыс (тиопентал натрия, 45 мг/кг) получали по общепринятой методике [7] с помощью полиэтиленовой канюли,

ФЕРУБКО Екатерина Владимировна – к.м.н., зав. отделом ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), eferubko@yandex.ru

вставленной в общий желчный проток. О степени желчегонной активности суммы фенольных соединений, выделенной из гексафита, судили по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи у крыс, которую собирали каждый час в течение 4 ч, а также по содержанию в желчи желчных кислот.

Определение антиоксидантной активности суммы фенольных соединений, выделенной из гексафита, проводили при внутрижелудочном (1 раз в день) курсовом применении в указанных дозах в течение 10 дней при тетрахлорметановом (CCl_4) гепатите у крыс, начиная со 2-го дня после первого введения повреждающего агента. Повреждение печени вызывали внутрижелудочным введением крысам 50 % масляного раствора тетрахлорметана в объеме 0,4 мл/100 г массы животного 1 раз в сутки в течение 4 дней [2]. Крысы контрольной группы получали воду, очищенную в соответствующем объеме по схеме введения, аналогичной введению суммы фенольных соединений, выделенной из гексафита. Исследования проводили через 7, 14 и 21 сут. от начала эксперимента. Для оценки свободнорадикального окисления липидов был использован метод хемилюминесцентного анализа липидов. Спонтанную хемилюминесценцию липидов печени, индуцированное свечение гомогената из этого органа регистрировали на специальной квантометрической установке, предназначенной для измерения слабых световых потоков [3]. Липиды из ткани печени экстрагировали по методу Folch J. с соавторами [10] хлороформ-метаноловой смесью, свежеприготовленной в соотношении 2:1 по объему.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением пакета программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Определение нормальности распределения переменных проводили на основании гистограмм распределения, величин асимметрии и эксцессов. Для оценки достоверности различий выборок, близких к нормальному распределению, применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми значениями считали значимыми при уровне вероятности 95% и более ($p < 0{,}05$) [1].

Результаты и обсуждение. В целях уточнения механизма действия гексафита были проведены специальные опыты с введением интактным крысам суммы фенольных соединений, выделенной из него. Изучалось влияние суммы фенольных соединений, выделенной из гексафита, на скорость секреции желчи (табл.1) и на содержание желчных кислот в желчи у интактных крыс (табл.2).

Предварительно крысы были распределены на 3 группы: контрольная, опытная 1-я и опытная 2-я, по 8 крыс в каждой группе. Сумму фенольных соединений гексафита крысам опытных групп вводили однократно *per os* в дозах 100 и 500 мг/кг. Крысам контрольной группы вводили в эквиобъемном количестве воду, очищенную однократно *per os.*

Результаты показывают, что введение интактным крысам указанной суммы фенольных соединений сопровождалось ускорением секреции желчи. Данный специфический фармакологический эффект суммы фенольных соединений в дозе 500 мг/кг был более выраженным, чем при дозе 100 мг/кг. Продолжительность холеретической реакции в этих условиях была высокой (4-5 ч). Таким образом, установлено желчегонное действие суммы фенольных соединений, выделенной из гексафита.

Введение интактным крысам указанной суммы фенольных соединений сопровождалось повышением синтеза желчных кислот, благодаря этому содержание их в выделяемой желчи возрастало почти в 2 раза по сравнению с данными в контроле. Установленный фармакологический эффект суммы фенольных соединений в дозе 500 мг/кг был также более выраженным, чем при использовании ее в дозе 100 мг/кг. В результате проведенных экспериментов установлено холатообразующее и холатовыделительное действие изучаемой суммы фенольных соединений.

В последующем, в соответствии с задачами исследования, были проведены специальные опыты по оценке антиоксидантного действия суммы фенольных соединений гексафита. На модели токсического гепатита, вызванного введением тетрахлорметана крысам, изучали динамику свободнорадикального окисления липидов печени под влиянием суммы фенольных соединений.

Предварительно крысы были распределены на 4 группы: интактная, контрольная, опытная 1-я и опытная 2-я, по 24 крысы в каждой группе. Крысам опытной 1-й группы вводили в желудок через зонд сумму фенольных соединений гексафита в дозе 100 мг/кг 1 раз в сут. в течение 10 дней, начиная со 2-го дня после первого введения повреждающего агента. Крысам опытной 2-й вводили сумму фенольных соединений гексафита в дозе 500 мг/кг по аналогичной схеме. Животным контрольной группы вводили в эквиобъемном количестве воду, очищенную по аналогичной схеме. Животные интакт-

Таблица 1

Влияние суммы фенольных соединений гексафита на скорость секреции желчи у интактных крыс

Группа животных	Доза, мг/кг	Скорость секреции желчи в мг/мин на 100,0 г				
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч
Контрольная	-	4,1±0,3	4,3±0,4	3,9±0,4	3,2±0,1	2,8±0,2
Опытная 1-я	100	3,6±0,2	4,9±0,4	5,6±0,5*	4,7±0,4*	3,4±0,2
Опытная 2-я	500	4,2±0,2	5,9±0,5*	6,4±0,5*	6,4±0,5*	5,2±0,3*

Примечание. В табл. 1-3 * – различия статистически значимы между данными контрольной и опытной групп при $p<0{,}05$.

Таблица 2

Влияние суммы фенольных соединений гексафита на содержание желчных кислот в желчи у интактных крыс

Группа животных	Доза, мг/кг	Содержание желчных кислот за 1 ч, мг/100,0 г				Всего холатов за 4 ч, мг/100,0 г
		2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Контрольная	-	1,50±0,4	1,35±0,3	0,80±0,4	0,61±0,1	4,26±0,3
Опытная 1-я	100	1,80±0,4	2,80±0,6*	2,19±0,5*	1,25±0,4*	8,04±0,5*
Опытная 2-я	500	2,46±0,4	2,56±0,5*	2,77±0,5*	2,08±0,2*	9,87±0,5*

ной группы служили дополнительным контролем.

Динамика изменения показателей хемилюминесценции липидов печени под влиянием суммы фенольных соединений экстракта при экспериментальном (CCl4) гепатите у белых крыс изучена на 7-е,14-е и 21-е сут. (табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения показателей хемилюминесценции липидов печени (имп./с) под влиянием суммы фенольных соединений экстракта при экспериментальном (CCl_4) гепатите у крыс

Срок исследования, сут.	Хемилюминесценция липидов печени в группах крыс			
	интактная	контрольная	сумма фенольных соединений гексафита в дозах, мг/кг: 100, опытная 1-я	сумма фенольных соединений гексафита в дозах, мг/кг: 500, опытная 2-я
7-е	51,5±3,8	153,6±15,4	113,3±10,3*	101,0±9,5*
14-е	49,2±5,9	168,2±6,2	112,2±7,2*	96,7±12,1*
21-е	47,5±3,2	75,0±9,0	62,4±7,4	63,2±3,1

Результаты проведенных исследований показали, что введение суммы фенольных соединений гексафита характеризуется выраженным торможением свечения липидов печени. На фоне её введения в дозе 100 мг/кг скорость радикальных реакций снижается на 15,2-33,3 % в зависимости от сроков исследования и развития патологического процесса в печени.

Более выраженный ингибирующий эффект на процессы свободнорадикального окисления липидов в поврежденном органе был обнаружен при применении суммы фенольных соединений гексафита в дозе 500 мг/кг. В сроки развития гепатита – 7-е, 14-е и 21-е сут. снижение уровня слабого свечения липидов печени составило 25,5; 42,6 и 15,8 % соответственно.

Таким образом, интенсивность свободнорадикального окисления липидов под влиянием суммы фенольных соединений, выделенной из экстракта «Гексафит», значительно снижается. Как известно, эта способность фенольных соединений обусловлена их мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием [6].

Оказывая мембраностабилизирующее действие, сумма фенольных соединений, выделенная из гексафита, повышает функциональную активность гепатоцитов, мобилизуют резервные возможности печени, вследствие чего происходят функциональные и структурные перестройки, проявляющиеся повышением желчеобразовательного и желчевыделительного процессов, уменьшением выраженных расстройств обмена веществ и предотвращением грубых нарушений в структуре органов гепатобилиарной системы.

Заключение. Результаты последовательно проведенных серий экспериментов для выяснения роли фенольных соединений в механизме действия экстракта «Гексафит», в том числе в проявлении желчегонной активности, позволили сделать вывод о положительном влиянии суммы фенольных соединений, выделенной из гексафита, на проявление желчегонной, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности экстракта «Гексафит».

Литература

1. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.

Borovikov V.P. A popular introduction to modern data analysis in the STATISTICA system / V.P. Borovikov. – M.: Hot line. Telekom, 2014. – 288 p.

2. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени / А.О. Буеверов // Российский медицинский журнал. –2012. – № 3. – С. 107-110.

Bueverov A.O. Liver damage with drugs / A.O. Bueverov // Russian medical journal. – 2012. - № 3. – P. 107-110.

3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. - 1988. - №7 - С. 43-50.

