

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

1(69) `2020

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

Редакционная коллегия:
зам. гл. редактора и ответств. секретарь
Николаев В.П., д.м.н.
науч. редактор Платонов Ф.А., д.м.н.

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

Редакторы
Чувашова И.И.,
Кононова С.И.,
(англ. яз.) Семенова Т.Ф.

Компьютерная верстка
Санниковой М.И.

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>

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»*

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Колонка главного редактора 5 Editor-in-Chief column

Оригинальные исследования Original researches

- Сивцева Т.М., Гольдфарб Л.Г., Давыдова Т.К., Самбуугин Н., Торо К., Сандборгер А., Платонов Ф.А., Ренвик Н., Куртанов Х.А., Дьяконова А.Т., Конникова Э.Э., Варламова М.А., Адамова А.Е., Сидорова О.Г., Хиншоу Дж., Осаковский В.Л. Аутосомно-доминантная спастическая параплегия в четырех поколениях якутской семьи, вызываемая мутацией в динамине-2
- Плехова Н.Г., Круквич Е.В., Каблук Д.А., Шуматова Т.А., Елисеева В.С. Варианты полиморфизма генов коллагена I типа (COL1A1), рецепторов к кальцитонину (CALCR) и витамину D (VDR) и параметры костно-мышечной системы подростков Приморского края
- Фефелова В.В., Овчаренко Е.С., Каспаров Э.В., Колоскова Т.П., Смирнова О.В. Содержание нейромедиатора серотонина у мальчиков младшего школьного возраста с умственной отсталостью
- Александрова Т.Н., Мулина И.И., Куртанов Х.А., Соловьева И.Е., Терехова Л.Д., Павлова Н.И., Ядрихинская В.Н., Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т. Взаимосвязь носительства мутации JAK2V617F и частоты тромботических осложнений среди пациентов с классическими Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями
- Сивцева Т.М., Goldfarb L.G., Davydova T.K., Sambuugin N., Toro K., Sundborger A., Platonov F.A., Renwick N., Kurtanov Kh.A., Diakonova A.T., Konnikova E.E., Varlamova M.A., Adamova A.E., Sidorova O.G., Hinshaw J., Osakovsky V.L. Autosomal dominant spastic paraplegia in four generations of Yakut family linked to dynamin 2 mutation
- Plekova N.G., Krukovich E.V., Kablukov D.A., Shumatova T.A., Eliseeva V.S. Polymorphic variants of genes type I collagen (COL1A1), calcitonin receptors (CALCR) and vitamin D (VDR) and the parameters of teenagers musculoskeletal system in the Primorsky Territory
- Fefelova V.V., Ovcharenko E.S., Kasparov E.V., Koloskova T.P., Smirmova O.V. The content of serotonin neuromediator in mentally retarded boys of early school age
- Aleksandrova T.N., Mulina I.I., Kurtanov Kh.A., Solovieva I.E., Terekhova L.D., Pavlova N.I., Yadrinskaya V.N., Solovieva N.A., Dyakonova A.T. Association between JAK2V617F mutation and thrombotic complication in patients with classical Ph-negative chronic myeloproliferative diseases

Методы диагностики и лечения

Diagnostic and treatment methods

- Шаймурзин М.Р. Инициальные клинические проявления и преморбидные особенности различных фенотипических вариантов (II, III) спинальных мышечных атрофий
- Савельев В.В., Винокуров М.М., Балдандашиева С.А. Двухэтапная хирургическая лечебная тактика при механической желтухе неопластического генеза с применением антеградного чрескожного билиарного дренирования
- Мустафин Т.И., Щекин С.В., Щекин В.С. Пути оптимизации морфологической диагностики различных типов инфаркта миокарда
- Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В. Терапия больных раком молочной железы с тревожно-депрессивными расстройствами
- Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А., Анохина Р.А., Штарберг М.А. Результаты исследования параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных раком яичников в процессе полихимиотерапии
- Таппахов А.А., Попова Т.Е., Петрова М.Н., Стеблевская А.Е., Слепцова С.А., Шишигин Д.В., Конникова Э.Э. Клиническое описание пациента с церебральной амилоидной ангиопатией
- Шаймурзин М.Р. Initial clinical manifestations and premorbid features of various phenotypic variants (II, III) of spinal muscular atrophy
- Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Baldandashieva S.A. Two-stage surgical treatment tactics in mechanical icterus of neoplastic genesis with application of antegrade percutaneous biliary drainage
- Mustafin T.I., Shchekin S.V., Shchekin V.S. Optimization ways to the morphological diagnosis of various myocardial infarction types
- Shushpanova O.V., Ivanov S.V., Shushpanova T.V. Therapy of patients with breast cancer with anxiety and depressive disorders
- Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Anokhina R.A., Shtarberg M.A. Results of study of parameters of biochemical and antioxidant status in patients with ovarian cancer during polychemotherapy
- Tappakhov A.A., Popova T.E., Petrova M.N., Steblevskaya A.E., Sleptsova S.A., Shishigin D.V., Konnikova E.E. Cerebral amyloid angiopathy: case report

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

Healthcare, Medical Science and Education Organization

- Кононова И.В., Кириллина М.П., Софронова С.И., Никифоров П.В., Алексеев В.А., Илларионова Н.А., Мамаева С.Н., Аржакова Л.И., Захарова Ф.А.
- Kononova I.V., Kirillina M.P., Sofronova S.I., Nikiforov P.V., Alekseev V.A., Illarionova N.A., Mamaeva S.N., Arzhakova L.I., Zakharova F.A.

Сопряженность смертности от рака шейки матки с численностью и размещением населения в республиках РФ, расположенных в Сибири, в период с 2007 по 2018 г.

Тимофеев Л.Ф., Саввина Н.В., Кривошапкин В.Г., Луцкан И.П., Тимофеев А.Л.

Медико-демографическая ситуация в РС(Я) в контексте стратегических задач развития РФ до 2024 г.

Relations of cervical cancer mortality with the population's number and distribution in Republics, located in Siberia (2007-2018)

49 Timofeev L.F., Savvina N.V., Krivoschapkin V.G., Lutskan I.P., Timofeev A.L.

Medical and demographic situation in the Republic Sakha (Yakutia) in the structure of the strategic tasks of the development of the Russian Federation till 2024

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology

Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г.

Гамма-фон среды в период магнитных бурь и содержание липопротеинов высокой плотности у больных артериальной гипертензией в зависимости от темперамента и варианта антигипертензивной терапии

52 Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G.

Gamma-background environment during magnetic storms and the content of high density lipoprotein in patients with arterial hypertension depending on the temperament and variant of antihypertensive therapy

Актуальная тема

Topical issue

Миронова Г.Е., Олесова Л.Д., Семенова Е.И., Охлопкова Е.Д., Константинова Л.И.

Физиолого-биохимические аспекты табакокурения в условиях Якутии

Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Малежик М.С., Ушницкий И.Д.

Показатели врожденного и адаптивного иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите у больных пожилого и старческого возраста

58 Mironova G.E., Olesova L.D., Semenova E.I., Okhlopova E.D., Konstantinova L.I.

Physiological and biochemical aspects of tobacco smoking in Yakutia conditions

63 Pinelis I.S., Pinelis Yu.I., Malezhik M.S., Ushnitsky I.D.

Congenital and adaptive immunity indicators in chronic generalized periodontitis in elderly and senile patients

Питание на Севере

Nutrition in the North

Константинова Л.И., Семёнова Е.И., Ефремова А.В., Миронова Г.Е., Охлопкова Е.Д., Олесова Л.Д., Яковлева А.И., Григорьева А.А.

Анализ фактического питания спортсменов-единоборцев в условиях Якутии

Романова Л.Г., Покатилова Н.В., Бальтер В., Крюбези Э.

Междисциплинарный подход в изучении питания якутов с XVII по XIX в.

68 Konstantinova L.I., Semenova E.I., Efremova A.V., Mironova G.E., Okhlopova E.D., Olesova L.D., Yakovleva A.I., Grigoryeva A.A.

Analysis of actual nutrition of freestyle wrestlers in Yakutia conditions

73 Romanova L.G., Pokatilova N.V., Balter V., Crubézy E.

Interdisciplinary approach in the study of the Yakut diet in the 17th and 19th centuries

Арктическая медицина

Arctic medicine

Бурцева Т.Е., Дуглас Н.И., Слепцова С.С., Гоголев Н.М., Павлова Т.Ю., Борисова Е.А., Булший И.С., Слободчикова М.П.

Основные индикаторы эффективности государственных программ охраны материнства и детства в Арктической зоне РС (Я)

Аверьянова И.В.

Показатели сердечно-сосудистой системы и кардиоритма у юношей Магаданской области при локальном холодовом воздействии

Аввакумова Н.В., Чибыева Л.Г., Васильев Н.Н., Дайбанырова Л.В.

Отличительные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях Крайнего Севера

Олесова Л.Д., Яковлева А.И., Семенова Е.И., Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е., Охлопкова Е.Д., Константинова Л.И., Ефремова А.В., Григорьева А.А.

Активность ферментов у коренных и приезжих жителей РС (Я)

Егорова Н.П., Гармаева Д.К.

Оценка изменений диаметров общих сонных артерий и толщины комплекса интима-медиа у эвенов Арктической

77 Burtseva T.E., Douglas N.I., Sleptsova S.S., Gogolev N.M., Pavlova T.Yu., Borisova E.A., Bulshiy I.S., Slobodchikova M.P.

Main indicators in state program efficacy evaluation: maternal and child healthcare in the Arctic zone of the Republic Sakha (Yakutia)

80 Averyanova I. V.

Indicators of the cardiovascular system and heart rate in young male residents of Magadan region at local exposure to cold

84 Avvakumova N.V., Chibyeva L.G., Vasilev N.N., Daibanyrova L.V.

Distinctive features of gastric and duodenal ulcer under the conditions of the Extreme North

87 Olesova L.D., Yakovleva A.I., Semenova E.I., Krivoschapkina Z.H., Mironova G.E., Okhlopova E.D., Konstantinova L.I., Efremova A.V., Grigorieva A.A.

Enzyme activity in the indigenous and non-indigenous population of the Republic Sakha (Yakutia)

91 Egorova N.P., Garmayeva D.K.

Assessment of changes in the diameters of common carotid arteries and thickness of the intima-media complex in the Evens of the Arctic



зоны РС(Я) в возрастном и гендерном аспектах
при ультразвуковых измерениях

zone of the Republic Sakha (Yakutia) in the age and gender aspects
during ultrasonic measurements

Научные обзоры и лекции

Scientific Reviews and Lectures

Солтыс П.А., Селихова М.С.
Микробиом репродуктивного тракта женщины
и воспалительные заболевания органов малого таза
Кононов А.М., Кононова С.К., Давыдова Т.К., Варламова М.А.,
Хабарова Ю.И., Федотов А.С., Адамова А.Е., Назарова П.С.
Адаптивная физическая культура как интегративная наука
Бульший И.С., Дуглас Н.И., Бурцева Т.Е., Павлова Т.Ю.,
Борисова Е.А., Саввина Н.В., Радь Я.Г.
Регистр родов как важнейший инструмент прогнозирования
акушерских осложнений
и снижения уровня перинатальных потерь

95 Soltys P.A., Selikhova M.S.
Microbiome of the reproductive tract of women
and inflammatory diseases of the pelvic organs
99 Kononov A.M., Kononova S.K., Davydova T.K., Varlamova M.A.,
Khabarova Y.I., Fedotov A.S., Adamova A.E., Nazarova P.S.
Adaptive physical culture as an integrative science
103 Bulshiy I.S., Douglas N.I., Burtseva T.E., Pavlova T.Y.,
Borisova E.A., Savvina N. V., Rad Y.G.
Register of births as the most important
tool for forecasting obstetric complications and reducing
of perinatal loss level

Точка зрения

Point of view

Гасанова Б.М., Полина М.Л., Дуглас Н.И.
Возможности повышения эффективности лечения
хронического эндометрита у женщин
с экстрагенитальными заболеваниями

105 Gasanova B.M., Polina M.L., Douglas N.I.
Opportunities to improve the treatment effectiveness
in chronic endometritis among women
with extragenital diseases

Обмен опытом

Experience exchange

Трифанов В.С., Колесников Е.Н., Снежко А.В., Черняк М.Н.,
Базаев А.Л., Мещерякова М.Ю.
Опыт лечения метастазов нейроэндокринноклеточного рака
в печень с применением трансартериальной
химиоэмболизации
Коваль А.Н., Ташкинов Н.В., Мелконян Г.Г., Вавринчук С.А.,
Марочко А.Ю., Когут Б.М., Бояринцев Н.И.
Оптимизация методики удаления рентгенконтрастных
инородных тел мягких тканей
Кононова С.К., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г.,
Федорова С.А., Терютин Ф.М.
Биоэтические правила ДНК-тестирования
аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в РС (Я)
Шорманов И.С., Щедров Д.Н., Морозов Е.В.
Купряков С.О., Гарова Д.Ю.
Осложнения и повторные оперативные вмешательства
после хирургического лечения детей
с синдромом «острой мошонки»

109 Trifanov V.S., Kolesnikov E.N., Snezhko A.V., Chernyak M.N.,
Bazaev A.L., Meshcheryakova M.Yu.
Treatment experience of hepatic metastases
from neuroendocrine tumors using transarterial
chemoembolization
112 Koval A.N., Tashkinov N.V., Melkonyan G.G., Vavrinchuk S.A.,
Marochko A.Y., Kogut B.M., Boiarintsev N.I.
Optimization of removal of x-ray visualized foreign
bodies of soft tissues
115 Kononova S.K., Barashkov N.A., Pshennikova V.G.,
Fedorova S.A., Teryutin F.M.
Bioethical rules for DNA testing
of autosomal recessive deafness 1A in the Republic of Sakha (Yakutia)
117 Shormanov I.S., Shedrov D.N., Morozov E.V.
Kupryakov S.O., Garova D.Yu.
Complications and repeated surgical interventions
after surgical treatment of children
with acute scrotum syndrome

Случай из практики

Clinical Case

Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Ушакова Г.Б.,
Софронова Г.И., Андросова З.П., Скрябина М.П.,
Пестрякова Л.П., Яковлева А.И.
Случаи синдрома врожденной центральной гиповентиляции
в Якутии
Иванова О.Н., Бурцева Т.Е., Черкашин М.П.,
Шатрова А.Ю., Слободчикова М.П.
Клинический случай спонтанного пневмоторакса
у юноши 17 лет на фоне бронхиальной астмы

121 Alekseeva S.N., Egorova V.B., Ushakova G.B.,
Sofronova G.I., Androsova Z.P., Skryabina M.P.,
Pestryakova L.P., Yakovleva A.I.
Cases of syndrome of congenital central hypoventilation
(VTSG, CCHS, Ondine's curse syndrome) in Yakutia
124 Ivanova O.N., Burtseva T.E., Cherkashin M.P.,
Shatrova A.Yu., Slobodchikova M.P.
A clinical case of spontaneous pneumothorax associated
with bronchial asthma in a 17-year old male adolescent

Наши юбилеры

Our jubilees

К 50-летию Института клинической
и экспериментальной медицины (ИКЭМ)

127 On the 50th anniversary of the Institute of Clinical
and Experimental Medicine (ICEM)



КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Уважаемые коллеги!**

Редакция «Якутского медицинского журнала» рада приветствовать вас на страницах нашего издания. Ежегодно первый номер нашего журнала выходит в начале весны, когда мы после долгой зимы строим особые планы на лучшее будущее. Мы живем и работаем в весьма динамичное время, которое предъявляет нам все более высокие требования во всех сферах жизни. Появляются новые болезни, требующие скорейшего изучения и разработки новейших эффективных методов диагностики, профилактики и лечения. Это возможно лишь при консолидации медицинской науки и практики.

Основной целью «Якутского медицинского журнала» является доведение актуальной информации по той или иной медицинской проблематике, о результатах современных научных исследований и трансляционной ме-

дицине. В 2019 г. и в начале текущего года в редакцию журнала поступило большое количество интересного материала из разных регионов России. И новый номер нашего журнала, как и прежде, получился политематическим, содержащим статьи различной клинической направленности. В частности, приводятся результаты клинического и генетического исследования якутской семьи с наследственной спастической параплегией, подтвердивших генетическую гетерогенность данной патологии. Представлен клинико-анатомический анализ случаев различных типов инфаркта миокарда и дана оценка особенностей диагностики и частоты развития инфаркта миокарда. Рассмотрена медико-демографическая ситуация в Республике Саха (Якутия) в динамике за 2010-2017 гг., сделана попытка спрогнозировать возможность достижения индикаторных значений в соответствии со стратегическими задачами развития Российской Федерации до 2024 г. Кроме того читатель ознакомится с междисциплинарным подходом в изучении питания якутов с XVII по XIX в., описаны преимущества и недостатки применения этнографических, археологических и биохимических методов исследования. Традиционно мы публикуем описания клинических случаев из практики. В этом номере представлены два случая синдрома врожденной центральной гиповентиляции у детей и случай спонтанного пневмоторакса у юноши 17 лет на фоне бронхиальной астмы.