Vladimirov Yu.A. Free radicals and antioxidants / Yu.A. Vladimirov // RAMN Herald. - 1988. - №7. - P. 43-50.

4. Государственный реестр лекарственных средств – URL https://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 07.01.2020).

State register of medicines. URL https://grls.rosminzdrav.ru/ (accessed on 07.01.2020)

5. Лубсандоржиева П.-Н.Б. Разработка и стандартизация фитосредств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения / П.-Н.Б. Лубсандоржиева. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016.- 280 с.

Lubsandorzhieva P.-N.B. Development and standardization of herbal medicines for the treatment and prevention of digestive diseases / P.-N.B. Lubsandorzhieva. – Ulan-Ude: Izd-vo BNC SO RAN, 2016. – 280 p.

6. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний / С.М. Николаев. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2012. –286 с.

Nikolaev S.M. Phytopharmacotherapy and disease phytopharmacoprophylaxis / S.M. Nikolaev. – Ulan-Ude: Izd-vo BGU, 2012. –286 p.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1. - M.: Grif & Co, 2012. – 944 p.

8. Ферубко Е.В. Средство, обладающее желчегонной активностью, и способ его получения: Патент 2700681 Российской Федерации № 2700681 / Ферубко Е.В., Николаев С.М., Даргаева Т.Д. // Бюл. № 26. Заявл. 13.06.2019, опубл. 19.09.2019.

Ferubko E.V. Agent with choleretic activity and method for its preparation. Patent 2700681 of the Russian Federation / E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, T.D. Dargaeva //Bulletin № 26. Decl. 13.06.2019, publ. 19.09.2019.

9. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.

Cimmerman Ya. S. Unresolved and controversial issues of modern gastroenterology / Ya. S. Cimmerman. – M.: MEDpress-inform, 2013. – 224 p.

10. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch, M. Less, A.G.H. Sloane-Stanley // Journal of Biological Chemistry. – 1957. – Vol. 226. – P. 497–509.

11. Hirschfield G.M. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches / G.N. Hirschfield, E.J. Heathcote, M.E. Gershwin // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 1481 - 1496. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.004.

12. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine / M.A. Samani, N. Kafash-Farkhad, N. Azimi [et. al.] // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2015. – Vol. 5. – P. 146 - 157.

13. Natural products: perspectives in the pharmacological treatment in gastrointestinal anisakiasis / A. Valero, M.C. Romero, M. Gomez-Mateos [et. al.] // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2015. – Vol. 8. – P. 612-617. doi: 10.1016/j.apjtm.2015.07.017.

14. Zhang A. Recent advances in natural products from plants for treatment of liver diseases / A. Zhang, H. Sun, X. Wang // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 63. – P. 570 - 577.

А.А. Барило, С.В. Смирнова, И.В. Борисова

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПРИ ДЕРМАТОРЕСПИРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ ХАКАСИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.29
УДК 616.248-053.2

В исследовании проведено изучение особенностей спектра сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам детей Хакасии, больных атопическим дерматитом в сочетании с респираторными проявлениями аллергии, на основании аллергологического анамнеза, данных объективного осмотра и результатов кожного тестирования (prick-тест). Определено, что факторами риска развития дерматореспираторного синдрома у детей с поражением верхних дыхательных путей или полиорганным поражением респираторного тракта могут являться: длительное течение атопического дерматита, манифестация атопического дерматита на 1-м году жизни, отягощенная наследственность, кожный зуд, сезонность заболевания, высокая концентрация общего IgE в сыворотке крови, наличие сенсибилизации к пищевым и пыльцевым аллергенам, поливалентная сенсибилизация к молоку, яйцу, злакам. Проведенное исследование показало, что дети Хакасии имеют особенности спектра сенсибилизации в зависимости от расширения «шоковых» органов атопии от атопического дерматита до дерматореспираторного синдрома.
Ключевые слова: дерматореспираторный синдром, атопический дерматит, аллергены, сенсибилизация.

The study examined the characteristics of the spectrum of sensitization to food and inhalant allergens in children of Khakassia with atopic dermatitis in combination with respiratory manifestations of allergies based on allergological history, objective examination data and skin testing results (prick-test). It is defined, that risk factors for the development of dermatorespiratory syndrome in children with upper respiratory tract damage or multiple organ respiratory tract damage may include: long course of the atopic dermatitis, manifestation of atopic dermatitis in the 1st year of life, aggravated heredity, pruritus, seasonality of the disease, high concentration of total IgE in blood serum, the presence of sensitization to food and pollen allergens, multivalent sensitization to milk, egg, cereals. Our study showed that the children of Khakassia have features of the sensitization spectrum depending on the expansion of the “shock” organs of atopy from atopic dermatitis to dermatorespiratory syndrome.
Keywords: dermatorespiratory syndrome, atopic dermatitis, allergens, sensitization.

Введение. Атопический дерматит (АтД) является ключевым фактором запуска «атопического марша», который характеризуется этапностью развития сенсибилизации и трансформацией патологии от кожных проявлений к поражению респираторного тракта. Сочетанные клинические проявления аллергического поражения кожи и респираторного тракта в литературе обозначают как дерматореспираторный синдром (ДРС) [1,7]. ДРС характеризуется расширением спектра сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам с развитием поливалентной аллергии, чаще всего к пищевым и ингаляционным аллергенам [2,4]. Причем спектр сенсибилизации к тем или иным аллергенам имеет региональные особенности, что связано с экологическими и этно-бытовыми характеристиками региона проживания больных [3]. Неуклонный рост заболеваемости, тяжелое клиническое течение патологии с поражением нескольких «шоковых» органов и систем обуславливают необходимость изучения клинико-иммунологических особенностей системных проявлений аллергии с целью разработки эффективных мер профилактики прогрессирования атопии.

Цель работы – изучить особенности спектра сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам детей Хакасии, больных атопическим дерматитом в сочетании с респираторными проявлениями аллергии.

Материалы и методы исследования. Выполнено ретроспективное обследование детей Хакасии, больных атопическим дерматитом, находившихся под наблюдением аллерголога-иммунолога. Проанализировано 63 истории болезни детей в возрасте от 1,5 до 18 лет. Выделены группы с учетом нозологии: 1-я –атопический дерматит (n=20, средний возраст 5,0±1,6 года), 2-я – атопический дерматит в сочетании с аллергическим ринитом (n=22, 6,5±1,1), 3-я – атопический дерматит в сочетании с бронхиальной астмой (n=21, 5,0±0,9 года), в чистом виде – 28,6% (n=6), либо в сочетании с аллергическим ринитом – единая болезнь респираторного тракта (one way, one disease) – 71,4% (n=15).

Всем обследованным больным проведено определение концентрации общего IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Изучение спектра сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам проводилось на основании аллергологического анамнеза, данных объективного осмотра и результатов кожного тестирования (prick-тест) с учетом размеров волдырной реакции и величины гиперемии. Для статистического анализа применяли пакет прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни; расчета обобщающих коэффициентов: медиана (Me) и ошибка средней (m). Данные о концентрации общего IgE в сыворотке крови представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей [Me, Q25 - Q75]. Сравнение качественных признаков в группах проводили методом вариационного анализа с помощью точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Во всех группах больных доминировали детская (манифестации заболевания с 2 до 12 лет) и подростковая (старше 12 лет) формы атопического дерматита. Наибольшая частота встречаемости детской формы атопического дерматита была отмечена в 3-й группе – 85,7% (n=18), а подростковой – во 2-й группе, 36,4% (n=8). Младенческая форма атопического дерматита (с рожденья до 2 лет) наблюдалась только у детей 1-й группы – 10% (n=2) случа-

НИИ медицинских проблем Севера - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН: **БАРИЛО Анна Александровна** – к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0001-5349-9122, anntomsk@yandex.ru, **СМИРНОВА Светлана Витальевна** – д.м.н., проф., руковод. научного направления, ORCID: 0000-0002-1197-1481; **БОРИСОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог.

ев. Следовательно, наличие детской и подростковой форм АтД является фактором риска развития системных проявления аллергии с поражением как верхних, так и нижних отделов респираторного тракта, что согласуется с данными литературы [8].

Манифестация АтД у большинства больных произошла на первом году жизни: в 1-й группе больных в 68,4% (n=13/19), во 2-й – в 90 (n=18/20), в 3-й группе – в 100% (n=20/20) случаев, $p_{1,3}$=0,006. Причем дебют АтД до 6-месячного возраста в 1-й группе отмечен в 42% (n=9/19), во 2-й – в 90 (n=18/20), в 3-й группе – в 85% (n=17/20) случаев, $p_{1,2}$=0,004, $p_{1,3}$=0,01.

Анализ анамнестических данных о продолжительности грудного вскармливания показал, что во 2-й группе больных на грудном вскармливании до 1-месячного возраста находилось 28,5% (n=4) детей, что больше в сравнении с показателями других групп: 5,6% (1) в 1-й группе и 5,8% (1) в 3-й группе. Кроме того, грудное вскармливание до 1 года реже отмечено во 2-й группе больных в сравнении с 1-й и 3-й группами: 14,2% (2) относительно 27,8 (5) и 41,2% (7). Дети, находившиеся с рождения на искусственном вскармливании в 1-й, 2-й и 3-й группах, составили 5,6 (1); 7,1 (1) и 5,8% (n=1) соответственно.

Длительность течения АтД была статистически значимо больше в группах больных с дерматореспираторными проявлениями (2-я и 3-я группы) в сравнении с группой больных АтД с изолированным поражением кожи (1-я группа): 6,5±1,0 и 5,0±1,0 года относительно 3,5±0,8 года, $p_{1,2}$=0,003, $p_{1,3}$=0,1, $p_{2,3}$=0,06.

Отягощенную наследственность чаще всего имели больные 2-й и 3-й групп, в основном по линии матери, в сравнении с 1-й группой: 82,3 (n=14/17) и 80% (n=12/15) относительно 52,6% (n=10/19).

Жалобы на кожный зуд: в 1-й группе 63,1% (n=12/19), во 2-й – 89,5 (n=17/19), в 3-й – 75% (n=15/20) случаев, $p_{1,2}$=0,05.

Следовательно, длительное течение АтД способствует прогрессированию заболевания с развитием респираторных форм атопии. В литературе есть данные об ассоциации АтД и риском развития респираторной аллергии. Причем, у 60% детей с тяжелым течением АтД развивается бронхиальная астма [8].

Концентрация общего IgE в сыворотке крови составила: в 1-й группе – 48,5 МЕ/мл [27,5;121,5], во 2-й – 53,0 [41,0; 59,0], в 3-й группе – 189,0 МЕ/мл [37,0; 371,0], $p_{1,3}$=0,01, $p_{2,3}$=0,2. Следует подчеркнуть, что при расширении шоковых территорий атопического воспаления от АтД к ДРС увеличивается концентрация IgE в сыворотке крови, что согласуется с данными литературы [8].

Данные об особенностях пищевой аллергии у детей с дерматореспираторным синдромом в литературе крайне немногочисленны [1,2]. При анализе спектра сенсибилизации к пищевым аллергенам отмечено, что в 3-й группе статистически значимо чаще определена сенсибилизация к рыбе (треска, хек) в сравнении с 1-й и 2-й группами: 75,0% (n=12/16) относительно 22,2 (n=4/18) и 33,3% (n=7/21) соответственно, $p_{1,3}$=0,002, $p_{2,3}$=0,01 (табл. 1). Отмечено, что наличие пищевой аллергии к рыбе у больных АтД старше 14 лет увеличивает риск развития бронхиальной астмы [5], что согласуется с полученными нами данными. Сенсибилизация к коровьему молоку чаще определена в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й группой: 70,0% (n=14/20) и 77,3 (n=17/22) относительно 47,6% (n=10/21) соответственно, $p_{2,3}$=0,04.

Статистически значимых различий сенсибилизации к остальным пищевым аллергенам животного происхождения между обследованными группами не выявлено. Однако отмечено, что в группе больных АтД с полиорганным поражением респираторного тракта (3-я группа) чаще определена сенсибилизация к мясу курицы в сравнении с 1-й и 2-й группами: 57,1% (n=12/21) относительно 30,3 (n=6/20) и 40,9% (n=9/22).

Анализ спектра сенсибилизации к аллергенам растительного происхождения показал, что в 3-й группе статистически значимо чаще выявлена сенсибилизация к рису в сравнении с 1-й группой: 52,4% (n=11) относительно 15% (n=3) соответственно, $p_{1,3}$=0,01. В 3-й группе статистически значимо чаще определялась сенсибилизация к свёкле и груше в сравнении с 1-й группой: 55,6% (n=10/18) относительно 15,4 (n=2/13), $p_{1,3}$=0,02, и 35,7 (n=5/14) относительно 0% (n=0/11), $p_{1,3}$=0,03.

Статистически значимых различий сенсибилизации к остальным пище-

Таблица 1

Особенности спектра сенсибилизации к пищевым аллергенам больных выделенных групп, n (%)

Аллерген	Группа			
	1-я	2-я	3-я	p
Животного происхождения				
Коровье молоко	14 (70)/20	17 (77,3)/22	10 (47,6)/21	2,3=0,04
Мясо говядина	8 (40)/20	9 (40,9)/22	8 (38,1)/21	–
Желток куриного яйца	9 (47,4)/19	10 (47,6)/21	9 (45)/20	–
Белок куриного яйца	9 (47,4)/19	6 (27,3)/22	6 (31,6)/19	–
Цельное куриное яйцо	13 (65)/20	12 (54,5)/22	12 (57,1)/21	–
Мясо курицы	6 (30)/20	9 (40,9)/22	12 (57,1)/21	–
Рыба	4(22,2)/18	7(33,3)/21	12(75,0)/16	1,3=0,002 2,3=0,01
Растительного происхождения				
Злаки	11 (55)/20	17 (77,3)/22	13 (61,9)/21	–
Белок пшеничной муки	9 (45)/20	9 (40,9)/22	9 (45)/20	–
Белок ржаной муки	3 (17,6)/17	5 (23,8)/21	4 (20)/20	–
Ячневая крупа	5 (27,8)/18	11 (50)/22	8 (40)/20	–
Овсяная крупа	3 (17,6)/17	10 (54,5)/22	8 (40)/20	–
Рис	3 (15)/19	6 (27,3)/22	11 (52,4)/20	1,3=0,01
Гречка	5 (25)/19	7 (31,8)/22	8 (38,1)/20	–
Цитрус	5 (31,2)/16	8 (50,0)/16	8 (57,1)/14	
Свёкла	2 (15,4)/13	9 (45)/20	10 (55,6)/18	1,3=0,02
Морковь	6 (42,9)/14	8 (38)/21	11 (61,1)/18	–
Огурец	4 (30,8)/13	10 (52,6)/19	9 (50,0)/18	–
Томат	5 (45,5)/11	10 (62,5)/16	6 (46,2)/13	–
Капуста	4 (36,4)/11	6 (54,5)/11	8 (61,5)/13	–
Яблоко	2 (18,2)/11	5 (26,3)/19	4 (22,2)/18	–
Груша	0 (0)/11	3 (18,8)/16	5 (35,7)/14	1,3=0,03
Виноград	2 (20)/10	9 (56,2)/16	6 (46,2)/13	–
Банан	4 (33,3)/12	4 (22,2)/18	7 (46,7)/15	–

Примечание. В табл. 1-2 значения p указаны только при p<0,05.

вым аллергенам растительного происхождения между обследованными группами не выявлено. Однако отмечено, что сенсибилизация к злакам чаще определялась в группах больных с ДРС в сравнении с АтД с изолированным поражением кожи, но статистической значимости данные не достигли. Сенсибилизация к гречке определена во всех группах, но чаще всего у больных с ДРС: в 3-й группе – 38,1% (n=8) и во 2-й – 31,8% (n=7) случаев, тогда как в 1-й группе 25% (n=5).

Бивалентная сенсибилизация к основным пищевым аллергенам статистически значимо чаще отмечена в 1-й группе – 55,0% (n=11/20), в сравнении со 2-й и 3-й группами – 40,9 (n=9/22) и 20,0% (n=4/20) соответственно, $p_{1,3}$=0,02. Поливалентная сенсибилизация к основным пищевым аллергенам в 1-й группе отмечена в 30,0% (n=6/20) случаев, во 2 –й – в 45,5 (n=10/22), в 3-й группе – в 45,0% (n=9/20).

Согласно данным литературы, частота встречаемости сенсибилизации к ингаляционным аллергенам у больных АтД составляет до 89% [7]. Сезонные обострения основного заболевания (ДРС или АтД), согласно данным аллергологического анамнеза, статистически значимо чаще выявлены во 2-й и 3-й группах в сравнении с 1-й группой: 45,5 (n=10) и 42,9% (n=9) относительно 5% (n=1) соответственно, $p_{1,2}$=0,002, $p_{1,3}$=0,004.

Анализ спектра сенсибилизации к ингаляционным аллергенам в выделенных группах показал, что сенсибилизация к пыльцевым аллергенам была выявлена в 1-й группе в 51,6% в (n=31/60), во 2-й – в 66,7 (n=44/66) и в 3-й – в 76,2% случаев (n=48/63), $p_{1,3}$=0,005 (табл. 2).

Сенсибилизация к пыльце сорных трав статистически значимо чаще определена в 3-й группе в сравнении с 1-й: 80,1% (n=17/21) относительно 50% (n=10/20) соответственно, $p_{1,3}$=0,04, что может свидетельствовать о роли данных аллергенов в развитии аллергического ринита и бронхиальной астмы у больных ДРС. Статистически значимых различий сенсибилизации к остальным пыльцевым аллергенам между обследованными группами не выявлено. Однако сенсибилизация к пыльце луговых трав чаще отмечена в группе больных АтД в сочетании с аллергическим ринитом (2-я группа), что также дает основание предположить о роли данных аллергенов в поражении верхних дыхательных путей при ДРС.