Редакция «Якутского медицинского журнала» в 2020 г. продолжит работу по повышению качества публикуемых материалов в соответствии со списком научных специальностей, по которым журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, рекоменду-

емых ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, а также по тем научным профильным специальностям, которые журнал в будущем заявит в Минобрнауки России. Будет также продолжена работа по совершенствованию сайта журнала.

Сердечно поздравляю уважаемых коллег из Института клинической и экспериментальной медицины со знаменательной датой – 50-летием со дня основания! Первым директором ИКЭМ был выдающийся ученый, академик АМН В.П. Казначеев. Основными направлениями научной деятельности института являются изучение физиологических, биологических и иммунологических изменений в организме человека в процессе адаптации; разработка систем профилактики и лечения острых и хронических заболеваний различных систем организма, возникающих в процессе адаптации. За годы существования Клиника ИКЭМ снискала заслуженное признание и уважение как среди пациентов, так и коллег, зарекомендовала себя как современное медицинское учреждение, оказывающее высококвалифицированную медицинскую помощь. Дорогие коллеги, пусть работа принесит вам вдохновение, новые прорывные открытия, признание в научном сообществе, а успех сопутствует вам всегда и во всем!

Дорогие наши читатели и авторы, пусть наступающая весна подарит вам солнечное настроение, яркие положительные эмоции, творческое вдохновение и профессиональные достижения! Редакция журнала выражает искреннюю надежду, что наше издание и впредь будет неразлучным полезным спутником вашей профессиональной деятельности!

Главный редактор Анна Романова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.М. Сивцева, Л.Г. Гольдфарб, Т.К. Давыдова, Н. Самбуугин, К. Торо, А. Сандборгер, Ф.А. Платонов, Н. Ренвик, Х.А. Куртанов, А.Т. Дьяконова, Э.Э. Конникова, М.А. Варламова, А.Е. Адамова, О.Г. Сидорова, Дж. Хиншоу, В.Л. Осаковский

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ СПАСТИЧЕСКАЯ ПАРАПЛЕГИЯ В ЧЕТЫРЕХ ПОКОЛЕНИЯХ ЯКУТСКОЙ СЕМЬИ, ВЫЗЫВАЕМАЯ МУТАЦИЕЙ В ДИНАМИНЕ-2

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.01

УДК 616.8-009.11-031.58 (=512.157)

В статье приводятся результаты клинического и генетического исследования якутской семьи с наследственной спастической параплегией (НСП). Изучены заболевшие и здоровые члены семьи. Болезнь клинически характеризуется как прогрессирующая спастическая параплегия нижних конечностей в сочетании с далеко зашедшим случаем периферической нейропатии. Применены методы экзомного секвенирования всего генома, молекулярное моделирование динамина-2 и экспериментальное воспроизведение ключевых элементов патогенеза НСП. Генетический анализ выявил мутацию с.2155C> T, p.R719W в высоко устойчивом GTP-эффекторном домене гена динамин-2. В экспериментах на клетках *HeLa* показано, что мутантный динамин-2 подавляет процесс эндоцитоза. Моделирование *in-silico* определило, что выявленная мутация расположена в сигнальном комплексе динамина-2 и потенциально нарушает сборку и функциональные свойства белка. Тестирование этой мутации в других якутских семьях с НСП показало отрицательный результат, что еще раз подтверждает генетическую гетерогенность этой патологии.

Ключевые слова: спастическая параплегия, динамин, периферическая нейропатия, экзомное секвенирование, эндоцитоз.

The article presents the results of a clinical and genetic study of a Yakut family with hereditary spastic paraplegia (HSP). Patients with clinically diagnosed HSP and healthy family members were studied. The disease is clinically characterized as a progressive spastic paraplegia of the lower extremities concomitant peripheral neuropathy in advanced case. The methods of exome sequencing of the entire genome, molecular modeling of dynamin-2 and experimental reproduction of key elements of the HSP pathogenesis have been applied. Genetic analysis revealed a novel missense c.2155C> T, p.R719W mutation in the highly conserved GTP-effector domain of the dynamin-2 gene (DNM2). In experiments on *HeLa* cells, it was shown that mutant dynamin-2 affected endocytosis process. In-silico modeling determined that the identified mutation is located in the DNM2 bundle-signaling element and potentially disrupts the assembly and functional properties of the protein. Testing of this mutation in other Yakut families with HSP showed a negative result, which once again confirms the genetic heterogeneity of this pathology.

Keywords: spastic paraplegia, dynamin, peripheral neuropathy, exome sequencing, endocytosis.

Введение. Нозологическая группа под названием «Наследственная спастическая параплегия» (НСП) объединяет клинически и генетически гетерогенные заболевания, при которых поражены центральные двигательные нейроны и их аксонные проекции. Раз-

личные формы НСП связаны с мутациями в более чем 60 генах [10]. НСП возникает вследствие мутационных изменений в генах, регулирующих разнообразные функции: эффективность трансмембранного обмена, формирование эндоплазматического ретикула, миелинизация, метаболизм липидов, а также скорость передвижения молекул в эндосомной и микротрубочной системах [5, 20]. Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов, типичным проявлениям НСП является прогрессирующая дегенерация кортикоспинальных путей и тонкого пучка (*fasciculus gracilis*) [10]. Ключевыми диагностическими признаками служат слабость мышц нижних конечностей, повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, экстензорные подоживенные реакции и спастичность походки [26]. Самые ранние патологические изменения отмечаются в длинных волокнах спинного мозга, они предшествуют изменениям в клеточных телах. Это привело к предположению, что НСП можно рассматривать как спинно-мозговой аналог периферической нейропатии Шарко-Мари-Тута [18].

Хронические неврологические заболевания широко распространены в Республике Саха (Якутия) [1]. Нами в якутской популяции выявлено 6 семейных случаев НСП с количеством больных от 2 до 5 чел. с различными типами наследования. Целью настоящего исследования было выявить генетические варианты, ответственные за НСП в якутских семьях.

В данной работе описан выявленный нами в якутской семье новый тип аутосомно-доминантной НСП, связанной с гетерозиготной мутацией в гене динамина-2. Динамины относятся к ГТФаза, группе ферментов, обладающих способностью гидролизировать гуанозинтрифосфат (ГТФ). Они функционируют, главным образом, в процессе эндоцитоза – помогают сформировать везикулу, наполнить её нужным грузом, провести сквозь клеточную мембрану и выпустить содержимое в цитоплазму [17]. В развивающихся нейронах эндоцитоз и экзоцитоз приобретают решающее значение для доставки питательных веществ и строительных материалов. Этот процесс играет особенно важную роль в ней-

НИЦ Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова: **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., с.н.с., tm.sivtseva@s-vfu.ru, **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., **ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н., гл.н.с.; **КОННИКОВА Эдиллия Эдуардовна** – с.н.с. Клиники Медицинского института СВФУ. Национальные Институты Здравоохранения (США): **ГОЛЬДФАРБ Лев Герцевич** – MD, PhD, **ТОРО Камило** – PhD, **САНДБОРГЕР Анна** – PhD, **ХИНШОУ Джесси** – PhD; **САМБУУГИН Ньямхишиг** – PhD, Университет Охраны Здравоохранения, г. Бетезда; **РЕНВИК Нил** – PhD, Королевский Университет, г. Кингстон (Канада). ФГБНУ ЯНЦ КМП: **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с., -руковод., tanya.davydova.56@inbox.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., **АДАМОВА Алина Евгеньевна** – м.н.с., **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с.

рональных синапсах [19]. Динамин-2 встречается повсеместно, участвуя в нескольких других клеточных процессах, а его изоформы динамин-1 и динамин-3 экспрессированы только в нейронах [22].

Материалы и методы исследования. Родословная исследуемой семьи и клиническая характеристика пациентов. В ходе многолетнего систематического исследования по выявлению и диагностике виллозного энцефаломиелимита была идентифицирована семья Н. с ярко выраженным синдромом спастической параплегии у многочисленных членов семьи. Надежные данные получены относительно 9 пациентов. Член семьи I:2 (рис. 1) страдал затрудненной походкой с молодости, прогрессирующая же мышечная слабость в нижних конечностях у него развилась примерно в 50 лет. Больной умер в возрасте 63 лет. Его три сына от двух браков (II:1, II:4 и II:6) унаследовали заболевание и наблюдались у невролога с диагнозом «наследственная

состояния, функции черепных нервов, степени парезов конечностей (шкала MRC), координаторных нарушений, сухожильных рефлексов, наличие атрофий или гипотрофий, мышечного тонуса, патологических рефлексов, установление скелетных деформаций и нарушения походки. Оценка чувствительных нарушений включала клиническое тестирование болевой, температурной, вибрационной и мышечно-суставной чувствительности. Электрофизиологическое исследование, проведенное у 3 пациентов (III:3, III:5 и IV:1), включало оценку скорости моторной и сенсорной нервной проводимости (NCV), амплитуды потенциала мышц (CMAP), дистальной моторной задержки (DML), сенсорной NCV и SNAP амплитуды, регистрируемых в стандартных условиях от срединного, локтевого, малоберцового, большеберцового и супрального нервов. Клиническая MPT спинного мозга также была проведена в этих трех случаях. Кровь для экстракции ДНК взята у 9 членов семьи.

Экзомное секвенирование всего генома. Секвенирование проводили с геномной ДНК, экстрагированной из периферических лейкоцитов пациентов II:6 и III:3. Для выделения экзонов использовали TruSeq Kit v1 (Illumina, San Diego, California) в соответствии с инструкциями производителя. Создание библиотеки, генерацию последовательностей, сопоставление с эталонным геномом (UCSC GRCh37/hg19), поиск генетических вариантов и идентификацию потенциально патогенных мутаций проводили, как рекомендовано Центром исследования всего генома при Национальных Институтах Здоровья США [4] для аутосомно-доминантной генетической модели. Были исключены мутации в других генах, вызывающих НСП или подобные заболевания. Отобранные гены-кандидаты были проверены на сегрегацию у 5 пациентов с подтвержденным диагнозом НСП и 4 непораженных членов семьи с использованием стандартного секвенирования амплифицированных фрагментов ДНК по методу Sanger.

Экспериментальное воспроизведение нарушений эндоцитоза в культуре клеток HeLa. Для определения механизма повреждающего действия мутации p.R719W проверена эффективность клатрин-зависимого

эндоцитоза в клетках *HeLa*, экспрессирующих мутантный и нормальный динамин-2. Клетки *HeLa* выращивали в среде Eagle («Life Technologies», Grand Island, NY), дополненной 10%-ной фетальной бычьей сывороткой. Фрагменты человеческой ДНК вводили в плазмиду pmM2 pmCherry-N1 («Agilent Technologies», Santa Clara, CA). В выращенные клетки *HeLa* вводили плазмиды, содержащие исследуемую мутацию p.R719W, либо немутированный ген динамина-2, с использованием трансфекционного реактива HilyMax («Dojindo Molecular Technologies», Rockville, MD). Клетки инкубировали в среде роста. Через 20 ч после трансфекции клетки *HeLa* подвергали обработке 25 мкг/мл Alexa-Fluor 488 с конъюгированным трансферрином («Life Technologies», Frederick, MD) в течение 15 мин при 37°C. Затем клетки, помеченные флуоресцентным трансферрином, фиксировали 4%-ным параформальдегидом и фотографировали с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM 510. Интенсивность флуоресценции сначала измеряли в фоновом режиме; затем скорректированный общий сигнал флуоресценции трансферрина сравнивали между клетками, экспрессирующими мутантный и нормальный динамин-2. Статистическую значимость различия оценивали с использованием t-теста Стьюдента. Уровень $P < 0,05$ считали значимым.

Исследование белковой структуры мутантного динамина-2. Молекулярные модели мутантного и нормального динамина-2 получены с применением I-TASSER [12, 25, 29]. В качестве матрицы использован более исследованный динамин-1 [7]. Нуклеотидные последовательности динамина-1 и динамина-2 идентичны на 78%, а домен GTPазы – на 87%. Тетрамерное изображение белка основано на анализе кристаллических структур динамина-1 [28].

Генотипирование мутации c.2155C>T, p.R719W в гене динамин-2. Для поиска выявленной мутации в других якутских семьях были исследованы образцы ДНК от 9 больных и 6 здоровых из 7 семей с НСП. Генотипирование проводили с использованием следующей пары праймеров: F: GGGTTGGGGTGATACACAAG и R: ATGCTTGAGGGTAGGGGAAC. В результате амплификации получили фрагмент длиной 315 п.о. При обработке рестриктазой Fau I в контрольном образце получилось 4 фрагмента: 108, 87, 69 и 50 п.о., мутантный аллель имел 3 фрагмента: 195, 69 и 50 п.о.

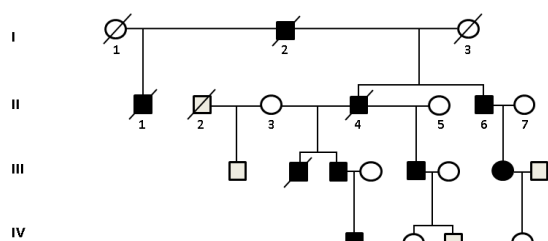


Рис. 1. Родословная семьи Н. Закрашенные символы представляют пациентов с наследственной спастической параплегией, незакрашенные – соответствуют незаболевшим членам семьи. Мутация p.R719W была идентифицирована у II:6, III:2, III:3, III:7 и IV:1; тест на мутацию был отрицательным у III:1, IV:2, IV:3 и IV:4

спастическая параплегия». В третьем поколении у трех сыновей пациента II:4, тоже от различных браков, и у дочери пациента II:6 развилось такое же заболевание (III:2, III:3, III:5 и III:7). Наконец, НСП была диагностирована у IV:1, самого молодого из наших пациентов.

Родословная была построена на основе перекрестного опроса пациентов и их ближайших родственников. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол №39 от 26 июня 2014 г.). После получения письменного информированного согласия от каждого участника 5 больных и 4 незаболевших члена семьи прошли стандартное неврологическое обследование, которое включало оценку психического

Результаты и обсуждение. Клиническая характеристика. Анализ родословной (рис. 1) указывает на аутосомно-доминантное наследование. Клиническая информация, полученная при оценке 5 пораженных членов семьи (II:6, III:3, III:5, III:7 и IV:1), в целом была однотипной, но имелись различия в степени выраженности парезов, прогрессивности заболевания, нарушения вибрационной чувствительности, наличия когнитивных нарушений и спастической дизартрии. Болезнь начиналась постепенно в возрасте от 10 до 37 лет с нарушения походки и мышечной слабости в нижних конечностях. Дальнейшее прогрессирование болезни у пациентов II:6 и III:5 привело к тяжелой инвалидности к 28 и 23 годам после начала заболевания. Три пациента (I:2, II:1 и III:2) умерли после болезни, продолжавшейся 23-32 года, и один (II:4) умер в результате несчастного случая.

При объективном исследовании у III:5 была обнаружена умеренная задержка когнитивного развития (по шкале MoCA 25 баллов). У всех пациентов обнаружены «стопа Фридрейха» и умеренная гипотрофия нижних конечностей. Черепные нервы были сохранены, бульбарные функции сохранялись до самой поздней стадии болезни. Типичные проявления спастической параплегии присутствовали в нижних конечностях у всех пациентов и только у одного пациента (III:3) имелась умеренно выраженная спастическая дизартрия и спастический тетрапарез с преимущественным вовлечением нижних конечностей. Коленные сухожильные рефлексы резко повышены у всех пациентов, при этом с клонусом коленной чашечки у трех (III:3, III:5, III:7) и двусторонним симптомом Бабинского у четырех больных (III:3, III:5, III:7, II:6). У всех пациентов отмечена характерная спастическая походка. Нарушение функции сфинктеров в виде задержки мочеиспускания наблюдалось в позднем периоде болезни у двух пациентов (II:6 и III:5). У III:3 и у IV:1 были обнаружены низкие ахилловы рефлексы. У пациента II:6 выявлена сгибательная контрактура мышц ног. Болевая, температурная и суставно-мышечная чувствительность не нарушены. У пациентов II:6, III:3 и III:5 обнаружено негрубое ослабление вибрационной чувствительности на стопах. Сколиоз присутствовал у одного пациента. МРТ спинного мозга, проведенная у пациентов III:3, III:5 и IV:1, не выявила признаков компрессии, атрофии или каких-либо других

изменений со стороны спинного мозга.