Поливалентная сенсибилизация к пыльце смеси луговых, сорных трав и деревьев определена в 3-й группе. Высокая частота встречаемости сенсибилизации к пыльце растений при ДРС, вероятно, является фактором риска полиорганного поражения респираторного тракта как барьера на пути проникновения пыльцевых аллергенов [7]. Наименьшая частота сенсибилизации к пыльцевым аллергенам отмечена у больных АтД (1-я группа). Однако учитывая тот факт, что клинические проявления сезонного АтД у данной категории больных отмечены лишь в 5% (n=1/20) случаев, частота сенсибилизации к пыльцевым аллергенам в 1-й группе достаточна высока – 51,6% (n=31/60). Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам больных АтД может быть связана с перекрестной гиперчувствительностью к пищевым продуктам растительного происхождения, основанной на связывании специфическими IgE с гомологичными структурами аллергена [8].

При изучении сенсибилизации к бытовым аллергенам отмечена наиболее высокая частота встречаемости сенсибилизации к домашней пыли во 2-й группе в сравнении с 1-й: 62,0% (n=31/50) относительно 37,8% (n=14/37), $p_{1,2}$=0,02. Сенсибилизация к клещу домашней пыли Dermatophagoides farinae статистически значимо чаще определялась у больных с ДРС (2-я группа) в сравнении с больными АтД (1-я группа): 60 (n=9/15) и 18,2% (n=2/11) соответственно, $p_{1,2}$=0,03. Сенсибилизация к клещу домашней пыли Dermatophagoides pteronyssinus также была чаще во 2-й группе в сравнении с другими группами, однако статистической значимости не достигла. В группе больных АтД в сравнении с группами больных с ДРС сенсибилизация к клещам домашней пыли Dermatophagoides farinae и Dermatophagoides pteronyssinus была относительно невысокой, в то время как к домашней пыли она выявлена в 64,3% (n=9/14) случаев, что, согласно данным литературы, может быть связано с повреждением эпидермального барьера и чрезкожной сенсибилизацией к аэроаллергенам больных АтД [1,7,8].

Таблица 2

Особенности спектра сенсибилизации к ингаляционным аллергенам больных выделенных групп, n (%)

Аллерген	Группа			
	1-я	2-я	3-я	p
Пыльцевые				
Луговые травы	10 (50)/20	17 (77,2)/22	16 (76,2)/21	–
Деревья	11 (55)/20	12 (54,5)/22	15 (71,4)/21	–
Сорные травы	10 (50)/20	15(68,2)/22	17 (80,1)/21	1,3=0,04
Бытовые				
Dermatophagoides pteronyssinus	3(25)/12	10(58,8)/17	7(43,8)/16	–
Dermatophagoides farinae	2(18,2)/11	9(60)/15	6 (50,0)/12	1,2=0,03
Домашняя пыль	9(64,3)/14	12(66,7)/18	13(65,0)/20	–

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что дерматореспираторный синдром чаще отмечен в детском и подростковом периодах АтД. Детская форма АтД является фактором риска развития ДРС с полиорганным поражением респираторного тракта (аллергический ринит и бронхиальная астма), а подростковая форма атопического дерматита – с аллергическим ринитом.

Факторами риска развития ДРС у детей с поражением верхних дыхательных путей или полиорганным поражением респираторного тракта могут являться: длительное течение АтД, манифестация АтД на 1-м году жизни, отягощенная наследственность, кожный зуд, сезонность заболевания, высокая концентрация общего IgE в сыворотке крови, наличие сенсибилизации к пищевым и пыльцевым аллергенам, поливалентная сенсибилизация к молоку, яйцу, злакам.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет определить особенности сенсибилизации с указанием причинно-значимых аллергенов, выяснить их влияние на формирование спектра сенсибилизации в зависимости от расширения «шоковых» органов атопии от атопического дерматита до дерматореспираторного синдрома у детей Хакасии.

Литература

1. Барило А.А. Дерматореспираторный синдром как проявление пищевой аллергии у детей / А.А. Барило, И.В. Борисова, С.В. Смир-

нова // Российский аллергологич. ж-л. – 2019. – Т.16, №1-2. – С.32-34.

Barilo A.A. The dermato-respiratory syndrome as a manifestation of food allergy in children / A.A. Barilo, I.V. Borisova, S.V. Smirnova // Russian Allergology Journal. -2019.-V.16, № 1-2.-P. 32-34.

2. Барило А.А. Особенности спектра пищевой сенсибилизации при атопической бронхиальной астме у детей / А.А. Барило, И.В. Борисова, С.В. Смирнова // Российский иммунологич. ж-л. – 2019. – Т.13(22), №2. – С.147-149

Barilo A.A. Features of the spectrum of food sensitization with atopic bronchial asthma in children / A.A. Barilo, I.V. Borisova, S.V. Smirnova // Russian Journal of Immunology.-2019.-V.13(22), №2.-P. 147-149.

3. Иванова О.Н. Поллиноз у детей Республики (Якутия) / О.Н. Иванова, А.С. Гольдерова // Якутский медицин. ж-л. – 2017. – Т.1, №57. – С.34-36.

Ivanova O.N. Pollinosis in children of the Republic Sakha (Yakutia) / O.N. Ivanova, A.S. Gol'derova //Yakut medical journal.-2017.-V.1, № 57.-P. 34-36.

4. Barni S. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management / S. Barni, G. Liccioli, L. Sarti et al. // Medicina (Kaunas).-2020.-V.56, № 3.-P.E111. DOI: 10.3390/medicina56030111.

5. Čelakovská J. Food Hypersensitivity Reactions to Seafish in Atopic Dermatitis Patients Older than 14 Year of Age - The Evaluation of Association with Other Allergic Diseases and Parameters / J. Čelakovská, B. Josef, J. Vaneckova et al.// Indian J Dermatol.-2020.-V.65, № 2.-P.97-104. DOI: 10.4103/ijd.IJD_403_18.

6. Dey D. Sensitization to Common Aeroallergens in the Atopic Population of West Bengal, India: An Investigation by Skin Prick Test / D. Dey, P. Mondal, A. Laha et al. // Int Arch Allergy Immunol.-2019.-V.178, № 1.-P.60-65. DOI: 10.1159/000492584.

7. Gray C.L. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis / C.L. Gray, M.E. Levin, G. Du Toit // S Afr Med J.-2017.-V.107, № 10.-P.904-909. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i10.12418.

8. Hill D.A. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance / D.A. Hill, J.M. Spergel // Ann Allergy Asthma Immunol.-2018.-V.120, № 2.-P.131-137. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.037.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Р.Д. Филиппова, Т.Ю. Павлова, С.И. Данилова, М.В. Маслова

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ СВАЙЕРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.30

УДК 618.3-036.88

В статье описан клинический случай беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий с применением ооцитов донора, и родов у пациентки с синдромом Свайера.

Ключевые слова: синдром Свайера, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

The article reports a case of pregnancy after in vitro fertilization using donor oocytes and delivery in a patient with Swyer syndrome.

Keywords: Swyer syndrome, pregnancy, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization.

Достижения в репродуктивных технологиях позволили с помощью донорских программ бороться с абсолютным бесплодием, обусловленным отсутствием или функциональной непригодностью гамет.

Особый научный и практический интерес представляет группа больных с дисгенезией гонад, для которых обязательными признаками являются резкое анатомическое и функциональное недоразвитие гонад, женский тип дифференцировки половых протоков и наружных половых органов. Гонады при этой форме заболевания чаще всего представлены биологически инертными соединительнотканными рудиментами. Наличие морфологически инертных рудиментов гонад, независимо от генотипа эмбриона, обусловливает дифференциацию половых протоков по женскому (основному) типу [4].

Попытки генотипической классификации этого синдрома успехом не увенчались, ибо при разных кариотипах наблюдается совершенно аналогичная клиническая картина и при одном и том же кариотипе клиническая картина может быть различной [1]. Все же для удобства практического пользования принято подразделять дисгенезию гонад на две клинические формы - типичную и «чистую», которые характеризуются следующими общими признаками: первичная аменорея, отсутствие женских вторичных половых признаков, бесплодие. Однако типичная форма дисгенезии гонад отличается наличием еще и соматических аномалий (рост ниже 145 см, избыток отложения жира на передней брюшной стенке, короткая шея с крыловидными складками, аномалии скелета – вдавление грудины, сужение таза, синдактилия и др., пороки развития внутренних органов – сужение перешейка аорты, незаращение межжелудочковой перегородки, боталлова протока и др.).

При «чистой форме» дисгенезии гонад (к этой группе принадлежит и синдром Свайера) соматические аномалии отсутствуют, заболевание проявляется первичной аменореей, бесплодием, инфантильностью гениталий и отсутствием у пациенток женских вторичных половых признаков. Больные имеют правильное телосложение, нормальный рост, недоразвитие молочных желез, признаки вторичного оволосения отсутствуют. Наружные половые органы развиты по женскому типу с явлениями гипоплазии. Влагалище емкое, матка небольших размеров. Трубы тонкие, длинные, извитые. На месте локализации яичников определяются рудименты гонад. Гонады при гистологическом исследовании представляют собой строму, состоящую из фибробластных клеток, ядра которых не содержат половой хроматин. В строме обнаруживаются стерильные семенные канальцы, выстланные сертолиевым эпителием незрелого типа, скопления типичных клеток Лейдига.