Таким образом, многолетние клинические наблюдения пяти пациентов согласуются с картиной прогрессирующей спастической параплегии. Только на сравнительно поздней стадии болезни появились симптомы, свидетельствующие о мягких сенсорных изменениях и дистрофической атрофии мышц.

Проводимость моторных и сенсорных нервов у пациентов III:3, III:5 и IV:1 исследовалась на 17-м, 32-м и 7-м годах после начала заболевания соответственно. Стимуляция n. peroneus profundus и n. tibialis posterior показала снижение проводимости (NCV) и подавление двигательного потенциала активности (СМАР), выраженные у пациентов с наиболее продолжительным заболеванием. Амплитуды сенсорного потенциала активности (SNAP) в n. suralis значительно снижены у тех же двух пациентов. Таким образом, электродиагностическое исследование показало нарушение аксональной проводимости в моторных и сенсорных периферических нервах нижних конечностей.

Представленные клинические и электрофизиологические данные укладываются в картину НСП с вовлечением периферического мотонейрона. Аксональная периферическая нейропатия в дистальных отделах нижних конечностях не противоречит диагнозу НСП, она описана при других подтипах этого заболевания [23]. Другие диагнозы исключены на основании результатов клинических и рутинных лабораторных исследований.

Генетический анализ. Экзомное секвенирование выполнено на материалах от больных II:6 и III:3. Ряд шагов фильтрации применены для выбора генетических вариантов, предположительно связанных с возникновением НСП, начиная с требования о том, что

вариант должен присутствовать у обоих исследованных больных в гетерозиготном состоянии. Варианты в некодирующих регионах и кодирующие аминокислоты-синонимы были исключены. Также удалены варианты, которые встречались у здоровых (на основании данных из доступных каталогов: ClinSeq (www.genome.gov/20519355), проекта 1000 геномов (<http://browser.1000genomes.org>) и ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>)). Варианты были дополнительно оценены на основании характера функциональных нарушений, предсказанных PolyPhen-II (www.genetics.bwh.harvard.edu/pph2), SIFT (<http://sift-dna.org/sift4g>), MutationTaster (www.mutationtaster.org), ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) и CADD (<https://cadd.gs.washington.edu>). Учитывая, что у наших пациентов нейродегенеративное расстройство возникло в зрелом возрасте, мы также исключили гены, не экспрессированные в ЦНС и участвующие исключительно в раннем эмбриональном развитии. Четыре гетерозиготных варианта в нижеуказанных генах соответствовали всем вышеуказанным требованиям: *DLGAP2*, *DSCAML1*, *DNAH10*, *DNM2* (динамин-2). Эти четыре отобранных кандидата были проверены на сегрегацию в семье Н. (таблица). Единственный из четырех исследованных генетических вариантов, p.R719W в гене *DNM2*, присутствует у каждого исследованного пациента с НСП. Заболевшие члены семьи II:6, III:2, III:3, III:7 и IV:1 гетерозиготны по p.R719W мутации, в то время как незаболевшие III:1, IV:2, IV:3 и IV:4 не имеют этой мутации (таблица). Секвенирование не выявило патогенных мутаций в ранее известных НСП-ассоциированных генах.

Генотипирование выявленной мутации в других якутских семьях не выявило варианта c.2155C>T, p.R719W в гене динамин-2. Пока описанная семья

Сегрегация четырех вариантов-кандидатов в родословной семьи Н.

Член семьи	Диагноз НСП	Мутация: Ген/Вариант			
		<i>DLGAP2</i> /p.D758N	<i>DSCAML1</i> /p.I1742N	<i>DNAH10</i> /p.V3539M	<i>DNM2</i> /p.R719W
II:6	подтвержден	Мут	Мут	Мут	Мут
III:2	подтвержден	Мут	Не мут	Не мут	Мут
III:3	подтвержден	Мут	Мут	Мут	Мут
III:7	подтвержден	Мут	Мут	Мут	Мут
IV:1	подтвержден	Не иссл	Не иссл	Не иссл	Мут
III:1	исключен	Мут	Не мут	Не мут	Не мут
IV:2	исключен	Мут	Не мут	Не мут	Не мут
IV:3	исключен	Не мут	Не иссл	Не мут	Не мут
IV:4	исключен	Не мут	Не иссл	Не мут	Не мут

Мут – мутированная аллель; Не мут – не мутированная аллель; Не иссл – не исследовано

является единственным случаем НСП, связанной с этой мутацией.

О варианте с.2155C>T, p.R719W в гене динамин-2. Выявленная мутация находится на 19-й хромосоме гена динамин-2 экзон 19, в позиции 2155 (NM_001005360: c.2155C>T; Chr19 [GRCh37]: g.109398 08C>T). Нуклеотидная мутация C>T приводит на белковом уровне к замене аргинина триптофаном (R->W; рис. 2,А). Аргинин в этой позиции устойчиво сохраняется в эволюции от червя до че-

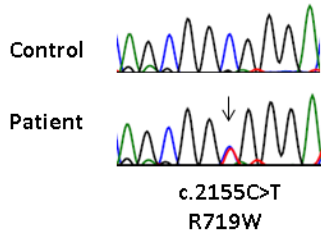
формирование полноценной структуры динамина-2. Ранее описанные мутации в динамине-2 вызывают другие известные болезни, включая две формы периферической нейропатии Шарко-Мари-Тута: аксональную CMT2M (MIM # 606482) и промежуточную CMTDIB (MIM # 606482), а также центроядерную миопатию ADCNM (MIM # 160150) (рис. 3). Мутации, ответственные за обе формы Шарко-Мари-Тута, расположены главным образом в домене РН, в то время как отдельный набор

мутаций вызывает центроядерную миопатию.

Функциональное исследование. Мутантный p.R719W динамин-2 вызывает пятнистое окрашивание в цитоплазме клеток *HeLa* (рис. 4,А, обозначено стрелками). Аналогичные морфологические феномены наблюдались и при других мутациях в динамине-2 [14]. Отмечается значительное снижение поглощения трансферрина в клетках, экспрессирующих мутантный динамин-2, по сравнению с клетками, экспрессирующими нормальный динамин-2. Это снижение было очевидным во всех трансфицированных клетках и было особенно значительным, более 50% (рис. 4,В), в клетках, отмеченных стрелками. Гранулы локализуются наиболее заметно в перинуклеарной области, где обычно накапливаются эндосомы. Эти результаты показывают, что ингибция эндоцитоза является фактором патогенеза НСП в исследуемой семье.

Структура белковой молекулы. Мутация p.R719W находится в домене GTPase белка динамин-2, его сигнальном элементе, предшествующем участку тройной спирали (BSE) (рис. 5,А). Мутации в белковых молекулах со сложной спиральной конфигурацией, как известно, ведут к наиболее серьезным структурным нарушениям при сборке. Дефект в сигнальном элементе может изменить конформацию всей молекулы [3, 11]. Кроме того, p.R719W мутация расположена вблизи критической точки соединения между BSE и стеблем. Далее, аргинин

А.



В.

DNMB2

Human: ADQAQRDDMLRM^{YH}
 Dog: ADQAQRDDMLRM^{YH}
 Pig: ADQAQRDDMLRM^{YH}
 Mice: AEQAQRDDMLRM^{YH}
 Zebra fish: AEQAQRDEMLRM^{YH}
 Worm: QIEAQKREMLRM^{YH}

DNMB1

Human: AEQAQRDEMLRM^{YH}

DNMB3

Human: AEQAQRDEMLRM^{YQ}

Рис. 2. Идентификация генетического варианта, ответственного за наследственную спастическую параплегию: А - хроматограмма фрагмента гена динамин-2, показывающая замещение нуклеотида С нуклеотидом Т в позиции 2155 (показано стрелкой), что ведет к замене аргинина триптофаном на аминокислотном уровне (R -> W); В - аминокислотная последовательность эффекторного домена GTPазы в динамине-2 у различных биологических видов от червя до человека и в динамине-1 и -3 у человека. Аргинин (обозначен красной буквой R) консервативно сохраняется в эволюции и присутствует в других известных вариантах динамина

ловека (рис. 2,В), а также неизменно присутствует в динамине 1 и 2. Поиск варианта p.R719W в трех каталогах выявил только одного здорового носителя в Юго-Восточной Азии среди 60 тыс. исследованных людей (www.exac.broadinstitute.org). Динамин-2 представляет собой многодоменный белок 100 кДа, состоящий из каталитического N-концевого домена GTPase; домена MD, ответственного за олигомеризацию динамина; домена РН для взаимодействия с мембранными фосфоинозитидами; эффекторного домена GED, который активирует ГТФазу при сборке олигомеров в структуры более высокого порядка; и, наконец, С-концевого домена PRD, богатого пролином и аргинином, который служит сайтом для взаимодействия с другими белками [8, 13] (рис. 3). Мутация p.R719W находится в эффекторном домене GED, который гарантирует активацию ГТФазы и, что важнее в контексте нашего исследования, является ответственным за

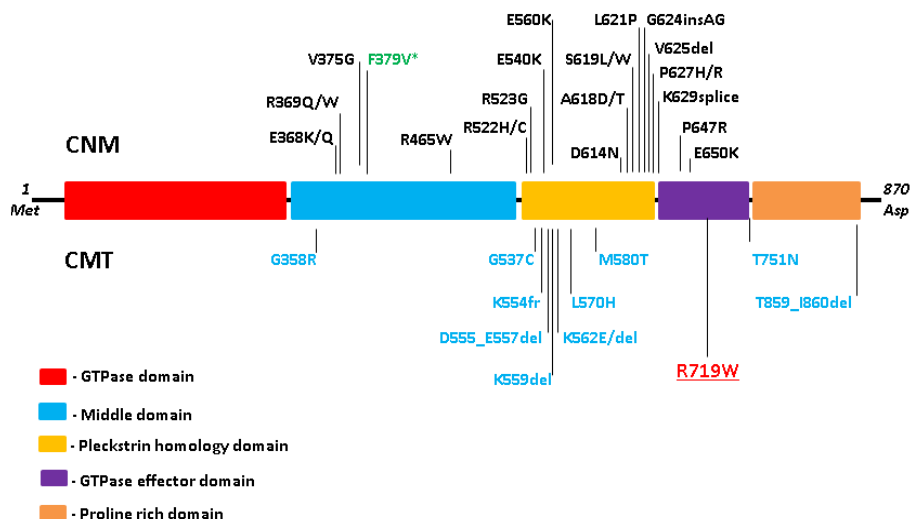


Рис. 3. Доменная структура динамина-2 и расположение мутаций, вызывающих центроядерную миопатию ADCNM (показаны в черном цвете над схемой), подтипы болезни Шарко-Мари-Тута CMT2M и CMTDIB (показаны в синем цвете под схемой) и наследственную спастическую параплегию (показана красным цветом)

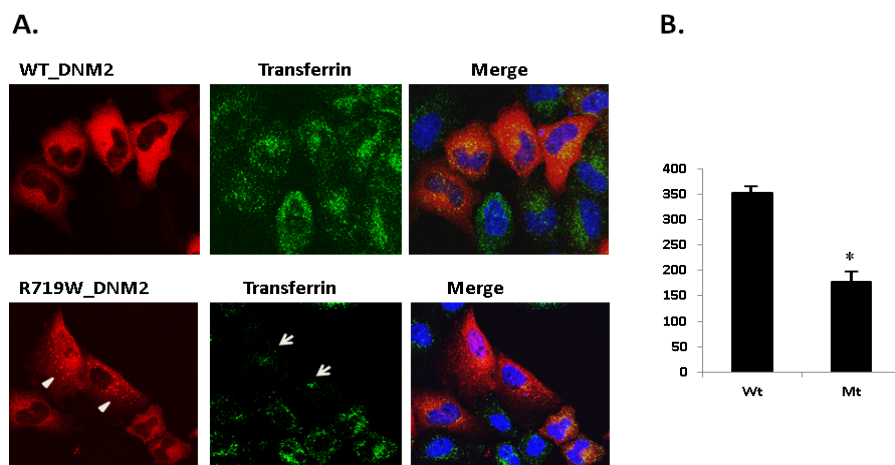


Рис. 4. Результаты функционального анализа мутации p.R719W в динамине-2: А - клетки *HeLa* с трансгенными векторами, содержащими нормальный (верхняя панель) и мутантный (нижняя панель) динамин-2. Экспрессия мутантного динамина-2 в клетках *HeLa* значительно ограничена (показано стрелками) по сравнению с нормальным. Поглощение трансферрина тоже снижено в клетках, экспрессирующих мутантный динамин-2. Трансферрин окрашен зеленым цветом (Alexa-Fluor 488) ядра выглядят синими; В - количественная оценка поглощения трансферрина. Гистограмма представляет интенсивность флуоресценции трансферрина (средняя оценка \pm стандартная ошибка) в клетках, экспрессирующих нормальный ($n = 30$ клеток) и мутированный ($n = 25$ клеток) динамин-2; $P < 0,001$

в нормальном белке обеспечивает 3 водородные связи в этом месте, тогда как мутантный триптофан только одну (рис. 5,В), что ведет к дополнительной нестабильности. Структурные изменения, связанные с p.R719W мутацией, препятствуют формированию нормального тетрамера (рис. 5,С). Мутация p.R719W, вызывающая НСП, расположена в ином структурном домене и приводит к нестабильности белковой молекулы по другому механизму в сравнении с мутациями, вызывающими периферическую нейропатию Шарко-Мари-Тута и центродерную миопатию (рис. 5,А).

На сегодняшний день в динамине-2 найдено более 40 патологических мутаций, связанных с различными заболеваниями. Мутации в этом гене ответственны за аутосомно-доминантные двигательные и сенсорные периферические нейропатии CMT2M (MIM # 606482) и CMTDIB (MIM # 606482). CMT2M и CMTDIB относят к большой группе болезней под общим названием нейропатия Шарко-Мари-Тута. Обе формы характеризуются медленно прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией, преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей; подтягиванием стопы при ходьбе; пониженными или отсутствующими сухожильными рефлексам; снижением болевой, температурной и вибрационной чувствительности в дистальных отделах конечностей. Часто встре-

чаются скелетные аномалии, включая сколиоз, *pes cavus* и пальцы-молоточки [21, 27]. У некоторых больных с формой CMTDIB найдено умеренное понижение скорости проводимости и дегенерация аксонов в периферических нервах [13]. Примесь признаков периферической нейропатии у наших пациентов придает некоторое своеобразие типичной в других отношениях описываемой НСП, но не противоречит диагнозу. При обсуждении вопроса о присутствии признаков спастической параплегии и периферической нейропатии у того же больного в литературе упоминается общность механизмов поражения спинно-мозговых и периферических аксонов [18].

Другое заболевание, ассоциированное с мутациями в динамине-2, центродерная миопатия ADCNM (MIM # 160150) – это врожденная миопатия, которая характеризуется прогрессирующей слабостью мышц, включая мышцы шеи, туловища и конечностей [16]. Степень тяжести варьирует от неонатальной формы с генерализованной мышечной слабостью, гипотонией и контрактурами до более легкого заболевания с поздним началом [9, 15]. У некоторых пациентов наблюдаются признаки периферической нейропатии [24]. Биопсия скелетных мышц выявляет гипотрофию миофибрил 1-го типа и аномальную централизацию ядер [6].

Функциональный анализ динамина-2 указывает на его важную роль в

процессе клатрин-зависимого эндоцитоза. Мутация p.R719W существенно нарушает этот процесс, необходимый для обеспечения синаптических связей между нейронами [19]. Результаты наших экспериментов на транскрибированных клетках *HeLa* подтверждают этиологическую роль динамина-2 в НСП.

Остается определить, почему разные мутации в динамине-2 приводят к патологическим изменениям либо в двигательных нейронах спинного мозга и кортикоспинальных путях, либо в аксонах периферических нервов или в скелетных мышцах. Существующие гипотезы основаны на учете характера деструкции белковой молекулы динамина-2 мутациями в различных доменах. Мутации, вызывающие обе формы нейропатии Шарко-Мари-Тута, расположены в домене PH, тогда как ADCNM мутации находятся на границе между доменами Stalk и PH [12]. Мутация p.R719W, вызывающая НСП, является пока единственной известной мутацией, которая уникально расположена в устойчиво-консервированном в эволюции сигнальном элементе BSE, который структурно и функционально отличается от областей, где локализуются другие мутации [22]. Моделирование *in-silico* показало, что мутация в этой области вызывает конформационное изменение спиральной конфигурации и нарушает сборку динамина. Ослабление водородных связей вокруг 719-й позиции также привносит нестабильность белковой молекуле [3, 11]. Деструкция конкретных доменов динамина-2 приводит к развитию различных нейродегенеративных заболеваний.

Заключение. Члены четырех поколений якутской семьи страдают от прогрессирующей формы наследственной спастической параплегии. Наши молекулярные, функциональные и молекулярно-структурные исследования позволили идентифицировать мутацию c.2155C> T, p.R719W в гене *DNM2*, кодирующего белок динамин-2, как причину этого заболевания. Мутантный белок становится неспособным выполнять функцию эндоцитоза, что является фактором патогенеза НСП в исследуемой семье. Мутация расположена в функционально и структурно уникальном фрагменте динамина-2, потенциально нарушая конфигурацию и синтез этого белка. Идентификация причинной мутации, вызывающей НСП с примесью периферической нейропатии, направит будущие исследования к лучшему пониманию клеточных био-

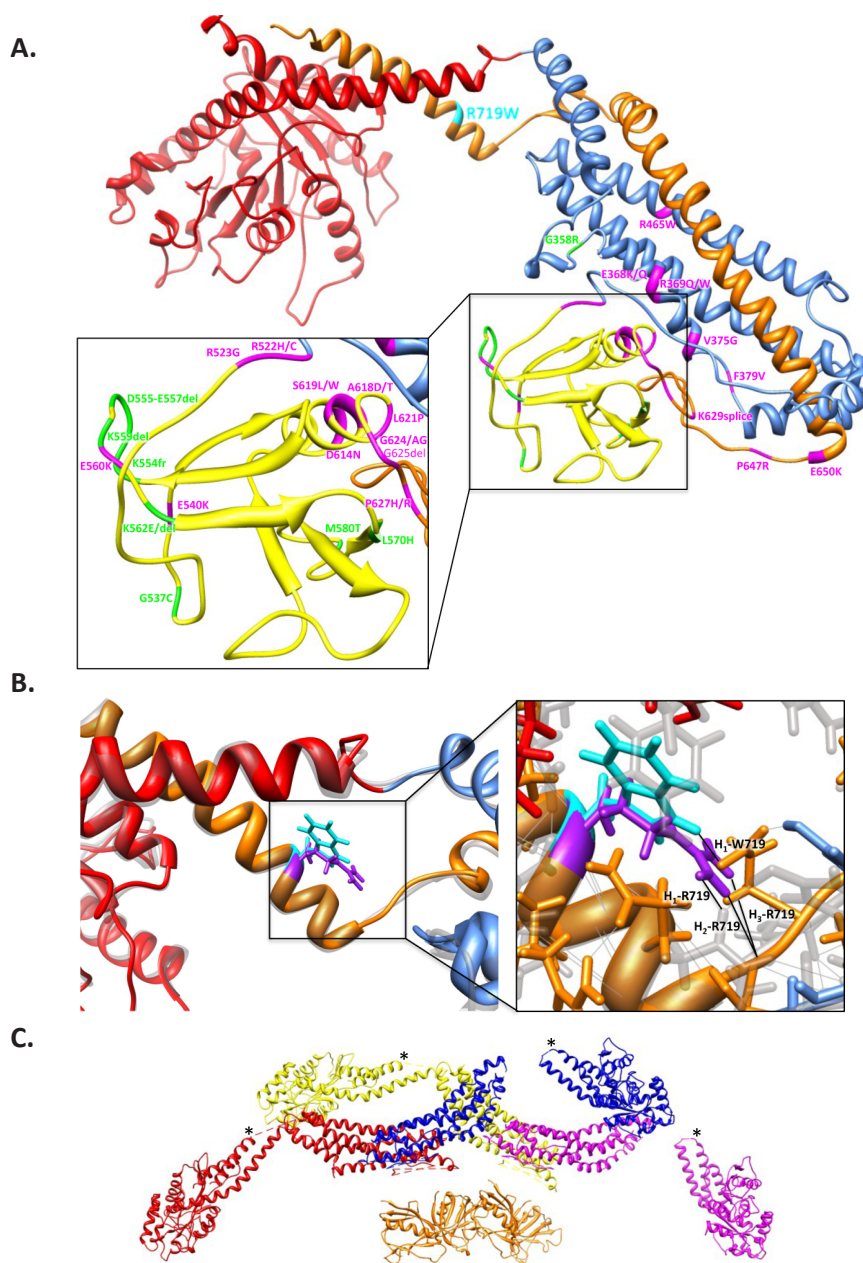


Рис. 5. Молекулярная модель белка динамин-2, построенная на основе кристаллической структуры динамина-1 [7]: А - положение мутации p.R719W, вызывающей наследственную спастическую параплегию, отмечено голубым цветом, мутации центроядерной миопатии обозначены пурпурным, мутации Шарко-Мари-Тута – зеленым цветом. Домены динамина окрашены: GTPase – красным, MD – синим, PH – желтым и GED – оранжевым цветом. Мутация p.R719W расположена в области шарнира между BSE (три пучка спиральных элементов, состоящих из N и C-концов G-области и C-концов GED) и стебель (средний и GED) динамина; В - водородные связи аргинина (R719) и замещившего его в результате мутации триптофана (W719), выявленные при наложении молекулярных моделей нормального и мутированного динамина-2. Аргинин протягивает три водородные связи (H1-3-R719) к другим частям молекулы, тогда как триптофан предлагает только одну (H1-W719); С - тетрамер динамина, синтезированный из стыковочных кристаллических структур в трехмерную карту плотности K44A-динамин-1 [2]. Мономеры окрашены в разные цвета. Звездочки указывают местоположение R725 (эквивалентно R719 в динамине-2)

логических процессов, участвующих в этих частично перекрывающихся клинических синдромах, и будет способствовать выявлению причин подобных расстройств в других семьях.

Выяснение этиологической причастности мутантного динамина-2 к НСП и патологических механизмов развития данного заболевания создает основу для разработок в направлении пред-

упреждения развития заболевания у носителей мутации.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ 2020-2022 гг. (проект «Широкогеномные исследования генофонда коренного населения арктического побережья Якутии»).

Литература

1. Николаева Т.Я. Динамика спектра наследственных болезней нервной системы в Республике Саха (Якутия) / Т.Я. Николаева, Т.Е. Попова, З.М. Кузьмина // Проблема вилуиского энцефаломиелита и дегенеративных заболеваний мозга в Якутии: тез. докл. IV междунар. науч.-практич. конф. Якутск, 2011. – С. 65-67.
2. Nikolaeva T.Ya. The dynamics of the spectrum of hereditary diseases of the nervous system in the Republic of Sakha (Yakutia). / T.Ya. Nikolaeva, T.E. Popova, Z.M. Kuzmina // The problem of Viliuisk encephalomyelitis and degenerative brain diseases in Yakutia. Abstracts of the IV International Scientific and Practical Conference. August 24-26, 2011. Yakutsk. - P. 65-67.
3. A dynamin mutant defines a superconstricted pre-fission state / AC Sundborger, S Fang, JA Heymann, et.al. // Cell Rep. – 2014. – 8. – P. 734-742. doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.054.
4. A pseudoatomic model of the dynamin polymer identifies a hydrolysis-dependent power-stroke. / JS Chappie, JA Mears, S Fang, et.al. // Cell. – 2011. – 147. – P. 209–222. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.003.
5. Analysis of DNA sequence variants detected by high-throughput sequencing / DR Adams, M. Sincan, K. Fuentes Fajardo, et al. // Hum Mutat. – 2012. – 33. – P. 599-608. doi: 10.1002/humu.22035
6. Blackstone C. Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia / C. Blackstone // Annu Rev Neurosci. – 2012. – 35. – P. 25-47. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150400
7. Characterization of the muscle involvement in dynamin 2-related centronuclear myopathy / D Fischer, M Herasse, M Bitoun, et.al. // Brain. – 2006. – 129. – P. 1463-1469. DOI: 10.1093/brain/awl071
8. Crystal structure of nucleotide-free dynamin / K Faelber, Y Posor, S Gao, et.al. // Nature. – 2011. – 477. – P. 556-560. doi: 10.1038/nature10369.
9. Domain structure and intramolecular regulation of dynamin GTPase / A.B. Muhlberg, D.E. Warnock, S.L. Schmid // EMBO J. – 1997. – 16. – P. 6676-6683. DOI: 10.1093/emboj/16.22.6676
10. Dynamin 2 mutations associated with human diseases impair clathrin-mediated receptor endocytosis. / M. Bitoun, AC Durieux, B Prudhon, et.al. // Hum Mutat. – 2009. – 30. – P. 1419–1427. doi: 10.1002/humu.21086.
11. Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia: clinical principles and genetic advances / J.K. Fink // Semin Neurol. – 2014. – 34. – P. 293-305. doi: 10.1055/s-0034-1386767
12. G domain dimerization controls dynamin's assembly-stimulated GTPase activity. / JS Chappie, S Acharya, M Leonard, et.al. // Nature. – 2010. – 465. – P. 435–440. doi: 10.1038/nature09032
13. I-TASSER: a unified platform for automated protein structure and function prediction. / A Roy,

A Kucukural, Y Zhang // Nature Protocols. – 2010. – 5. – P. 725-738. doi: 10.1038/nprot.2010.5.

13. Kenniston J.A., Lemmon M.A. Dynamin GTPase regulation is altered by PH domain mutations found in centronuclear myopathy patients / J.A. Kenniston, M.A. Lemmon // EMBO J. – 2010. – 29. – P.3054–3067. doi: 10.1038/emboj.2010.187.

14. Mild functional differences of dynamin 2 mutations associated to Centronuclear myopathy and Charcot-Marie-Tooth peripheral neuropathy / OS Koutspoulos, C Koch, V Tosch, et.al. // PLoS One. – 2011. – 6. – e277498. doi: 10.1371/journal.pone.0027498.

15. MRI in DNM2-related centronuclear myopathy: evidence for highly selective muscle involvement / J Schessl, L Medne, Y Hu, et.al. // Neuromuscul Disord. – 2007. – 17. – P.28-32. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.09.013

16. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy / M. Bitoun, S. Maugenre, PY Jeannot, et. al. // Nat Genet. – 2005. – 37. – P. 1207–1209. DOI: 10.1038/ng1657

17. Neumann S. Dual role of BAR domain-containing proteins in regulating vesicle release catalyzed by the GTPase, dynamin-2 / S. Neumann, S.L. Schmid // J Biol Chem. – 2013. – 288. – P. 25119-25128. doi: 10.1074/jbc.M113.490474

18. Overlapping molecular pathological themes link Charcot-Marie-Tooth neuropathies and hereditary spastic paraplegias / V Timmerman, VE Clowes, E Reid // Exp Neurol. – 2013. – 246. – P.14-25. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.010.

19. Overlapping role of dynamin isoforms in synaptic vesicle endocytosis / A Raimondi, SM Ferguson, X Lou, et.al. // Neuron. – 2011. – 70. – P.1100-1114. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.031

20. Pharmacologic rescue of axon growth defects in a human iPSC model of hereditary spastic paraplegia SPG3A / PP Zhu, KR Denton, TM Pierson, et.al. // Hum Mol Genet. – 2014. – 23. – P. 5638-5648. doi: 10.1093/hmg/ddu280.

21. Phenotypic spectrum of dynamin 2 mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy / KG Claeys, S Züchner, M Kennerson, et.al. // Brain. – 2009. – 132. – P. 1741-1752. doi: 10.1093/brain/awp115

22. Praefcke G.J. The dynamin superfamily: universal membrane ablation and fission molecules? / GJ Praefcke, HT McMahon // Nature Rev Mol Cell Biol. – 2004. – 5. – P. 133-147. DOI: 10.1038/nrm1313

23. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm / P. Kumar, S. Henikoff, P.C.

Ng // Nat Protoc. – 2009. – 4. – P.1073-1081. doi: 10.1038/nprot.2009.86.

24. Romero N.B. Centronuclear myopathies / N.B. Romero, M. Bitoun // Semin Pediatr Neurol. – 2011. – 18. – P.250-256. doi: 10.1016/j.spen.2011.10.006.

25. The I-TASSER Suite: Protein structure and function prediction / J Yang, R Yan, A Roy, et.al. // Nature Methods. – 2015. – 12. – P. 7-8. doi: 10.1038/nmeth.3213.

26. The phenotype of "pure" autosomal dominant spastic paraplegia / A Durr, A Brice, M Serdaru, et.al. // Neurology. – 1994. – 44. – P. 1274-1277. DOI: 10.1212/wnl.44.7.1274

27. Two novel mutations in dynamin-2 cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease / GM Fabrizi, M Ferrarini, T Cavallaro, et.al. // Neurology. – 2007. – 69. – P. 291-295. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265820.51075.61

28. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis / E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, et.al. // J Comput Chem. – 2004. – 25. – P. 1605–1612. DOI: 10.1002/jcc.20084

29. Zhang Y. I-TASSER server for protein 3D structure prediction / Y. Zhang // BMC Bioinformatics. – 2008. – 9. – P. 40. doi: 10.1186/1471-2105-9-40.

Н.Г. Плехова, Е.В. Крукович, Д.А. Каблуков, Т.А. Шуматова, В.С. Елисеева

ВАРИАНТЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ КОЛЛАГЕНА I ТИПА (COL1A1), РЕЦЕПТОРОВ К КАЛЬЦИТОНИНУ (CALCR) И ВИТАМИНУ D (VDR) И ПАРАМЕТРЫ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.02

УДК 616.71-007.1-053(571.63)

В соотношении с физиологическими параметрами состояния костно-мышечной системы (КМС) у здоровых подростков Приморского края изучена распространенность вариантов нуклеотидной последовательности генов rs1800012 IVS1 c.2046 G>T коллагена COL1A1; rs1801197 c.1377 T>C рецептора кальцитонина CALCR и rs731236 c.1056 T>C внутриклеточного рецептора витамина D VDR. Генетическое тестирование позволило выявить распространенность «неблагоприятных» аллелей и их сочетаний в изученных генах, регулирующих обмен кальция у подростков, и определить связь между генотипами и наличием переломов, нарушением осанки, что дает возможность выделения группы обследуемых с высоким риском развития заболеваний КМС.

Ключевые слова: ген коллагена I типа, ген рецептора кальцитонина, ген рецептора витамина D, костно-мышечная система.

The prevalence of nucleotide sequence variants of genes collagen COL1A1 rs1800012 IVS1 c.2046 G>T, and receptors of calcitonin CALCR rs1801197 c.1377 T>C and the intracellular vitamin D VDR rs731236 c.1056 T>C in healthy teenagers of the Primorsky Territory was studied in correlation with physiological parameters of the musculoskeletal system status. Genetic testing made it possible to identify the prevalence of "unfavorable" alleles and their combinations in the studied genes, regulating calcium metabolism in teenagers, and to determine the relationship between genotypes and the presence of fractures and impaired posture, that allowed distinguishing a group of subjects with a high risk of developing MSS diseases.

Keywords: gene of type I collagen, gene of calcitonin receptor, gene of vitamin D receptor, musculoskeletal system.

Тихоокеанский ГМУ, г. Владивосток: **ПЛЕХОВА Наталья Геннадьевна** – д.б.н., зав. ЦНИЛ, проф., pl_nat@hotmail.com, **КРУКОВИЧ Елена Валентиновна** – д.м.н., проф. Ин-та педиатрии, bim1964@mail.ru, **КАБЛУКОВ Денис Александрович** – аспирант Ин-та педиатрии, kablukovdenis@mail.ru; **ШУМАТОВА Татьяна Александровна** – д.м.н., проф., директор Ин-та педиатрии, shumatova@gmail.ru, **ЕЛИСЕЕВА Виктория Сергеевна** – н.с. ЦНИЛ, vic-eliseeva@mail.ru.

Введение. В подростковый период наряду с перестройкой гормональной системы происходит окончательное формирование опорно-двигательного аппарата, что сопровождается максимальным повышением минеральной плотности костной ткани [1, 7]. Показано, что метаболические нарушения формирования костной ткани приводят к торможению линейного роста детей и могут являться причиной возникновения сколиоза и ювенильного остеопороза [5, 9]. В структуре функциональных и хронических заболеваний у детей нарушения и заболевания костно-мышечной системы (КМС) находятся на I–III ранговом месте, и, по некоторым данным, у 67 % определяется вторая группа здоровья, связанная

с ее нарушениями [6, 10]. Активность происходящего в препубертатный период ремоделирования костной ткани зависит от степени экспрессии генов, инициирующих синтез различных белков [2]. К таким белкам относятся матриксные (коллаген I типа), регуляторные, принимающие участие в обмене кальция, цитокины, ростовые факторы и их рецепторы, а также ферменты метаболизма костной ткани.