ФИЛИППОВА Роза Дмитриевна – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, rosafilipp@ mail.ru; **ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна** – к.м.н., директор Перинатального центра РБ№1-НЦМ, г. Якутск, tatyanaupavl@mail.ru; **ДАНИЛОВА Саргылана Ивановна** – зам. директора Перинатального центра РБ№1-НЦМ, dsargylana66@mail.ru; **МАСЛОВА Мария Владимировна** – ст. преподаватель МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, marivladi8888@ mail.ru.

При гормональном исследовании определяются значительно повышенный уровень гонадотропинов в крови, низкий уровень эстрадиола. С целью фенотипокоррегирующего эффекта у больных с дисгенезией гонад используется длительная гормональная заместительная терапия. Больным с наличием Y-хромосомы в кариотипе показано обязательное удаление рудиментов, так как при длительном приеме эстрогенов частота развития опухолей из остатков тестикулярной ткани значительно увеличивается. До появления экстракорпорального оплодотворения эти больные были обречены на бездетность.

Впервые сообщение о наступлении беременности двойней у больной с XY дисгенезией гонад в результате донорства эмбрионов и успешном ее родоразрешении появилось в 1989 г. [6]. Первый опыт осуществления программы «донорства ооцитов» в России был получен в Московском центре по лечению бесплодия «ЭКО» [3]. Однако в этой программе использовались так называемые «лишние» ооциты, полученные в программе ЭКО при лечении бесплодия у других женщин или яйцеклетки родственниц больной.

В 1983 г. Alan Trounson et al. из Австралии сообщили об успешном наступлении беременности у женщины с двусторонним удалением яичников, а также у пациентки с первичной яичниковой недостаточностью при помощи эмбрионов донора [5, 8]. В 1984 г. P. Luitjen et al. впервые опубликовали сведения о беременности, наступившей в результате ЭКО-ОД у женщины с первичной недостаточностью яичников [7]. Существуют абсолютные показания для использования ооцитов донора: синдром преждевременного истощения яичников, естественная менопауза, аменорея вследствие двусторонней овариоэктомии, лучевой или химиотерапии, дисгенезия гонад [6].

Клинический случай. Пациентка В., 35 лет, поступила в Перинатальный центр ГАУ РБ№1-НЦМ г. Якутска в феврале 2019 г. с диагнозом: Беременность 31-32 нед. Головное предлежание. ЭКО-индуцированная беременность (донорская яйцеклетка). Фетоплацентарная недостаточность, нарушение маточно-плацентарного кровотока I A степени. Сопутствующие заболевания: Синдром Свайера (нарушение половой дифференцировки), кариотип беременной от 30.06.2015 г. XY (мужской пол). Резус-отрицательная принадлежность крови без изосенсибилизации; гестационный сахарный диабет, диффузный зоб 0-I степени;

При поступлении в стационар пациентка дала согласие на обработку персональных данных, а также информированное согласие на публикацию медицинских данных, представленных в статье (в обезличенной форме).

Анамнез: в связи с первичной аменореей и опухолевым образованием в малом тазу в 2001 г. в возрасте 17 лет проведена плановая операция, проведено удаление гонад, резекция сальника. Гистологическое заключение: дисгерминома. В 2015 г. обследована в МГО ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр»: кариотип 46 XY, паспортный пол не совпадает с кариологическим, выставлен диагноз синдром Свайера. С 2016 г. пациентка принимает фемостон 2/10, на фоне которого начался менструальный цикл. Менструации по 3 дня, умеренные, безболезненные, цикл 28 дней.

Для решения вопроса о возможности планирования беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) обратилась в центр «Мать и дитя» г. Новосибирска.

1-я беременность была в 2017 г. – ЭКО донорской яйцеклеткой, неразвивающаяся беременность в 5-6 нед., проведена вакуум-аспирация, без осложнений. 2-я беременность в 2019 г. наступила после проведения 4-й попытки ЭКО (донация яйцеклетки, криоперенос 2 эмбрионов). Последняя менструация 10.07.2018 г. Первая половина беременности протекала с токсикозом средней степени тяжести (рвота 3-4 раза в сут, снижение веса на 8 кг). Получала симптоматическое и гормональное лечение: прогинова до 16 нед., утрожестан 200 мг 3 раза в день (по настоящее время). Комбинированный скрининг I триместра показал повышение ХГЧ. Вторая половина беременности протекала гладко. Проходила обследование в женской консультации Перинатального центра при сроке 27-28 нед. беременности. Заключение врачебного консилиума от 16.01.19 г.: имеется высокий риск по преждевременным родам, рекомендовано продолжить наблюдение, плановое проведение кардиотокографии плода, госпитализация по показаниям. Прошла обследование в медико-генетическом центре при сроке 26 нед.: ОГА (ЭКО индуцированная, донорская яйцеклетка). Повышение ХГЧ в крови. Кариотип беременной 46 XY (мужской пол), на гормональной терапии. Риск для плода по хромосомной патологии повышен до 5%. Показатели кардиотокографии плода в пределах нормы. Проведена профилактика резус-иммунизации иммуноглобулином антирезус Rho (D).

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 157 см, вес 64,5 кг, правильного телосложения, удовлетворительного питания, молочные железы II ст. по Таннер, оволосение по пограничному типу. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 110/70 мм рт.ст., пульс 76 уд./мин. ЧДД 16/мин. Живот мягкий, безболезненный. Матка в нормотонусе, безболезненная. Положение плода продольное. Предлежит головка, над входом в малый таз. Шевеление плода ощущает регулярно. Сердцебиение плода ясное, ритмичное до 140 уд./мин. Мочится безболезненно, адекватно. Отеков нет. Выделения – бели, скудно. На фоне приема дюфалака стул регулярный.

При выполнении ультразвукового и биохимического скрининга в I триместре, ультразвукового скрининга во II триместре нарушений в развитии плода обнаружено не было. Доплерометрические показатели маточно- и плодово-плацентарного кровотока были в пределах референсных значений до 37/38 нед. беременности. Исследование проводили 1–2 раза в неделю после 32–34 нед. беременности. При сроке беременности 37/38 нед. было выявлено нарушение гемодинамики II степени (повышение резистентности сосудов в маточно-плацентарном кровотоке).

В плановом порядке по сочетанию относительных показаний: дисгенезия гонад (удаление рудиментарных гонад в 2001 г.), беременность, наступившая после ЭКО с использованием донорских ооцитов, первородящая 35 лет, беременная на 38-й нед. была родоразрешена путем операции кесарево сечение в условиях спинальной анестезии. Родилась девочка весом 2850 г и длиной 49 см с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Лактация у родильницы в послеродовом периоде была достаточной. Швы с передней брюшной стенки были сняты на 8-е сут, и в удовлетворительном состоянии мать вместе с новорожденной были выписаны домой на 12-е сут.

Выводы. Таким образом, абсолютное бесплодие при дисгенезии гонад может быть успешно преодолено с помощью донорских ооцитов в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий [1, 2]. Отсутствие или анатомическое и функциональное недоразвитие гонад обуславливает высокий риск невынашивания беременности и, соответственно, необходимость проведения длительной гормональной терапии во время беременности у этой группы больных.

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

Литература

1. Беременность и роды при дисгенезии гонад (случай из практики) / Э.В. Исакова, О.Н. Аржанова, Т.Н. Шляхтенко, В.С Корсак // Проблемы репродукции. - 2000. - № 2. - С.29-31.

Pregnancy and delivery at gonads dysgenesis (case from practice) / E.V. Isakova, O.N. Arzhanova, T.N. Shlyakhtenko, V.S. Korsak // Problems of reproduction. - 2000. - № 2. - P.29-31

2. Беременность у пациентки с синдромом Свайера и сахарным диабетом 1-го типа, наступившая в результате применения ЭКО (описание клинического случая) / Е.В. Мишарина, Н.В. Боровик, М.И. Ярмолинская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 5. — С. 85–90. doi: 10.17816/JOWD67585-90

Pregnancy in a patient with Swyer syndrome and type 1 diabetes mellitus, which occurred as a result of IVF application (description of a clinical case) / E.V. Misharina, N.V. Borovik, M.I. Yarmolinskaya [et al.] // Journal of Obstetrics and Female Diseases. - 2018. - V.67. - №5. - P. 85–90. Doi: 10.17816/JOWD67585-90.

3. Здановский В.М. Беременность и роды у женщин без яичников и с нефункционирующими яичниками (первый опыт применения программы ovum donation в России) / В.М. Здановский, В.В. Заева, М.Б. Аншина // Проблемы репродукции. – 1995. - №1. - С. 83-86.

Zdanovskiy V.M. Pregnancy and childbirth in women without ovaries and with non-functioning ovaries (first experience of the ovum donation program application in Russia) / V.M. Zdanovskiy, V.V. Zaeva, M.B. Anshina // Problems of reproduction. - 1995. - №1. - P. 83-86.