К одному из основных регуляторов кальций-фосфорного обмена в организме относится кальцитонин, который синтезируется в парафолликулярных клетках щитовидной железы и оказывает ингибирующее рецепторопосредованное действие на активность остеокластов, снижая скорость резорбции костной ткани [4]. Ген рецептора к кальцитонину *CALCR* локализован в хромосоме 7q21.3 и кодирует изоформу 1 субсемейства G-белка (G protein-coupled receptors) [19]. Замена цитозина на тимин (С>Т) в 17-м экзоне гена *CALCR* в положении 1340 (rs1801197) ведет к замене аминокислоты пролина (CCG) на лейцин (CTG) в положении 463 молекулы белка-рецептора и, как показано, находится в положительной корреляции с плотностью костной ткани [16]. В процессе обмена кальция и фосфатов костной ткани принимает также участие витамин D, гормонально-активная форма которого кальцитриол 1,25(OH)₂D₃ взаимодействует с рецепторами клеточ-мишеней [11]. Рецептор к кальцитриолу (VDR), или NR111, относится к семейству внутрицитозольных, ядерных, принимает участие в транскрипции и механизмах синтеза белков и кодируется геном, локализованным в 12-й хромосоме (12q13) [11, 23]. Степень экспрессии этого рецептора обуславливает влияние кальцитриола на минеральную плотность костной ткани и формирование скелета [17]. Причем кинетика и степень накопления кальция в пубертатный период зависит от наличия различных вариантов гена *VDR* [24]. Наиболее перспективным в диагностическом отношении при определении механизмов развития остеопороза является выявление вариантов гена *VDR* в экзоне 2 FokI (rs10735810), между 8-м и 9-м экзонами BsmI (rs1544410) и TaqI (rs731236) [25].

Интерес представляют также данные о сопряжении экспрессии ряда генов, принимающих участие в посттрансляционной модификации структурообразующего протеина костной ткани – коллагена I типа, состоящего из двух полипептидных цепей $\alpha 1$ и

$\alpha 2$ [15, 22]. Информацию о его структуре несут два гена: *COL1A1* (ген $\alpha 1$ цепи) и *COL1A2* (ген $\alpha 2$ цепи). Показано, что варианты полиморфизма гена *COL1A1* могут являться причиной широкого спектра заболеваний, от остеопороза до летальных форм несовершенного остеогенеза при синдроме Элерса-Данло [14, 15, 18]. Таким образом, доказана роль вариаций нуклеотидных последовательностей генов коллагена I типа, рецепторов к кальцитонину и витамину D в развитии различных остеопатологий у взрослой популяции населения, причем продемонстрировано, что эти заболевания являются возраст-зависимыми [8, 12, 21, 25]. Тогда как соотношение вариантов указанных генов с параметрами физикального обследования опорно-двигательного аппарата подростков дает возможность получить дополнительную информацию о развитии возможных патологических изменений. Учитывая известные данные о преимущественном наличии у детей в возрасте 7-17 лет второй группы здоровья, связанной с нарушениями и заболеваниями КМС, возникает необходимость изучения распределения вариантов указанных генов. Так как продемонстрировано значительное этническое различие распределения генетических детерминант, связанных с приобретением пика костной массы и архитектуры КМС и/или остеопорозом, подобное сравнительное исследование также представляет определенный интерес [4, 18, 20, 21, 24, 25].

Цель настоящего исследования: изучить распространенность полиморфных вариантов генов коллагена I типа (*COL1A1*) и рецепторов к кальцитонину (*CALCR*) и витамину D (*VDR*) в соотношении с параметрами физикального обследования КМС у подростков Приморского края.

Материалы и методы исследования. Выборку для исследования формировали из числа учащихся, проходивших плановые медицинские осмотры в среднеобразовательных учреждениях Приморского края (апрель-май 2018 г.). После подписи информированного согласия родителями, опекунами или попечителями на использование данных обследования в научных целях проводили клинический осмотр с определением группы здоровья (рекомендации Института гигиены детей и подростков, приказ МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 г. и № 514н от 10.08.2017 г.). Также изучались истории развития ребенка (форма 112/у). Оценку физического разви-

тия осуществляли с использованием региональных таблиц процентильного типа. Проводилось измерение роста и веса, путем осмотра спереди, сзади и в профиль оценивались форма грудной клетки, осанка (определялось различие между измерениями шейных и поясничных сагиттальных изгибов позвоночника), форма ног, снимались физиометрические показатели (жизненная емкость легких, сила сжатия кистей рук, количество подтягиваний на высокой перекладине для мальчиков, на низкой перекладине для девочек). Дополнительно для изучения физического развития проводилась фотоплантография.

Молекулярно-генетическое исследование. Для молекулярно-генетического анализа, который проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови (объем 4 мл) методом фенольно-хлороформной экстракции с помощью набора ДНК-сорб (AmpliSens biotechnologies, Россия). ПЦР амплификацию образцов ДНК с чистотой $A_{260}/_{280}=1,8\pm 0,1$ и концентрацией в диапазоне 50-100 нг/мкл выполняли в объеме 25 мкл. Показатель чистоты препарата ДНК вычисляли по отношению значений оптической плотности при длине волн поглощения образцов 260/230 нм, учитывали значение коэффициента от 1,8 до 2,2.

Определение вариантов генов цепи коллагена $\alpha 1$ *COL1A1*:c.104–441G>T (rs1800012), рецептора кальцитонина *CALCR*:c.1377C>T *CALCR* (rs1801197) и внутриклеточного рецептора витамина D *VDR*:c.1056T>C (rs731236) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе PicoReal (Финляндия). Использовали наборы реактивов *COL1A1*-тест, *CALCR*-тест и *VDR*-тест (ГеноТехнология, Россия). По окончании ПЦР-амплификации, согласно протоколам в инструкциях к наборам, определяли значение порогового цикла (*Ct*) по кривой флуоресценции образца. Использовались олигонуклеотидные зонды, меченные 6-карбоксы-4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеином (6-JOE). Значение стандартного отклонения *Ct* для повторов каждой анализируемой пробы не превышало 0,5.

Статистические методы. Количественные показатели физикальных характеристик КМС оценивали с применением критерия Стьюдента, регрессионного анализа данных и вычисляли

Таблица 1

Параметры состояния костно-мышечной системы у подростков

Возраст	15,607 (15;17)
Пол	Муж – 38,4 % Жен – 61,6 %
Группа здоровья	1-я – 1,8 %; 2-я – 98,2 %
Длина тела, см	163,4 (140;180)
Масса тела, кг	60 (40;80)
Индекс массы тела	22,4 (16;30)
Осанка, типы	без нарушений – 40,2 %; кифоз – 15,2; лордоз – 3,6; выпрямленная – 42 %
Телосложение	нормостеник – 79,5 %; гиперстеник – 8,5; астеник – 12 %
Сколиоз, классификация по В.Д. Чаклину	нет – 63,3 %; I степень – 34 %; II степень – 2,7 %
Форма ног	правильная – 68,9 %; Х – образная – 30,1; О – образная – 1 %
Вальгус/варус	вальгус – 7,1 %; варус – 1,8 %
Вальгусная деформация первого пальца стопы (Hallux valgus)	S – 66,1 %; D – 60,7 %
Плоскостопие - поперечное - продольное	I степень – 33 %; II степень – 54,5 %; III степень – 2,7 % I степень – 28,6 %; II степень – 7,1 %
Смещение костей таза	Нет – 82,2 %; правое – 8,8; левое – 8,8 %
Гипермобильность суставов	Нет – 79,8 %; наличие – 20,2 %
Переломы, % в зависимости от количества: 0 – нет; 1; 2; 3 и более	0 – 67,9 %; 1 – 25,9; 2 – 4,5 %; 3 – 1,8 %
Вывихи: % в зависимости от количества: 0 – нет; 1; 2; 3 и более	0 – 88,4 %; 1 – 9,8; 2 – 1,8 %

критерий Фишера. Ассоциацию между вариантами исследуемых генов и параметрами физикального обследования вычисляли путем расчета отношения шансов (OR) и соответствующего 95% доверительного интервала (CI). Однородность данных определяли с использованием Q-критерия на основе χ -квадрат, значимость объединенного OR определяли с помощью Z-теста при $p < 0,05$. Критерий Фишера использовался для оценки согласия с равновесием Харди-Вайнберга при уровне значимости $p < 0,05$. Для выполнения статистического анализа использовалось программное обеспечение Review Manager 5.1.

Результаты и обсуждение. При комплексной оценке факторов роста (106 учащихся в возрасте 15-17 лет) выявлены статистически значимые гендерные различия по показателям длины и массы тела, окружности грудной клетки (ОКГ, $p \geq 0,005$). Распределение по группам здоровья обследуемых лиц показало, что всего 2 чел. (1,8 %) соответствовали 1-й группе, тогда как все остальные составили 2-ю (табл.1). Правильная осанка наблюдалась у 40,25% детей, причем у мальчиков этот показатель преобладал и составлял 79 чел. (73%), у девочек – 59 (54 %). Кифотическая, гиперлордоз и гиперкифотическая осанка чаще отмечалась у девочек, чем у мальчиков: 16 и 10 (15 и 9 %) чел. соответственно. Выпрямленная спина (малая выраженность изгибов позвоночника, при сниженной подвижности ребер, наличие боковых искривлений позвоночника) также отмечалась чаще у девочек (24 чел., 22 %), чем у мальчиков (15, 14 %). Результаты фотоплантографии показали наличие поперечного плоскостопия I-й степени у 29 чел. (27 %), II степени у 39 (63 %) и III степени у 5 (5 %) обследуемых (табл.1). Продольное плоскостопие I степени обнаруживалось у 42 чел. (39 %), II степени у 9 обследуемых (8 %) и III степени не выявлялось. Наличие нормального развития стопы отмечалось только у 10 (9 %) обследуемых. Таким образом, приведенные нами данные демонстрируют необходимость изучения физиологических параметров состояния костно-мышечной системы у подростков с целью своевременного получения информации. Особенное значение приобретают данные фотоплантографии, так как известно, что плоскостопие оказывает негативное влияние на рациональное распределение нагрузки на вышележащие суставы и приводит к более серьезным нарушениям осанки [5, 6].

Также показано, что при сопряженности антропометрических параметров и показателей системы кровообращения у детей, страдающих плоскостопием и сколиозом, отмечается увеличение частоты сердечных сокращений, возрастание ударного и минутного объема крови [7, 9].

Полиморфизм гена COL1A1:c.104–441G>T при замене гуанина на тимин функционально проявляется нарушением связывания фактора транскрипции в области первого интрона. Наследование мутации гена COL1A1 аутосомно-доминантное и обнаруживается у мужчин и женщин с одинаковой частотой. Вероятность возникновения болезни КСМ (остеопороз, переломы костей в анамнезе) у детей при условии наследования мутации этого гена от одного из родителей составляет 50 %. Согласно данным генетического исследования мы разделили обследуемых на группы по генотипам SS (GG, генотип 0), ss (TT, II генотип), Ss (GT, I генотип). Количество носителей гетерозиготного генотипа (Ss) составило 37,3 % у мальчиков и 53,0 % у девочек, гомозиготный генотип SS (GG) – у 2,0 и 7,8 % соответственно, и ss (TT) генотип не обнаружен (табл. 2). Показано, что распределение носителей генотипов в зависимости от наличия разрыва связок коленного сустава (GG

– 82,2% GT – 16,7%, TT – 1,1%) значимо отличалось ($p = 0,036$) от группы обследуемых без указанной патологии (GG – 71,4% GT – 26,5%, TT – 2,2%) [22]. В нашем исследовании у носителей гетерозиготного генотипа Ss (GT) полиморфного маркера гена COL1A1 достоверно чаще отмечались переломы ($p = 0,12$, табл. 3), чем у носителей гомозиготного генотипа Ss (GT). Распределение генотипов COL1A1:c.104–441G>T в зависимости от нарушения осанки также показало значимое различие между группами обследуемых ($p = 0,07$ и $p = 0,0003$, табл. 4).

Однонуклеотидная замена тимина на цитозин (T>C) в 17-м экзоне гена рецептора кальцитонина (CALCR) в положении 1340 (rs1801197) может привести к изменению функциональной активности кодируемого белка. Данное изменение рецепторов остеокластов проявляется активацией процесса резорбции костной ткани и развитием остеопороза, наличие которого чаще отмечается у носителей варианта полиморфизма гомозиготной формы CC [23]. При изучении вариантов полиморфных вариантов гена рецептора кальцитонина rs 1801197 CALCR:c.1377C>T р. P447L определено преобладание гетерозиготного TC (80,4 %), тогда как гомозиготные генотипы CC и TT обнаруживались у

13,7 и 5,9 % (табл. 2). Несмотря на известные данные о преимущественной заболеваемости остеопорозом носителей гомозиготной формы CC, нами не установлено связи между наличием переломов и носителями этого генотипа, тогда как значимая связь ($p=0,14$, табл. 3) была обнаружена в отношении носителей TT генотипа. Распределение носителей генотипов в зависимости от нарушения осанки показало, что достоверно чаще оно обнаруживалось у носителей двух генотипов – гомозиготного TT ($p=0,0001$) и гетерозиготного CT ($p=0,0005$, табл. 4).

генотип TT гена TaqI VDR чаще встречался среди девочек, чем среди мальчиков (19,6 и 3,9 % соответственно), с преобладанием в 5 раз (табл. 2). Причем у носителей гетерозиготного CT и гомозиготного TT чаще отмечалось наличие переломов ($p=0,09$, табл. 3; $p=0,01$, табл. 4).

По данным исследователей, носительство вариантов полиморфизма генов коллагена первого типа (COL1A1 (rs1800012)), рецепторов кальцитонина (CALCR 1340 (rs1801197)) и витамина D (TaqI VDR (rs 731236)) ассоциировано с развитием заболеваний,

остеопороза, а гетерозиготный генотип CT этого гена чаще встречался у женщин с переломами [3]. Результаты нашего исследования выявили, что от 3,8 до 50 % обследованных имели такие сочетания в различных вариантах, причем у 46,15 % обнаружено сочетание двух «неблагоприятных» аллелей: аллеля G полиморфизма гена коллагена I типа (rs1800012 COL1A1) и аллеля T полиморфизма TaqI гена рецептора витамина D, а 33,3 % обследованных имели сочетание сразу 3 аллелей «предрасположенности» (табл. 5).

Показано, что в обследованной когорте подростков Приморского края преобладающими являются носители гетерозиготных генотипов Ss (GT) (87,3 %, ген коллагена COL1A1) и CT (80 % - ген рецептора кальцитонина и 66,7 % - ген внутриклеточного рецептора витамина D соответственно). У носителей гетерозиготного Ss (GT) гена COL1A1 чаще встречалось наличие гетерозиготного генотипа CT генов рецептора кальцитонина (CALCR) и витамина D VDR. Интерес представляет обнаруженная связь между генотипами изученных полиморфизмов гомозиготного TT гена рецептора кальцитонина и гетерозиготного CT гена внутриклеточного рецептора витамина D VDR с наличием переломов и нарушением осанки, особенно у девочек. В целом, полученные результаты указывают на сочетанное влияние генов на минеральный обмен в организме, что начинает проявляться уже в подростковый период на фенотипическом уровне. На наш взгляд, особое внимание необходимо уделять обследуемым с сочетанием нескольких «неблагоприятных» полиморфизмов генов, поскольку именно для них опасность нарушения обменных процессов наиболее высока.

В настоящее время имеются многочисленные доказательства, что под влиянием «изменяемых» факторов, действующих в пренатальном, детском или юношеском возрасте, снижается величина запрограммированной пиковой массы костной ткани, что может стать причиной развития не только ювенильной формы системного остеопороза, но и его постменопаузальной и сенильной форм [3, 13]. Продemonстрировано, что наличие переломов у родителей (в частности, перелом бедра) повышает риск возникновения переломов вне зависимости от минеральной плотности костной ткани [22]. Носительство неблагоприятных аллелей в генах коллагена первого типа (rs 1800012 Col1A1), G-1997 (rs 1107946 Col1A1), рецептора кальцитонина

Таблица 2

Распределение генотипов у обследованных подростков

Ген коллагена rs1800012 COL1A1:c.104-441G>T, (n=88)			
Вариант генотипа	SS (GG)	ss (TT)	Ss (GT)
Мужской	2,0	0	37,3
Женский	7,7	0	53,0
Ген рецептора кальцитонина rs 1801197 CALCR:c.1377C>T (n=88)			
Варианты генотипа	CC	TT	CT
Мужской	8	2,0	29,0
Женский	6	4,0	51,0
Ген внутриклеточного рецептора витамина D rs731236 TaqI VDR:c.1056T>C (n=88)			
Варианты генотипа	CC	TT	CT
Мужской	3,9	3,9	31,4
Женский	5,9	19,6	35,3

Примечание. В табл. 3 и 4 различие статистически значимо при $p<0,5$.

В отношении полиморфизма гена внутриклеточного рецептора витамина D VDR установлено, что TT генотип ассоциирован с тенденцией к задержке скорости роста, связанной с нарушением костного метаболизма и остеосинтеза при активации костной резорбции [24]. При изучении распределения аллелей rs731236 TaqI VDR:c.1056T>C нами обнаружено, что носители аллеля C составили 94 % обследуемых (табл. 5). Гомозиготный

связанных с быстрой потерей минеральной плотности костной ткани и развитием остеопороза [2, 11-16, 21, 23]. Показано наличие корреляции между полиморфизмом гена рецептора кальцитонина C₁₃₇₇T и снижением минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника в постменопаузальный период у женщин [13], также обозначена прямая связь между аллелями TT варианта TaqI rs731236 гена VDR и наличием

Таблица 3

Коэффициент корреляции между наличием переломов и вариантами генотипов

Генотип	N	Коэффициент Фишера	
		Эмпирический	Критический, $\alpha=0,05$
COL1A1:c.104-441G>T			
SS (GG)	88	0,79; p=0,072	1,31
Ss (GT)	88	2,47; p=0,123*	
rs 1801197 CALCR:c.1377C>T			
CC	88	1,63; p=0,211	1,31
TT	88	2,125; p=0,141*	
CT	88	0,36; p=0,851	
rs731236 TaqI VDR:c.1056T>C (n=88)			
CC	88	0,52; p=0,473	1,31
TT	88	0,53; p=0,471	
CT	88	2,88; p=0,091*	

Таблица 4

Распределение генотипов обследуемых (%) в зависимости от наличия переломов, плоскостопия и нарушения осанки

	COL1A1:c,104-441G>T		rs 1801197 CALCR:c,1377C>T			rs731236 TaqI VDR:c,1056T>C		
	SS (GG)	sS (GT)	CC	TT	CT	CC	TT	CT
Наличие переломов (N=27)	23,1	53,85	3,85	15,4	57,7	7,7	23,1	46,2
Нет переломов (N=61)	22,95	16,4	3,28	27,7	8,23	8,2	1,6	29,5
t-критерий эмп.	2,01 <i>p=0,561</i>	2,0* <i>p=0,073</i>	1,99 <i>p=0,111</i>	2,0 <i>p=0,984</i>	2,01* <i>p=0,062</i>	2,0 <i>p=0,431</i>	2,02* <i>p=0,054</i>	2,0* <i>p=0,012</i>
Плоскостопие, продольное (N=36)	19,4	69,4	13,9	30,6	47,2	8,3	22,2	61,1
Плоскостопие не обнаружено (N=78)	23,1	65,4	10,3	24,3	55,1	11,5	18,0	60,3
t-критерий эмп.	1,99 <i>p=0,662</i>	2,0 <i>p=0,674</i>	2,0 <i>p=0,621</i>	2,0 <i>p=0,655</i>	2,0 <i>p=0,654</i>	2,0 <i>p=0,653</i>	2,0 <i>p=0,612</i>	2,0 <i>p=0,933</i>
Нарушение осанки (N=48)	31,25	18,75	4,2	39,6	6,25	10,4	2,1	37,5
Нет нарушения (N=37)	8,1	56,7	5,4	2,7	56,75	8,1	18,9	37,8
t-критерий эмп.	1,99* <i>p=0,0008</i>	1,99* <i>p=0,0003</i>	1,99 <i>p=0,95</i>	1,99* <i>p=0,0001</i>	1,98* <i>p=0,0005</i>	1,98 <i>p=0,354</i>	2,0 <i>p=0,182</i>	2,0 <i>p=0,931</i>

(rs1801197 CALCR) и витамина D (TaqI rs 731236 VDR) ассоциируется с развитием заболеваний, связанных с потерей минеральной плотности костной ткани и развитием остеопороза [8, 13, 24]. Также показано, что у носителей гетерозиготного генотипа коллагена COL1A1 чаще встречаются переломы и нарушение осанки, что согласуется с результатами других исследований связи между наличием аллеля Т и прочности костей у детей школьного возраста [18]. Таким образом, при наличии тех или иных факторов риска и своевременной диагностике ранних доклинических стадий остеопороза возможно предотвращение таких жизнеугрожающих осложнений, как переломы тел позвонков и шейки бедра. При этом тестирование аллельных вариантов указанных генов открывает широкие возможности для профилактики патологии костной системы, так как позволяет эффективно выявлять лица с высоким риском заболевания задолго до появления признаков патологических изменений опорно-двигательного аппарата и является областью исследований превентивной медицины.

Заключение. Таким образом, генетическое тестирование позволило, во-первых, выявить распространенность «неблагоприятных» аллелей и их сочетаний в изученных генах (от 3,8 до 50 %), регулирующих обмен кальция у подростков; во-вторых, определить связь между генотипами и наличием переломов и нарушением осанки, что дает возможность выделения группы обследуемых с высоким риском развития заболеваний КМС. На наш взгляд, особенного внимания требует от педиатров подростковый возраст детей, ко-

торый характеризуется не только резким изменением гормонального статуса организма, но и максимальным повышением роста трубчатых костей и позвонков при увеличении минеральной плотности костной ткани и мышечной массы. В этот период влияние различных экзо- и эндогенных стимулов на формирование пика костной массы и, возможно, риска развития остеопенического синдрома является решающим. Данные проведенного анализа подтверждают необходимость введе-

ния динамических исследований показателей здоровья КМС в социально-гигиеническом мониторинге здоровья детей в качестве обязательного элемента. Несмотря на небольшой объем выборки нашего исследования, его результаты позволяют оценить вклад генетических полиморфизмов в развитие КМС, что в дальнейшем даст возможность использования таких данных в качестве прогностических показателей при организации персонализированных профилактических программ.

Таблица 5

Распределение полиморфизмов и аллелей генов у обследованных подростков и сочетание вариантов исследованных генов

Полиморфизм	Распределение в % (n=88)
rs1800012 COL1A1:c,104-441 G>T	SS (GG) 9,7
	Ss (GT) 90,3
	ss (TT) 0
	S 100
rs 1801197 CALCR:c,1377 C>T	CC 11,5
	TT 29,5
	CT 59
	C 44,4
	T 55,6
rs731236 TaqI VDR:c,1056 T>C	CC 12,8
	TT 20,5
	CT 66,7
	C 56,1
	T 43,9
Сочетание вариантов исследованных генов	
Генотипы, %	
Ss + CT (rs1800012 COL1A1:c,104-441; rs731236 TaqI VDR:c,1056)	46,15
Ss + CT (rs1800012 COL1A1:c,104-441; rs 1801197 CALCR:c,1377)	50
CT + CT (rs731236 TaqI VDR:c,1056; rs 1801197 CALCR:c,1377)	37,2
TT + TT (rs731236 TaqI VDR:c,1056; rs 1801197 CALCR:c,1377)	3,8
Ss + CT + CT (rs1800012 COL1A1:c,104-441; rs731236 TaqI VDR:c,1056; rs 1801197 CALCR:c,1377)	33,3

Протокол исследования одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 24.10.2016 г.).

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России в рамках выполнения внутривузовского гранта.

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Баранов А.А. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, М.И. Баканов // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 3. – С. 7–12.
2. Baranov A.A. Age-related features of changes in biochemical markers of bone remodeling in children / A.A. Baranov, L.A. Sheplyagina, M.I. Bakanov // Russian pediatric magazine. – 2002. – №3. – P. 7–12.
3. Баранов В.С. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья. Методические рекомендации / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Глотов // Журнал акушерства и женских болезней. Приложение. – 2009. – 25 с.
4. Baranov V.S. Determination of hereditary predisposition to some common diseases during pregnancy. Genetic map of reproductive health. Guidelines / V.S. Baranov, T.E. Ivashchenko, A.S. Glotov // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. Annex. – 2009. – 25 p.
5. Генетические предикторы переломов проксимального отдела бедра у женщин с остеопорозом г. Красноярск / В.С. Мордовский, Е.В. Капустина, А.С. Кенс, С.Ю. Никулина // Наука 21 века. Проблемы и перспективы. – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 29–31.
6. Genetic predictors of proximal femur fractures in women with osteoporosis of Krasnoyarsk / V.S. Mordovsky, E.V. Kapustina, A.S. Kents, S.Yu. Nikulina // Science of the 21 century. Problems and prospects. – 2016. – №1 (4). – P. 29–31.
7. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности / Н.М. Шилина, Е.Ю. Сорокина, Т.А. Иванушкина [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 1. С. 28–34.
8. The study of polymorphism rs11801197 of the calcitonin receptor gene (CALCR) in women and children of Moscow with different levels of bone strength / N.M. Shilina, E.Yu. Sorokina, T.A. Ivanushkina [et al.] // Nutrition issues. – 2007. – №86 (1). – P. 28–34.
9. Мирская Н. Диагностика нарушений и заболеваний костно-мышечной системы современных школьников: подходы, терминология, классификация / Н. Мирская, А. Коломенская // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – №8(3). – С. 10–13.
10. Mirskaya N. Diagnosis of disorders and diseases of the musculoskeletal system of modern students: approaches, terminology, classification / N. Mirskaya, A. Kolomenskaya // Questions of modern pediatrics. – 2009. – №8 (3). – P. 10–13.
11. Причины формирования и факторы риска патологии костно-мышечной системы у детей и подростков / Е.В. Крукович, Н.А. Догарина, Д.А. Каблук, Н.Г. Плехова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. – С. 54–62.
12. Causes of formation and risk factors for pathology of the musculoskeletal system in children and adolescents / E.V. Krukovich, N.A. Dogarina, D.A. Kablukov, N.G. Plekhova // Modern problems of science and education. – 2017. – №5. – P. 54–62.
13. Репина И.В. Минеральная плотность костей скелета детей и подростков / И.В. Репина, А.А. Свешников, Т.А. Ларионова // Гений ортопедии. – 2008. – № 2. – С. 108–113.
14. Repina I.V. The mineral density of the bones of the skeleton of children and adolescents / I.V. Repina, A.A. Sveshnikov, T.A. Larionova // The genius of orthopedics. – 2008. – №2. – P. 108–113.
15. Хусаинова Р. Поиск генетических маркеров остеопоротических переломов у женщин / Р. Хусаинова, Э.К. Хуснутдинова // Остеопороз и остеопатии. – 2006. – Т. 19, № 2. – С. 36–40.
16. Khusainova R. Search for genetic markers of osteoporotic fractures in women / R. Khusainova, E.K. Khusnutdinova // Osteoporosis and osteopathy. – 2006. – №19 (2). – P. 36–40. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo2016236-36>
17. Щеплягина Л.А. Клиническая оценка костной массы у детей / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, И.В. Круглова // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 79–84.
18. Sheplyagina L.A. Clinical evaluation of bone mass in children / L.A. Sheplyagina, T.Yu. Moiseva, I.V. Kruglova // Scientific and Practical Rheumatology. – 2005. – №1. – P. 79–84.
19. Яценко А.К. Влияние потенциальных факторов риска на формирование биологической зрелости детского организма в условиях современного города России / А.К. Яценко, Л.В. Транковская, И.Л. Иванова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 3, № 65. – С. 21–24. DOI: [10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.21-25](https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.21-25).
20. Yatsenko A.K. The influence of potential risk factors on the formation of the biological maturity of the child's organism in the conditions of the modern city of Russia / A.K. Yatsenko, L.V. Trankovskaya, I.L. Ivanova // Pacific Medical Journal. – 2016. – №3 (65). – P. 21–24. DOI: [10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.21-25](https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.21-25).
21. Association between calcitonin receptor Alu1 gene polymorphism and bone mineral density: A meta-analysis / Q. Xiong, L. Xin, L. Zhang [et al.] // Exp Ther Med. – 2015. – Vol. 9 (1). – P. 65–76. DOI: [10.3892/etm.2014.2083](https://doi.org/10.3892/etm.2014.2083)
22. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis / L. Zhang, X. Yin, J. Wang [et al.] // Sci Rep. 2018; 8(1):981. DOI: [10.1038/s41598-017-18670-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7).
23. Association of calcium and phosphate balance, Vitamin D, PTH, and calcitonin in patients with adolescent idiopathic scoliosis / A. Gozdzińska, M. Jaskiewicz, Knapik-Czajka [et al.] // Spine (Phila Pa 1976). – 2016. – Vol. 41(8). – P. 693–697. DOI: [10.1097/BRS.0000000000001286](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001286).
24. COL1 C-propeptide cleavage site mutations cause high bone mass osteogenesis imperfect / K. Lindahl, A.M. Barnes, N. Fratzl-Zelman [et al.] // Hum Mutat. – 2011. – Vol. 32(6) – P. 598–609. DOI: [10.1002/humu.21475](https://doi.org/10.1002/humu.21475).
25. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans / JC Marini, A. Forlino, WA Cabral [et al.] // Hum. Mutat. Mar. – 2007. – Vol. 28(3). – P. 209–221. DOI: [10.1002/humu.20429](https://doi.org/10.1002/humu.20429)
26. Dehghan M. Calcitonin receptor Alu1 (rs1801197) and Taq1 calcitonin genes polymorphism in 45- and over 45-year-old women and their association with bone density / M. Dehghan, R. Pourahmad-Jaktaji, Z. Farzaneh // Acta Inform Med. – 2016. – Vol. 24(4). – P. 239–243. DOI: [10.5455/aim.2016.24.239-243](https://doi.org/10.5455/aim.2016.24.239-243)
27. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B.J. van Meurs [et al.] // Gene. – 2004. – Vol. 338. – P.143–156. DOI: [10.1210/jc.2008-1575](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1575)
28. Genetic polymorphisms of collagen type I α1 chain (COL1A1) gene increase the frequency of low bone mineral density in the subgroup of children with juvenile idiopathic arthritis / M.M. Kostik, A.M. Smirnov, G.S. Demin [et al.] // EPMA J. – 2013 – Vol. 4(1). – P. 15. DOI: [10.1186/1878-5085-4-15](https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-15).
29. Human calcitonin receptor-like receptor for adrenomedullin: genomic structure, eight single-nucleotide polymorphisms, and haplotype analysis / I. Nakazawa, T. Nakajima, H. Harada [et al.] // J Hum Genet. – 2001. – Vol. 46(3). – P.132–136. DOI: [10.1007/s100380170100](https://doi.org/10.1007/s100380170100)
30. Influence of biological factors on injuries occurrence in the Polish population / M. Stepień-Słodkowska, K. Ficek, M. Kaczmarczyk [et al.] // Ann Agric Environ Med. – 2016. – Vol. 23(2). P. 315–318. DOI: [10.5604/12321966.1203897](https://doi.org/10.5604/12321966.1203897)
31. The study of rs1800012 polymorphism of alpha1-chains of collagen type 1 gene in Moscow women and children with different level of bone strength / N.M. Shilina, E.Yu. Sorokina, T.A. Ivanushkina [et al.] // Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. – 2015. – Vol. 84(4). – P. 74–82.
32. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women / J.A. Kanis, H. Johansson, A. Oden [et al.] // Osteoporos. Int. – 2007. – Vol. 18(8). – P.1033–1046. DOI: [10.1007/s00198-007-0343-y](https://doi.org/10.1007/s00198-007-0343-y)
33. Vitamin D activation of functionally distinct regulatory miRNAs in primary human osteoblasts / T.S. Lisse, R.F. Chun, S. Rieger, [et al.] // J Bone Miner Res. – 2013. – Vol. 28 (6). – P. 1478–14788. DOI: [10.1002/jbmr.1882](https://doi.org/10.1002/jbmr.1882).
34. Vitamin D binding protein genotype is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and PTH concentrations, as well as bone health in children and adolescents in Finland / M. Pekkinen, E. Saarnio, H.T. Viljakainen [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(1). – P. e87292. DOI: [10.1371/journal.pone.0087292](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087292). eCollection 2014.
35. Zhang H. Association of calcitonin receptor gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Chinese women: a meta-analysis / H. Zhang, X. Tao, J. Wu // Arch Gynecol Obstet. – 2015. – Vol. 291(1). – P. 165–172. DOI: [10.1007/s00404-014-3378-2](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3378-2)

В.В. Фефелова, Е.С. Овчаренко, Э.В. Каспаров,
Т.П. Колоскова, О.В. Смирнова

СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРА СЕРОТОНИНА У МАЛЬЧИКОВ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.03

УДК 577.175: 612.085.1: 616.89-008.454-053.2

В статье представлено исследование у мальчиков младшего школьного возраста (7-11 лет) с умственной отсталостью содержания нейромедиатора серотонина, регулирующего, помимо многих физиологических функций, очень важные для младшего школьного возраста процессы обучения, памяти, когнитивные процессы. Во всех группах мальчиков с умственной отсталостью зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) снижение содержания серотонина в лимфоцитах крови по сравнению с контрольными группами, независимо от условий воспитания и степени тяжести, что может расцениваться как характерная особенность детям с умственной отсталостью.