4. Савицкий Г.А. Хирургическое лечение врожденных аномалий полового развития в гинекологической практике / Г.А. Савицкий. - М.: Медицина, 1975.

Savitsky G.A. Surgical treatment of congenital anomalies of sexual development in gynecological practice / G.A. Savitsky. – M.: Medicine, 1975.

5. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro / A. Trounson, J. Leeton, M. Besanko [et al.] // Br Med J (Clin Res Ed). – 1983. - №286 (6368). – P.835-838. doi: 10.1136/bmj.286.6368.835.

6. Sauer M.V. Successful twin pregnancy after embryo donation to a patient with XY gonadal dysgenesis / M.V. Sauer, R.A. Lobo, R.J. Paulson //Am J Obstet Gynecol. – 1989. - №2. - P. 380-381.

7. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure / P. Lutjen, A. Trounson, J. Leeton [et al.] // Nature. – 1984. - №307 (5947). –P.174-175. doi: 10.1038/307174a0.

8. Trounson A. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo / A. Trounson, L. Mohr // Nature. – 1983. - №305 (5936). – P.707-709. doi: 10.1038/305707a0.

О.Н. Иванова, Т.Е. Бурцева, Н.Н. Протопопова, С.А. Кондратьева, Д.М. Фурман, М.П. Слободчикова

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.31

УДК616.8-008.6

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

В статье представлена клинико-лабораторная характеристика синдрома Вискотта-Олдрича у ребенка 2 мес. Это первый случай выявления такого пациента в отделении онкогематологии Педиатрического центра Республиканской больницы №1-Национального центра медицины (г. Якутск).

Ключевые слова: иммунодефицит, наследственность, наблюдение, иммунология, генетика.

The article presents the clinical and laboratory characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome in a 2- month-old child. This is the first case of identifying such a patient in the Department of Oncohematology of the Pediatric Center of the Republican Hospital №1-National Center of Medicine (Yakutsk).

Keywords: immunodeficiency, heredity, observation, immunology, genetics.

Синдром Вискотта-Олдрича – это заболевание, которое характеризуется комбинированной недостаточностью гуморального и клеточного иммунитета, наследуется по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу и проявляется триадой признаков: рецидивирующими и хроническими микробно-воспалительными заболеваниями, геморрагическим синдромом и экземой [3].

Впервые описан в 1937 г., когда А. Вискотт сообщил о семье, в которой трое мальчиков имели тромбоцитопению в сочетании с тяжелой экземой и повторными инфекциями, в то время как четыре их сестры были здоровыми.

Частота встречаемости синдрома Вискотта – Олдрича составляет 4:1 000 000. Болеют почти исключительно мальчики. Молекулярный дефект заключается в отсутствии белка WASP (Wiscott-Aldrich syndrome protein), кодируемого геном WASP, который локализован на коротком плече X-хромосомы [1,4].

Цель исследования: описать клинико-лабораторную характеристику синдрома Вискотта-Олдрича у ребенка 2 мес.

Нами описан клинический случай ребёнка русской национальности, проходившего обследование и лечение в Педиатрическом центре РБ№1-НЦМ с триадой признаков, характерных для наследственного заболевания – синдром Вискотта-Олдрича. Мальчик наблюдался с сентября по ноябрь 2019 г. в отделении онкогематологии.

Пациент С., возраст 2 мес., русский по национальности, 30.10.2019 поступил в онкогематологическое отделение Педиатрического центра РБ№1-НЦМ из районной участковой больницы с жалобами на периодическое появление прожилок алой крови в стуле, кровоизлияния в конъюнктиву, снижение уровня тромбоцитов в общем анализе крови с направительным диагнозом: Реализация внутриутробной инфекции (ВУИ) вирусно-бактериальной этиологии. Вторичная тромбоцитопения на фоне реализации ВУИ. Иммунодефи-

ИВАНОВА Ольга Николаевна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **ПРОТОПОПОВА Надежда Николаевна** – врач гематолог РБ№1-НЦМ, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – зав. отд. РБ№1-НЦМ; **ФУРМАН Дарья Михайловна** – студентка МИ СВФУ; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

цит неуточненный. Анальный абсцесс.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей относительно гладко; роды на 39-й нед., самостоятельные. В данное время ребенок находится на естественном вскармливании. После рождения у ребенка отмечались геморрагические высыпания из ануса, субконъюктивальные кровоизлияния левого глаза. В общем анализе крови – снижение количества тромбоцитов.

При поступлении ребенок осмотрен врачом гематологом и педиатром. Состояние ребенка расценивается как тяжелое. Самочувствие страдает. Кожные покровы смуглые, умеренно влажные. Слизистые оболочки ротовой полости розовые, влажные. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены, без налета. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание не затруднено. Кашля и одышки нет. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие и ритмичные. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Увеличение размеров печени (+1 см из-под края реберной дуги). Селезенка не увеличена. Дизурии нет, моча не изменена. Менингеальных и очаговых знаков нет. Стул с прожилками алой крови.

Лечащим врачом назначены анализы крови на определение времени свертывания, общий анализ крови. Показатели свертывания крови соответствуют норме: длительность свертывания по Дьюке 1,00 мин; свертываемость крови по Сухареву: 3,20 мин.

В общем анализе крови с подсчетом форменных элементов отмечаются ретикулоцитоз, тромбопения. Ретикулоциты 35,0. Тромбоциты 36,0% (норма 100-420). Тромбокрит 0,04% (норма 0,15-0,4%). Это расценивается как выраженная анемия и активация гемопоэза.

В биохимическом анализе крови отмечаются высокие уровни общего билирубина и прямого билирубина.

Результаты ПЦР на инфекции не выявили микоплазменную, уреаплазматическую и цитомегаловирусную инфекцию.

Определение иммуноглобулинов: IgM - 0,01 г/л; IgG – 6,9; IgA - 0,00; IgE общий - 0,00 г/л. Заключение: полное отсутствие иммуноглобулина М, иммуноглобулинов А и Е, низкий уровень иммуноглобулина G. Данные показатели свидетельствуют о возможном первичном иммунодефицитном состоянии у пациента.

Иммунограмма: CD3+46%; CD4+43; CD8+3; CD 19+ 31; CD-HLA-DR+2; CD 25+8; ЦИК 14%. По данным иммунограммы, отмечается низкий уровень Т-супрессоров, В-клеток.

Анализ кала на скрытую кровь положительный.

Данных о ВИЧ от 11.10.2019 нет.

Ребенку проведены инструментальные методы исследования. По данным УЗИ сердца с цветным доплеровским картированием выявлены: открытое овальное окно (0,26 см); расширение полостей правого предсердия (1,83 см), правого желудочка (1,0 см); регургитация на трикуспидальном клапане; эктопическое крепление хорд митрального клапана; дополнительная трабекула в полости левого желудочка.

По данным толстокишечной колоноскопии выявлен тотальный эрозивно-геморрагический колит. Заключение: Дистальный отдел до позвоночного отдела недоступен из-за кровоточивости слизистой оболочки при контакте с аппаратом. Стенки толстой кишки эластичные, воздухом расправляются. Просвет сигмовидной, восходящей и ободочной кишки нормальный, складки обычной высоты, в области изгибов небольшое количество кишечного содержимого зеленоватого цвета. Слизистая поперечно-ободочной, нисходящей кишки неравномерно гиперемирована, с геморрагическими эрозиями 0,25-0,5 см, рассеяно в большом количестве, сосудистый рисунок четкий. Слизистая сигмовидной кишки гиперемирована с геморрагическими эрозиями, сосудистый рисунок нечеткий. Просвет прямой кишки нормальный, слизистая смазанная, с рассеянными геморрагическими эрозиями (0,2 см). Перианально рубчик от парапроктита.

По данным эзофагогастроскопии нарушений не выявлено.

По результатам проведенных исследований лечащий врач совместно с заведующим отделением рекомендовали консультации гастроэнтеролога и аллерголога-иммунолога.

Консультация аллерголога-иммунолога. При сборе анамнеза мама ребенка рассказала, что ее родной брат умер в раннем возрасте. В данной семье в последние 20 лет, кроме умершего брата матери, рождались только девочки. По данным иммунограммы отмечено полное отсутствие иммуноглобулина М, иммуноглобулинов А и Е, низкий уровень иммуноглобулина G, а также низкий уровень Т-супрессоров, В-клеток. У ребенка отмечается низкий уровень тромбоцитов периферической крови и тромбоцитов крови по Фонио, что свидетельствует о поражении белковых молекул, участвующих в процессе тромбоцитообразования, приводит к снижению количества и ухудшению качества этих клеток, что характерно для первичного иммунодефицита – синдрома Вискотта-Олдрича.

На основании данных исследования, осмотра и семейного анамнеза поставлен клинический диагноз: Первичный иммунодефицит. Синдром Вискотта-Олдрича. Атопический дерматит. Детская форма. Ограниченный. Подострое течение.