Ключевые слова: серотонин, умственная отсталость, младший школьный возраст, мальчики, нейромедиатор.

The article presents the research aimed at the content of serotonin neuro mediator in mentally retarded boys (7 to 11 years). It regulates many physiological functions and also the processes of learning, memory, other cognitive processes, which are very important for early schoolchildren. In the early schoolchildren with mental retardation from all the groups we determined statistically meaningful ($p < 0,001$) decrease of serotonin content in blood lymphocytes as compared to control groups disregard upbringing conditions and the stage of severity, that can be regarded as typical feature for mentally retarded children.

Keywords: serotonin, mental retardation, early school age, boys, neuromediator.

Введение. Актуальность проблемы умственной отсталости в значительной мере обусловлена ее высокой распространенностью. В разных странах мира в детской популяции умственная отсталость фиксируется на уровне 1-5% [3, 17]. Характерной особенностью умственной отсталости является снижение интеллектуальных и когнитивных способностей, а также навыков, возникающих в процессе развития (моторных, языковых, социальных и др.) [19].

Серотонин – биогенный моноамин, регулирующий самые разнообразные реакции и процессы в организме (сон, аппетит, поведение, двигательную активность, эмоциональную устойчивость, адаптацию и др.). Дети младшего школьного возраста испытывают сложности в период адаптации к началу школьного обучения. Для детей младшего школьного возраста одной из наиболее важных функций серотонина является его участие в обеспече-

нии когнитивных функций (мышления, памяти, внимания и др.) [1,8,20].

Поскольку в силу имеющейся патологии дети с умственной отсталостью испытывают трудности в учебно-познавательной деятельности, исследование содержания серотонина в этой группе является весьма актуальным.

Цель исследования – изучить содержание нейромедиатора серотонина в лимфоцитах крови у мальчиков младшего школьного возраста (7-11 лет) с умственной отсталостью в конце учебного года.

Материалы и методы исследования. Обследовано 119 мальчиков младшего школьного возраста (7-11 лет) в конце учебного года. 46 школьников имели диагноз умственная отсталость и обучались в специализированных коррекционных школах VIII вида. Они были разделены на группы в зависимости от условий воспитания. 26 мальчиков с умственной отсталостью воспитывались в семье с родителями (14 – с легкой степенью умственной отсталости (F70), 12 – с умеренной степенью (F71)). 20 мальчиков с умеренной степенью (F71) являлись воспитанниками детского дома-интерната для умственно отсталых детей. В контрольной группе были 73 интеллектуально здоровых мальчика, обучались в средней общеобразовательной школе г. Красноярска, которые также были разделены на группы: 59 мальчиков воспитывались в семье с родителями, 14 – воспитывались в детском доме физиологического типа. В работе

с обследуемыми детьми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (в редакции от 2008 г., Сеул)). Исследования были одобрены комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинских проблем Севера.

Диагноз умственная отсталость был поставлен медицинской комиссией на периодическом медицинском осмотре учащихся в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

Содержание серотонина определяли в лимфоцитах на мазках крови с использованием люминесцентно-гистохимического метода Yokoo H. et al. (1982) в модификации В.П. Новицкой (2000). Метод основан на реакции взаимодействия серотонина с формальдегидными парами, с образованием люминесцирующего комплекса, дающего зеленую флуоресценцию. Флуоресценцию фиксировали на микроскопе ЛЮАМ-ИЗ («ЛОМО», Россия), сигнал которого выводился на цифровой мультиметр. Полученный на мультиметре сигнал флуоресценции в мкВ выражали в условных единицах содержания серотонина (усл. ед.). На сегодняшний день лимфоциты считаются адекватной и информативной моделью для исследования содержания серотонина при различных нервно-психических заболеваниях [13,18].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета при-

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН: **ФЕФЕЛОВА Вера Владимировна** – д.б.н., проф., гл.н.с., ORCID: 0000-0002-2865-866X, **ОВЧАРЕНКО Елизавета Сергеевна** – м.н.с., ORCID: 0000-0001-6884-7871, sci.work@mail.ru, **КАСПАРОВ Эдуард Вильямович** – д.м.н., проф., директор, ORCID: 0000-0002-5988-1688, **КОЛОСКОВА Татьяна Петровна** – к.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0003-3847-1994, **СМИРНОВА Ольга Валентиновна** – д.м.н., зав. лаб., ORCID: 0000-0003-3992-9207, **ИГНАТОВА Ирина Акимовна** – д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0003-3327-7631.

кладных программ Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку данные не подчиняются нормальному распределению, проверку статистических различий выборок проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, с вычислением медианы (Me) и перцентилей (P25-P75) Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составил $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании содержания серотонина в конце учебного года было установлено, что у школьников с умственной отсталостью, воспитывающихся в семье, фиксируется статистически значимо более низкое содержание серотонина (23,4 усл.ед.) по сравнению со здоровыми сверстниками (36,6 усл.ед., $(p=0,00001)$). При сопоставлении содержания серотонина у детей с легкой и умеренной степенью тяжести умственной отсталости разницы не выявлено (рис. 1).

В группе воспитанников детского дома с умственной отсталостью также зафиксировано снижение содержания серотонина по сравнению с интеллектуально здоровыми воспитанниками детского дома ($p=0,0003$) (рис. 2).

При анализе содержания серотонина в группах детей с одинаковой степенью умственной отсталости (F71), воспитывающихся в семье и детском доме, значимых отличий не зафиксировано, хотя прослеживается отчетливая тенденция более низкого уровня серотонина у воспитанников детского дома с умственной отсталостью.

Проведенное исследование позволило зафиксировать сниженный уровень нейромедиатора серотонина во всех группах мальчиков с умственной отсталостью. Между тем для нормального протекания процессов обучения, памяти необходим некоторый оптимальный уровень серотонина [14,20]. Известно, что роль серотонина в ЦНС не ограничивается участием в реализации когнитивных функций. Серотонин регулирует созревание различных структур головного мозга [6], оказывает значительное влияние на миелинизацию аксонов, пролиферацию нейроглии, образование новых межнейронных связей [8]. Отмечено, что оптимальное количество синапсов, поддерживаемых серотином, имеет значение в процессах обучения и памяти [16].

Выявленная отчетливая тенденция к снижению содержания серотонина

у воспитанников детского дома с умственной отсталостью по сравнению с мальчиками с той же самой степенью умственной отсталости (F71), воспитывающимися в семье, может быть связана с влиянием на воспитанников интернатных учреждений разносторонней депривации, негативного психического состояния, вызванного невозможностью удовлетворения основных жизненных потребностей. Для ребенка – это прежде всего потребность в любви, ласке и заботе родителей [5]. Известно, что депривация влияет на нервно-психическое, эмоциональное и физическое развитие [10]. По-видимому, психологический и эмоциональный дискомфорт в связи с недостатком родительской заботы и внимания может сказываться и на уровне содержания серотонина у детей-сирот с умственной отсталостью. По мнению Л.И. Крыжановской [2], депривация является особенно важной проблемой для детей с умственной отсталостью, поскольку сочетание влияния депривации и умственной отсталости сопровождается более серьезными последствиями, чем у

интеллектуально здоровых детей.

В то же время наши данные свидетельствуют, что организм младших школьников с умственной отсталостью не только в умеренной степени (F71), но и в легкой (F70), даже воспитывающихся в семье с родителями, не может по-видимому, обеспечить достаточный уровень (как у интеллектуально здоровых детей) содержания серотонина, влияющего на процессы обучения, на когнитивные функции (память, внимание и др.).

Поскольку снижение содержания серотонина у младших школьников с умственной отсталостью фиксируется независимо ни от условий воспитания, ни от степени тяжести умственной отсталости, низкий уровень серотонина, вероятно, можно расценивать как характерную для них особенность, затрудняющую познавательную деятельность.

Имеются сообщения и других авторов о снижении содержания серотонина у детей с умственной отсталостью. Так, в работе Mulder E.J. et al. [15] при проведении сравнительного анализа содержания серотонина в тромбоцитах крови в 3 группах детей (в контрольной, в группе детей с аутизмом с нарушением умственного развития и в группе детей с умственной отсталостью) самое низкое содержание серотонина было выявлено у детей с умственной отсталостью, хотя статистической значимости с контролем не было достигнуто.

Следует отметить, что в ряде исследований было показано, что именно лимфоциты целесообразно использовать в качестве модели состояния серотонинергической системы в организме при нервно-психических расстройствах [9]. В работе Marazziti D. с соавт. [18] указано, что лимфоциты, обладающие, как и нейроны ЦНС, транспортером серотонина – SERT, являются периферическим "зеркалом", отражающим деятельность серотонинергических структур, расположенных в центральной нервной системе. Так что исследование содержания серотонина в лимфоцитах крови представляется достаточно актуальным для понимания значимости содержания данного нейромедиатора у младших школьников с умственной отсталостью.

Заключение. Итак, фиксируется снижение содержания серотонина у младших школьников с умственной отсталостью. Известно, что серотонин синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана [7], которая не синтезируется в организме и поступает

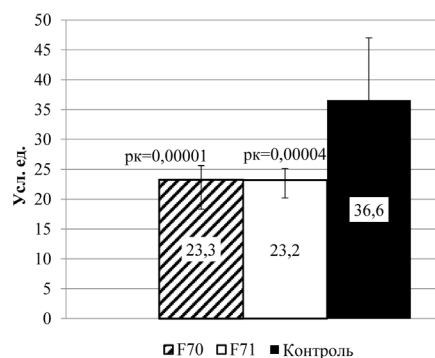


Рис. 1. Содержание серотонина в лимфоцитах крови (усл. ед.) при разной степени умственной отсталости у школьников, воспитывающихся в семье: F70 – легкая степень умственной отсталости, F71 – умеренная степень умственной отсталости

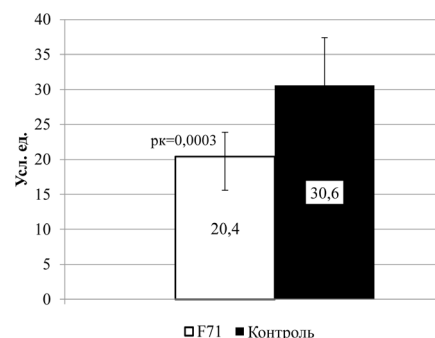


Рис. 2. Содержание серотонина в лимфоцитах крови (усл. ед.) у школьников с умственной отсталостью, воспитывающихся в детском доме: F71 – умеренная степень умственной отсталости

в организм только с продуктами питания (орехи, творог, бананы, шоколад и другие) [18]. В качестве профилактических мероприятий можно рекомендовать обращать особое внимание на включение в рацион питания детей с умственной отсталостью продуктов, богатых триптофаном. Кроме того, поскольку для синтеза серотонина имеет значение длительность воздействия солнечного света [12], следует обращать внимание на необходимость достаточной инсоляции детей с умственной отсталостью.

Литература

1. Иzzати-заде К.Ф. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иzzати-заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 9. – С. 62-70.
2. Izzati-zade K.F. Disruption of serotonin metabolism in the pathogenesis of diseases of the nervous system / K.F. Izzati-zade, A.V. Basha, N.D. Demchuk // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2004. – № 9. – P. 62-70.
3. Крыжановская И.Л. Сравнение результатов клинико-эпидемиологического исследования умственно отсталых детей-сирот и умственно отсталых детей, воспитывающихся в семье / И.Л. Крыжановская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – № 3. – С. 75-78.
4. Kryzhanovskaja I.L. Comparison of the results of clinical and epidemiological research of mentally retarded orphans and mentally retarded children raised in a family / I.L. Kryzhanovskaja // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 1990.
5. Михайкина О.В. Эпидемиология умственной отсталости (обзор литературы) / О.В. Михайкина // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 3. – С. 24-33.
6. Mihejkina O.V. Epidemiology of mental retardation (literature review) / O.V. Mihejkina // Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii. – 2012. – № 3. – P. 24-33.
7. Новицкая В.П. Модификация метода определения моноаминов в лейкоцитах на мазках периферической крови / В.П. Новицкая // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 24-33.
8. Novickaja V.P. Modification of the method for the determination of monoamines in leukocytes on peripheral blood smears / V.P. Novickaja // Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika. – 2000. – № 1. – P. 24-33.
9. Павелъев И.Г. Возрастная динамика параметров физического развития детей и подростков-сирот 8-18 лет / И.Г. Павелъев // Научно-теоретический журнал "Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта". – 2014. – № 9. – С. 105-109.
10. Pavel'ev I.G. The age dynamics of the parameters of the physical development of children and adolescents aged 8-18 / I.G. Pavel'ev // Nauchno-teoreticheskij zhurnal "Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta". – 2014. – № 9. – С. 105-109.
11. Филиппова Н.В. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 8. – С. 11-15.
12. Filippova N.V. Neurochemical aspects of the pathogenesis of autism spectrum disorders / N.V. Filippova, YUB Baryl'nik // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2013. – № 8. – P. 11-15.
13. Шабанов П.Д. Моноамины и подкрепление: становление и созревание системы в онтогенезе / П.Д. Шабанов, А.П. Елисеева, В.П. Павлюченко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3. – № 2. – С. 12-51.
14. Shabanov P.D. Monoamines and reinforcement: the formation and maturation of the system in ontogenesis / P.D. Shabanov, A.P. Eliseeva, V.P. Pavljuchenko // Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii. – 2004. – T. 3. – № 2. – P. 12-51.
15. Шейбак Л.Н. Серотонин и его производные в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорожденных детей / Л.Н. Шейбак, Е.В. Катков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 4. – С. 27-30.
16. Shejbak L.N. Serotonin and its derivatives in the umbilical cord blood serum of premature newborn infants / L.N. Shejbak, E.V. Katkov // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2010. – № 4. – С. 27-30.
17. Дисcontinuity in the genetic and environmental causes of the intellectual disability spectrum / A. Reichenberg, M. Cederlof, A. McMilan et. al. // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2016. – V. 113. – № 4. – P. 1098-1103. Doi: 10.1073/pnas.1508093112
18. Gladkevich A. Lymphocytes as a neural problem probe: potential for studying psychiatric disorders / A. Gladkevich, H.F. Kauffman, J. Korf // Prog. Neuropsychopharmacol. Boil. Psychiatry. – 2004. – V. 28. – № 3. – P. 559-576.
19. Incidence of specific absolute neurocognitive impairment in globally intact children with histories of early severe deprivation / M.E. Behen, E. Helder, R. Rothmel et.al. // Child Neuropsychol. – 2008. – V. 14. – № 5. – P. 453-469. Doi: 10.1080/09297040802244136
20. Lambert G.W. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain / G.W. Lambert, C. Reid, D.M. Kaye et.al. // Lancet. – 2002. – V. 360. – № 9348. – P. 1840-1842.
21. Molodtsova G.F. Serotonergic mechanisms of memory trace retrieval / G.F. Molodtsova // Behavioural brain research. – 2008. – V. 195. – № 1. – P. 7-16.
22. Okado N. A biogenic amine-synapse mechanism for mental retardation disabilities / N. Okado, M. Narita, N. Narita // Brain & Development. – 2001. – № 23 (S1). – P. 11-15. Doi: 10.1016/S0387-7604(01)00371-0
23. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlation / E.J. Mulder, G.M. Anderson, I.P. Kema et.al. // Journal of the American Academy of children and adolescent psychiatry. – 2004. – V. 43. – № 4. – P. 491-499. Doi: 10.1097/00004583-200404000-00016
24. Sansone R.A. Sunshine, serotonin and skin: a partial explanation for seasonal patterns in psychopathology / R.A. Sansone, L.A. Sansone // Innovation in clinical neuroscience. – 2013. – V.10. – № 7-8. – P. 20-24.
25. Serotonin transporter characteristics in lymphocytes and platelets of male aggressive schizophrenia patients compared to non-aggressive schizophrenia patients / T. Barkan, A. Peled, I. Modai et.al. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2006. – V. 16. – № 8. – P. 572-579. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.03.001
26. The role of platelet/lymphocyte serotonin transporter in depression and beyond / D. Marazziti, P. Landi, S. Baroni et.al. // Curr. Drug Targets. – 2013. – V. 14. – № 5. – P. 522-530.
27. van Karnebeek C.D. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: The Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia / C.D. van Karnebeek, S. Strocker-Ipsiroglu // Paediatr. Child. Health. – 2014. – № 9. – P. 469-471. Doi: 10.1093/PCH/19.9.469
28. Zhang G. The role of serotonin 5-HT2A receptors in memory and cognition / G. Zhang, R.J. Stackman // Frontiers in pharmacology. – 2015. – № 6. – P. 225-242. Doi: 10.3389/fphar.2015.00225

Т.Н. Александрова, И.И. Мулина, Х.А. Куртанов,
И.Е. Соловьева, Л.Д. Терехова, Н.И. Павлова,
В.Н. Ядрихинская, Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова

ВЗАИМОСВЯЗЬ НОСИТЕЛЬСТВА МУТАЦИИ JAK2V617F И ЧАСТОТЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКИМИ РН-НЕГАТИВНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.04

УДК 612.13-15;22-23

Исследование проведено с целью оценки влияния клинико-лабораторных показателей и мутации JAK2V617F на частоту развития тромботических осложнений среди пациентов с классическими Рн-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Мутация JAK2V617F выявлена у больных истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом. Тромботические осложнения достоверно чаще наблюдались у носителей мутации JAK2V617F и больных, имеющих сердечно-сосудистые факторы риска.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, JAK2V617F, тромбозы.