Консультация гастроэнтеролога. По данным осмотра и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: Эрозивно-геморрагические эрозии кишечника.

Для уточнения диагноза после консилиума решено: направить биологический материал пациента (цельная кровь) на молекулярно-генетическое исследование гена *WaSP* в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии». ПЦР тест на данный локус гена положительный [1].

Заключительный клинический диагноз: Синдром Вискотта-Олдрича. Первичный иммунодефицит. Иммунная тромбоцитопения. Атопический дерматит, младенческая форма, ограниченный вариант, легкой степени тяжести.

Сопутствующие заболевания: Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный. Эрозивно-геморрагический колит. Состояние после операции по поводу абсцесса перианальной области. Нормохромная анемия смешанного генеза.

За время пребывания ребенка в онкогематологическом отделении Педиатрического центра РБ№-НЦМ проведено следующее лечение: режим палатный с уходом матери, стол №15, грудное вскармливание, панкреатин ¼ табл. 3 раза в сутки, фенистил 2 капли 2 раза в сутки 5 дней. Наружно: крем элидел.

Ребенок переводится в иммунологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» для дообследования и назначения заместительной терапии [2,4,5]. В данное время ребенок получает препарат иммуновенин 0,1-0,4 г/кг каждый месяц.

Рекомендована следующая схема диспансерного наблюдения:

1. Диспансерный учет у педиатра, иммунолога, гематолога.
2. Лабораторные исследования: общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в 2-3 мес.; биохимический анализ крови с определением активности печеночных ферментов, С-реактивного белка – 1 раз в 6 мес. Общий анализ мочи – 2 раза в год, и при интеркуррентных заболеваниях.
3. Инструментальные исследования: электрокардиография – 1 раз в год; УЗИ брюшной полости – 1 раз в год; рентгенография грудной клетки – 1 раз в год.
4. Консультации: иммунолога 1 раз в 3 мес. в первый год наблюдения, далее 1 раз в 6 мес.; хирурга – 1 раз в год, окулиста – 1 раз в 6 мес., стоматолога – 1 раз в год, отоларинголога – 1 раз в год.
5. Вакцинация противопоказана.

Заключение. В статье описан классический случай синдрома Вискотта-Олдрича у ребенка 2 мес. Клинически выявлены микробно-воспалительное заболевание в виде парапроктита, геморрагический синдром в виде эрозивно-геморрагического колита и экзема, расцененная как атопический дерматит [3]. Нами описана классическая триада синдрома Вискотта-Олдрича. Ключевым моментом в диагностике наследственного заболевания стал тщательный сбор анамнеза. В анамнезе отмечается высокая смертность детей мужского пола в раннем возрасте, возможно, связанная с микробно-воспалительным заболеванием на фоне первичного иммунодефицита. Неоценимо использование в диагностике наследственных заболеваний молекулярно-генетического исследования [1]. Прогноз для жизни у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича зависит от своевременной диагностики, заместительной терапии и грамотного диспансерного наблюдения [2,4,5].

Литература

1. Кузьменко Н.Б. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний / Н.Б. Кузьменко, Т.В. Варламова, И.В. Мерсиянова [и др.] // Вопросы гематологии онкологии и иммунопатологии в педиатрии.- 2016.-№ 15(1).- С. 10-16.

Kuzmenko N.B. Molecular genetic diagnostics of primary immunodeficiency states/ N.B. Kuzmenko, T.V. Varlamova, I.V. Mersiyanova [et al.] // Questions of Hematology Oncology and immunopathology in Pediatrics.-2016.-Vol. 15(1).-P. 10-16.

2. Buchbinder D. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments/ D.Buchbinder, D.J. Nugent, A.H. Fillipovich //Appl. Clin. Genet.- 2014.- Vol.7.-P. 55-66.

3. Chen N. The clinical features of autoimmunity in 53 patients with Wiskott-Aldrich syndrome in China: a single-center study/ N. Chen, Z.Y. Zhang, D.W. Liu//Eur. J. Pediatr.- 2015.-Vol.174(10).-P.1311-8.

4. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome / A. S. Hacein-Bey, H.B. Gaspar, J.Blondeau [et al.]// JAMA.- 2015.-Vol. 313(15).-P.1550-63.

5. Worth AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome / AJ. Worth, AJ. Thrasher// Expert. Rev. Clin. Immunol.- 2015.-Vol.11(9).-P. 1015-32.

К.Е. Попова, Т.Е. Попова

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.32

УДК 616.72-002.77.-08-02

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В статье представлено клиническое наблюдение семейного случая псориаза с присоединением такого осложнения, как псориатический артрит. Описанный случай настраивает на настороженность врачей в отношении псориатического артрита при дифференциальной диагностике с такими специфическими заболеваниями, как ревматоидный артрит, подагра. Активное выявление больных с псориатическим артритом требует, прежде всего, правильной интерпретации анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических данных.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, дерматоз.

The article presents clinical observation of a family case of psoriasis complicated with a psoriatic arthritis. The described case sets up physicians' alertness with respect to psoriatic arthritis in differential diagnostics with such specific diseases as rheumatoid arthritis, gout. Active detection of patients with psoriatic arthritis requires first of all correct interpretation of anamnesis, clinical, laboratory and radiological data.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, dermatosis.

Введение. Псориатическая болезнь – это системное воспалительное заболевание, которое поражает кожу, энтезы и суставы [9]. Псориатические заболевания кожи, энтезии и суставов имеют общую патофизиологию, основанную на активации врожденной иммунной системы, а также на генерации патогенных Т-клеток, которые вызывают воспаление. Иммунопатология при псориазе и псориатическом артрите (ПА, PsA) контролируется сочетанием генетических и внешних факторов, таких как механическая нагрузка, которые ускоряют воспаление [2]. Воспаление в контексте псориатической болезни считается системным, и не в последнюю очередь потому, что оба состояния связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском, остеопорозом и метаболическими нарушениями [9]. Распространенность ПА у больных псориазом, по данным разных авторов, колеблется от 13,5 до 47% (в среднем 36%), а распространенность самого псориаза в популяции составляет 0,06–1,4%. Причины поражения суставов до сих пор не выяснены. К важным факторам риска ПА относят генетическую предрасположенность, иммунные нарушения II типа, связанные с дезорганизацией коллагена, а также наличие очагов бактериальной, хламидийной и других видов инфекций [1-4]. В 2006 г. предложены критерии диагностики ПА CASPAR, которые представлены в таблице [6].

Псориатический артрит (PsA) является иммуноопосредованным, клинически гетерогенным заболеванием, характеризующимся артритом, энтезитом, дактилитом, спондилитом и псориазом кожи и ногтей. Постоянное воспаление суставов у пациентов с ПА может привести к структурному повреждению, что может вызвать снижение физической функции и качества жизни. Структурное повреждение может происходить быстро, и необратимое повреждение сустава может

ПОПОВА Кристина Евгеньевна – врач-терапевт Городской поликлиники №100 Невского района Санкт-Петербурга; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП; проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tata2504@yandex.ru.

Диагностические критерии псориатического артрита, CASPAR

Псориатическое воспаление суставов можно диагностировать у пациента с периферическим артритом, спондилоартритом и сакроилеитом или энтезитом и ≥3 баллов из нижеследующих:	
Симптомы псориаза (псориатические кожные изменения, выявленные ревматологом или дерматологом): - псориаз в личном или семейном анамнезе (у родственника I или II степени) - псориатические изменения присутствуют в данный момент	1 балл 2 балла
Типичные псориатические изменения ногтей (отделение ногтя, углубления в ногтевой пластинке и гиперкератоз), установленные при объективном обследовании	1 балл
Отрицательный результат определения ревматоидного фактора каким-либо методом (за исключением латексного теста), лучше всего ELISA или нефелометрическим методом	1 балл
Дактилит, определяемый как отек всего пальца (т.н. сосискообразный палец) в данный момент или в анамнезе, фиксированный ревматологом	1 балл
Радиологические признаки околосуставной костной пролиферации в виде нечетко ограниченного окостенения по краям сустава (за исключением остеофитов) на рентгенограммах кисти или стопы	1 балл

наблюдаться, если пациенты не получают своевременного и надлежащего лечения [5].

Трудности диагностики ПА связаны с ее сходством с ревматоидным артритом, подагрой ввиду отсутствия специфических клинических маркеров [7]. Диагноз ревматоидного артрита (РА) основывается на клинических симптомах и серологической позитивности ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к антицитруллинированным пептидам (анти-CCPs), тогда как для ПА в диагностике заболевания помогают только клинические и визуализирующие особенности [7].

Представляем клиническое наблюдение семейного случая псориаза, осложненного псориатическим артритом.

Цель исследования – демонстрация семейного случая псориатического артрита и проведение дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом, подагрой.

Материалы и методы исследования. Приведены данные клинического наблюдения пациента с диагнозом: псориатический артрит, полиартритический вариант, тяжелое течение, активность II ст., функциональная недостаточность II–III ст. Фоновый диагноз: распространенный вульгарный псориаз, экссудативный, внесезонный вариант, стационарная стадия.

Результаты и обсуждение. Пациентка А., 48 лет, обратилась к участковому терапевту с жалобами на боли и припухлость в области правого плечевого и локтевого суставов, левого коленного сустава, межфаланговых суставов кистей и стоп с обеих сторон, боль в шейном отделе позвоночника, которая возникает в ночное время и уменьшается после физических нагрузок или приема НПВП.

Из анамнеза известно, что пациентка болеет около 11 лет. Вначале в волосистой части головы и на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов появились папулы розовато-красноватого цвета, покрытые рыхлыми серебристо-белыми чешуйками, четко отграниченные от здоровой кожи. Позже присоединилась боль во всех суставах 3-го и 4-го пальцев обеих стоп. В течение двух лет болезненность распространилась на коленные суставы. Больной был поставлен диагноз: Ревматоидный артрит. Псориаз. От предложенной терапии пациент отказался.

В последние два года отмечала выраженные обострения с усилением арталгического синдрома с вовлечением новых суставов и субфебрильной температурой около двух раз в год. Появилась «редискообразная» деформация пальцев стоп и «сосискообразная» деформация пальцев кисти. Постоянно принимает Найз по 2 табл. 2 раза в день.

Росла и развивалась соответственно возрасту. Контакты с инфекционными больными отрицает. Гемотрансфузии отрицает. Наследственный анамнез: матери в возрасте 52 лет был установлен диагноз псориаз, псориатический артрит.

Пациентка страдает артериальной гипертензией в течение 6 лет: повышение артериального давления до 150/90 мм рт. ст., постоянно получает гипотензивную терапию препаратом Престанс 1 раз в день утром.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: рост 175 см, масса тела 95 кг. ИМТ 31,02 кг/м^2, что соответствует ожирению 1-й степени. Наличие псориатических бляшек в волосистой части головы, на разгибательных поверхностях правого плечевого, локтевого суставов, а также обоих коленных суставов. Присутствует псориатическая триада: стеариновое пятно, терминальная пленка и феномен «кровяной росы» Полотебнова. «Редискообразная» деформация пальцев стопы и «сосискообразная» деформация, отек и гиперемия 2-го, 3-го и 4-го пальцев правой кисти и 2-го и 3-го пальцев левой кисти. Все суставы стоп и кистей увеличены в объеме. Патологическая подвижность в области дистальных межфаланговых суставов пальцев кистей.

Общий анализ крови: эритроциты – 4,5х10^{12}/л; гемоглобин – 145 г/л; лейкоциты – 6,5х10^9 /л (сегментоядерные – 68%, лимфоциты – 31 %, моноциты – 1%); тромбоциты – 353х10^9 /л; СОЭ – 42 мм/ч.

Общий анализ мочи – без особенностей.

Ревмопробы: СРБ – 2 мг/л, РФ – отр., антистрептолизин-0 – 152 Ед/мл, мочевая кислота – 0,3 ммоль/л, А-ЦЦП – 20 Ед/л.

Бактериальный посев синовиальной жидкости – без особенностей.

ЭКГ: синусовый ритм. Гипертрофия левого желудочка. ЭОС отклонена влево. ЧСС 68 в 1 мин.

Рентгенография кистей: суставные щели проксимальных межфаланговых суставов 2, 3, 4-го пальцев сужены; головки 2-го, 3-го и 4-го пястных костей изъедены, уменьшены в размерах, с наличием краевых узур и кистовидных просветлений. Отсутствуют головки 1-й пястной кости справа и головки проксимальных фаланг пяти пальцев (остеолиз).

Рентгенография стоп: эрозии в сочетании с пролиферацией костной ткани в межфаланговом суставе большого пальца стопы, первом предплюсне-плюсневом суставе и вывихи во II—V плюснефаланговых суставах; в нескольких пальцах эрозии бугристостей дистальных фаланг.

Рентгенография коленных суставов в 2 проекциях: определяются неравномерные сужения суставной щели, краевые костные разрастания, субхондральный остеосклероз.

Консультация дерматолога: распространенный вульгарный псориаз, экссудативный, внесезонный вариант, стационарная стадия.

Проведена дифференциальная

диагностика с ревматоидным артритом, подагрой и другими системными поражениями. По шкале CASPAR у пациентки 6 баллов: псориаз в личном семейном анамнезе (у мамы) – 1 балл, псориатические изменения присутствуют в данный момент – 2 балла, отрицательный результат определения ревматоидного фактора – 1 балл, дактилит – 1 балл, радиологические признаки околосуставной костной пролиферации в виде нечетко ограниченного окостенения по краям сустава – 1 балл [5]. Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, клинических и параклинических данных установлен диагноз: псориатический артрит, полиартритический вариант, тяжелое течение, активность II ст., функциональная недостаточность II–III ст. Фон: распространенный вульгарный псориаз, экссудативный, внесезонный вариант, стационарная стадия. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь 2, АГ-2, риск -3. Ожирение I ст.

Проведена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, цитостатическая терапия метотрексатом с начальной дозой 10 мг с последующим увеличением до 20 мг, гепатопротекторы, тиосульфат натрия для снятия обострения псориатических элементов, салициловая кислота наружно. На фоне лечения псориатические элементы на коже уменьшились, стала менее заметна инфильтрация вокруг высыпаний, образовались псевдоатрофические ободки Воронова, зуд полностью исчез, воспаление пораженных суставов стало меньше, регрессировал артралгический синдром.

Выводы. Этот случай настраивает на настороженность врачей в отношении псориатического артрита при дифференциальной диагностике с такими специфическими заболеваниями, как ревматоидный артрит, подагра. Активное выявление больных с псориатическим артритом требует, прежде всего, правильной интерпретации анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических данных. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о значимом вкладе генетической предрасположенности к развитию заболевания. Важным моментом является то, что у пациентов с псориатическим артритом повышается риск сердечно-сосудистых нарушений [8]. Правильно поставленный диагноз позволяет назначить единственное правильное лечение и предупредить осложнения, которые могут привести к инвалидизации пациента.

Литература

1. Бутов Ю.С. Дерматовенерология: руководство для врачей / Ю.С. Бутов, Н.Н. Потекаев. – М., 2017. – С. 206-220.

Butov Yu.S. Dermatovenerology: a guide for doctors / Yu.S. Butov, N.N. Potekaev. – M.: Geotar Media, 2017. – P. 206-220.

2. Васильева Л.В. Сравнительный анализ эффективности базисной терапии метотрексатом в комбинации с хромолазерной терапией и монотерапии метотрексатом у больных псориатическим артритом / Л.В. Васильева, Е.Ф. Евстратова, А.В. Никитин // Global science. Development and novelty. Collection of scientific papers on materials International Scientific Conference. - 2016. – С. 19-23.

Vasilieva L.V. A comparative analysis of the effectiveness of basic methotrexate therapy in combination with chromolaser therapy and methotrexate monotherapy in patients with psoriatic arthritis / L.V. Vasilieva, E.F. Evstratova, A.V. Nikitin // Global science. Development and novelty. Collection of scientific papers, on materials of the international scientific-practical conference. –2016. – P. 19-24.

3. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А.Л. Бакулев, Т.В. Фитилева, Е.А. Новодережкина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т.94, №3. – С. 67-76.

Psoriasis: clinical and epidemiological features and treatment issues / A.L. Bakulev, T.V. Fitileva, E.A. Novoderezhkina [et al.] // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2018. – V. 94, № 3. – P. 67-76. DOI.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76.

4. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т.В. Коротаева, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова [и др.] // Современная ревматология. - 2018. – №2. – С. 22–35.

Psoriatic arthritis. Clinical recommendations for diagnosis and treatment / T.V. Korotaeva, Y.L. Korsakova, E.Yu. Loginova [et al.]. // Modern Rheumatology Journal. – 2018. – V. 12, № 2. – P. 22–35. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35.

5. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research / D. Van der Heijde, D.D. Gladman, A. Kavanaugh, P.J. Mease // Arthritis Res Ther. – 2020. – V.22, № 1. – P. 18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8

6. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – V. 54, № 8. – P. 2665–2673. DOI:10.1002/art.21972.

7. Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis / M. Souto-Carneiro, L. Tóth, R. Behnisch [et al.] //Ann Rheum Dis. – 2020. – pii: annrheumdis-2019-216374. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216374.

8. Ma J. The association between biologic agents and the risk of cardiovascular events in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a protocol for a systematic review and meta-analysis / J. Ma, N. Liang, J. Chen, Y. Bai. // Medicine (Baltimore). – 2019. – V.98, № 47. – e18063. DOI: 10.1097/MD.0000000000018063.

9. Ritchlin C.T. Psoriatic arthritis / C.T. Ritchlin, R.A. Colbert, D.D. Gladman // N. Engl. J. Med. – 2017. – V. 376, № 10. – P. 2095–2096. DOI: 10.1056/NEJMra1505557.

Формат 60х84$^{1}/_{8}$. Печать офсетная. Физ. л. 13,5.
Тираж 200 экз. Выход в свет 30.06.2020. Заказ №

Отпечатано