The study was conducted with aim to assess the effect of clinical and laboratory parameters and JAK2V617F mutation on the incidence of thrombotic complications in patients with classical Ph-negative chronic myeloproliferative diseases. JAK2V617F mutation was detected in patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and patients with primary myelofibrosis. Thrombotic complications were significantly more often observed in carriers of the JAK2V617F mutation and in patients with cardiovascular risk factors.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, JAK2V617F, thrombosis.

Введение. Основной клинической проблемой больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) являются сосудистые осложнения, к которым можно отнести микроциркуляторные нарушения, тромбозы венозных и артериальных сосудов, а также геморрагические осложнения [2]. В последние годы в связи с улучшением понимания молекулярных механизмов заболеваний и разработкой нового класса препаратов – ингибиторов янус-киназ удалось добиться уменьшения клинических симптомов среди больных истинной полицитемией (ИП) и первичным миелофиброзом (ПМФ), резистентных к

терапии гидроксимочевинной или с непереносимостью препарата [8]. Однако частота тромботических осложнений остается высокой, занимая одно из лидирующих позиций среди причин летальности и инвалидизации. Согласно литературным данным, совокупная частота тромбозов при ИП составляет 3,8 на 100 пациенто-лет, при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) — от 2 до 4, при ПМФ — 2,23 на 100 пациенто-лет [1]. Ведущее место в структуре тромботических осложнений занимают артериальные тромбозы – инфаркт миокарда, ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака.

Тромбообразование представляет собой сложный многокомпонентный процесс. Генетические аномалии, качественные и количественные нарушения форменных элементов крови, дисфункция эндотелия вносят определенный вклад в формирование тромба [10]. Наиболее значимыми факторами риска тромботических осложнений среди больных ХМПЗ признаны возраст старше 60 лет, перенесенные тромбозы, сердечно-сосудистые факторы риска, а также наличие мутации V617F гена JAK2. В настоящее время в связи с широким распространением персонализированного подхода к терапии многих заболеваний, изучение

молекулярных маркеров тромбогенного риска приобретает особую актуальность. Доказано, что для носителей мутации JAK2V617F характерно увеличение пула активированных лейкоцитов и тромбоцитов, обладающих более тромбогенным потенциалом, и повышение их агрегационной способности. Кроме того, немаловажна роль мутации в развитии дисфункции эндотелия и коагуляционного звена гемостаза [6,10].

Цель исследования – оценить влияние клинико-лабораторных показателей и мутации JAK2V617F на частоту развития тромботических осложнений.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 70 пациентов с подтвержденными диагнозами эссенциальная тромбоцитемия (n=31, 44,3%), истинная полицитемия (n=22, 31,4%) и первичный миелофиброз (n=17, 24,3%). Медиана наблюдения больных составила 48 мес. (от 2 до 252 мес.). Всем больным проведено молекулярно-генетическое исследование на выявление мутации JAK2V617F (rs77375493) методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием стандартных пар праймеров производства «SybEnzyme» (г. Новосибирск) [4]. Ре-

ЯНЦ КМП: **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Николаевна** – м.н.с., врач-гематолог РБ№1-НЦМ, alexandrova_tuyara@mail.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл. н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с., **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с. РБ№1-Национальный центр медицины, г. Якутск: **МУЛИНА Инна Ивановна** – гл. внештат. гематолог МЗ РС(Я), зав. отделением, **СОЛОВЬЕВА Ирина Еремеевна** – врач-гематолог, **ТЕРЕХОВА Лена Дмитриевна** – врач-гематолог; **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

Таблица 1

Температурный режим для ПЦР

№	Стадия	t, °C	Время	Количество циклов
1	Первая денатурация	95	10 мин	1
2	Денатурация	95	30 с	36
3	Отжиг	56	30 с	
4	Элонгация	72	1 мин	
5	Заключительная элонгация	72	10 мин	1

акционная смесь общим объемом 25 мкл на 1 образец включала: праймеры прямой аллель-специфичный (AGCA TTTGGTTTTAAATTATGGAGTATATT), прямой (ATCTATAGTCATGCTGAAAGT AGGAGAAAG) по 0,5 мкл и обратный (CTGACACCTAGCTGTGATCCTG) по 1 мкл; Dream Taq PCR мастер микс 12,5 мкл; деионизированную воду 9,5 мкл и ДНК 1 мкл. Оптимизированные температурные режимы ПЦР представлены в табл. 1.

Детекция продуктов ПЦР проводилась в 3%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при 120 В в течение 45 мин. Длина амплификата для аллеля G составила 364 пары нуклеотидов (п.н.), Т – 364 и 203 п.н (рисунок).

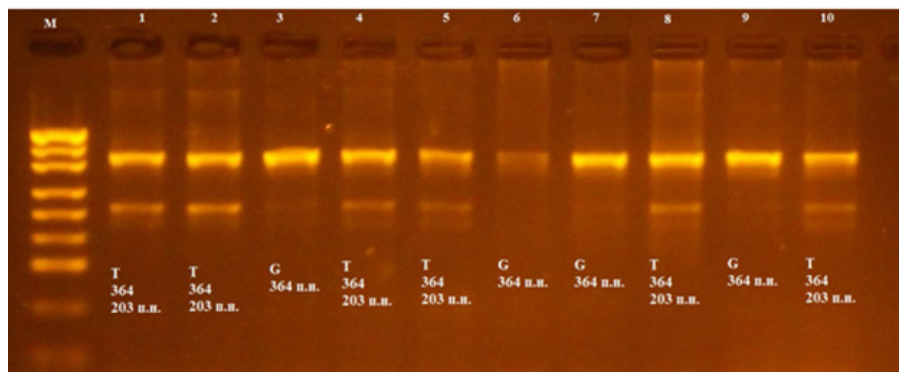
При анализе распространенности тромботических осложнений и факторов риска использовались клинические и лабораторные данные, полученные в ходе амбулаторного консультирования пациентов. Статистическая значимость различий между исследуемыми группами оценивалась с помощью критерия χ -квадрат с поправкой Йейтса. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

χ -квадрат с поправкой Йейтса рассчитывали по следующей формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}.$$

Для оценки влияния факторов риска на частоту развития тромботических осложнений рассчитывали отношения шансов (ОШ). Результаты представлены в виде ОШ и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение. За период наблюдения тромботические осложнения зарегистрированы у 28,6% (20/70) больных, из них у 7,14% (5/70) – два и более эпизода. При сравнительном анализе распространенность тромбозов среди больных ИП составила 36,4%, ЭТ – 16 и ПМФ – 35,2%. 55% (11/20) тромбозов наблюдались до момента диагностики заболевания. Медиана времени наблюдения от развития тромботического события до диагностики заболевания составила 9 мес. (от 1 до 78 мес.). Из литературных данных известно, что больные ИП характеризуются наибольшим тромбогенным потенциалом, связанным с резким увеличением числа форменных элементов крови, гематокрита и повышением вязкости крови. Распространенность тромбозов в данной группе составляет 12-39%



Электрофореграмма результатов ПЦР: PUC19/MspI – ДНК маркер, лунки 1, 2, 4, 5, 8, 10 – аллель Т (364 и 203 пары нуклеотидов), лунки 3, 6, 7, 9 – аллель G (364 пары нуклеотидов)

на момент диагностики и 10-25% по мере прогрессирования заболевания. Для больных ЭТ более характерны микроциркуляторные нарушения, чем тромбозы крупных сосудов, а среди больных ПМФ тромботические осложнения встречаются с частотой 4-7% случаев в дебюте и 2-4% по мере прогрессирования [3, 9]. В большинстве случаев тромбозы локализовались в артериальном русле (80%) – острый инфаркт миокарда (ОИМ, 58,8), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК, 35,3) и тромбоз глубокой бедренной артерии (5,9%). Венозные тромбозы встречались реже (20%) и представлены тромбозами глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей (10%) и вен портальной системы (10%).

По результатам генотипирования, аллель Т гена *JAK2* (*JAK2V617F*) выявлен у 90,9% больных ИП, у 61,3% – ЭТ и 64,7% больных ПМФ. При сравнении *JAK2V617F*-положительных и *JAK2V617F*-отрицательных больных выявлено, что тромбозы достоверно чаще наблюдаются у носителей мутации *JAK2* – 45 и 10% соответственно ($p=0,008$).

На следующем этапе было проанализировано наличие основных (возраст старше 60 лет, наличие мутации *JAK2V617F*, сердечно-сосудистых факторов риска) и дополнительных (гипертромбоцитоз, лейкоцитоз) факторов риска развития тромботических

осложнений (табл.2). К сердечно-сосудистым факторам риска относили артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение.

По результатам проведенного анализа тромботические осложнения достоверно чаще наблюдались у носителей мутации *JAK2V617F* ($p=0,036$) и больных, имеющих сердечно-сосудистые факторы риска ($p=0,014$). ОШ развития тромботических осложнений у носителей мутации *JAK2* составило 11,645 (95% ДИ 1,440-94,191), у лиц, имеющих сердечно-сосудистые факторы риска, – 3,605 (95% ДИ 1,213-10,715). В подгруппе старше 60 лет достоверных отличий по частоте тромбозов не получено ($p=0,242$), что, вероятно, связано с небольшой долей исследуемых старше 60 лет – лишь 30,4%.

По мнению большинства авторов, наиболее значимыми независимыми факторами риска тромбозов среди больных ИП, ЭТ и ПМФ являются возраст и перенесенные тромбозы [5]. Однако по мере накопления знаний о молекулярно-генетическом патогенезе развития заболеваний большую актуальность приобретают прогностические шкалы, основанные на мутационном статусе больных. В настоящее время доказано, что носительство мутации *JAK2V617F* повышает риск тромбозов среди больных ЭТ до 45%, а также является предиктором развития

Таблица 2

Тромботические осложнения у больных ХМПЗ в зависимости от факторов риска

Фактор риска	Пациенты с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, % (абс. число)		Критерий χ^2	Значимость, р	ОШ (95% ДИ)
	с тромбозами, n=20	без тромбозов, n=50			
Возраст старше 60 лет	65 (13)	46 (23)	1,374	0,242	2,180 (0,745-6,382)
Сердечно-сосудистые факторы риска	65 (13)	34 (17)	4,411	0,036	3,605 (1,213-10,715)
Наличие мутации JAK2V617F	95 (19)	62 (31)	6,092	0,014	11,645 (1,440-94,191)
Лейкоцитоз $>11 \cdot 10^9/\text{л}$	45 (9)	36 (18)	0,182	0,67	1,455 (0,507-4,171)

Примечание. Критерий χ^2 – χ -квадрат с поправкой Йейтса, р – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал.

повторных тромбозов. Аналогичные результаты были получены во многих крупных исследованиях, что позволило включить наличие JAK2V617F мутации в шкалу IPSET-thrombosis (универсальный инструмент для оценки риска развития больных ЭТ) в качестве независимого тромбогенного фактора для больных ЭТ [10]. Данные о влиянии JAK2-статуса на частоту тромбозов среди больных ИП противоречивы. В отдельных работах было показано, что высокий уровень аллельной нагрузки ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений. В группе больных ПМФ наибольший риск развития тромбозов связан с носительством мутации JAK2V617F и лейкоцитозом [7].

В исследуемой группе больных более половины тромботических осложнений наблюдались до диагностики заболевания. Случаи длительного латентного течения ХМПЗ, когда клиническая картина представлена лишь тромбозами, трудны для диагностики. Раннее проведение молекулярно-генетического исследования среди лиц с пограничной полицитемией позволит улучшить диагностику маскированных форм ХМПЗ и предотвратить развитие фатальных осложнений, а определение показаний для выявления

JAK2V617F мутации среди больных с тромбозами требует дальнейшего изучения.

Закключение. Возникновение тромботических осложнений является важным фактором, влияющим на выживаемость и качество жизни больных ХМПЗ. По результатам проведенного исследования регистрировались среди пациентов с ИП с частотой 36,4%, ПМФ – 35,2 и ЭТ – 16%. В большинстве случаев (55%) тромбозы являются первым клиническим симптомом заболевания или регистрируются до верификации диагноза. Носительство мутации JAK2V617F и наличие сердечно-сосудистых факторов риска достоверно повышают риск развития тромботических осложнений. Раннее проведение молекулярно-генетического исследования позволит улучшить диагностику маскированных форм ХМПЗ и предотвратить развитие фатальных осложнений.

Литература

1. Клинические особенности эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза в зависимости от молекулярных характеристик заболевания / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, А.Б. Судариков [и др.] // Терапевт. архив. – 2017. – Т.89, №7. – С.4-9. DOI: 10.17116/terarkh20178974-9

Clinical features of essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, depending on the molecular characteristics of disease / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva, A.B. Sudarikov [et al.] // Therapeutic archive. – 2017. – Т.89, №7. – С.4-9. DOI: 10.17116/terarkh20178974-9

2. Меликян А.Л. Миелолипролиферативные новообразования: новые данные / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Клинич. онкогематология. – 2016. – Т.9, №2. – С.218-228. Melikyan A.L. Myeloproliferative neoplasia: new data / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva // Clinical oncohematology. – 2016. – Vol.9, №2. – P. 218-228.

3. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваяев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2015. – Т.10, № 3. – С.28-42. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42.

All we know about polycythemia vera: literature review and own experience / K.M. Abdulkadyrov, V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich // Oncohematology. – 2015. – Vol.10, №3. – P.28-42. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42.

4. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders [published correction appears in Lancet / E.J. Baxter, L.M. Scott, P.J. Campbell // Lancet. – 2005. – Vol.9464, №365. – P.1054-1061. DOI:10.1016/S0140-6736(05)71142-9

5. Arachchilage DR. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms / DR Arachchilage, M Laffan // Semin Thromb Hemost. 2019. Vol. 45, №6. – P.604-611. DOI:10.1055/s-0039-1693477

6. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms / B Duangnapasatit, E Rattaritramrong, T Rattana-thammethae // Asian Pac J Cancer Prev. – 2015. – Vol.16, №12. P. 5013-5018. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5013

7. Martin K. Risk Factors for and Management of MPN-Associated Bleeding and Thrombosis / K Martin // Curr Hematol Malig Rep. – 2017. – Vol. 12, №5. – P.389-396. DOI: 10.1007/s11899-017-0400-3.

8. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial / M Griesshammer, G Saydam, F Palandri [et al.] // Annals of Hematology. – 2018. Vol.97. – P.1591-1600. DOI: 10.1007/s00277-018-3365-y

9. Thrombosis in Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: a narrative review on epidemiology, risk assessment, and pathophysiologic mechanisms / S Ball, KZ Thein, A Maiti [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2018. – Т.45, №4. – P.516-528. DOI:10.1007/s11239-018-1623-4

10. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management / A. Casini, P. Fontana, TP. Le-compte // J Thromb Haemost. – 2013. – Vol.11, №7. – P.1215-1227. DOI: 10.1111/jth.12265

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.Р. Шаймурзин

ИНИЦИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРЕМОРБИДНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ
ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ (II, III)
СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.2020.69.05

УДК 616.832-009.54-053

Изучены инициальные симптомы и преморбидные особенности детей со спинальными мышечными атрофиями (СМА) II и III типов.

При изучении анамнеза жизни и заболевания акцентировалось внимание на преморбидных особенностях в клинико-неврологическом статусе раннего возраста. Изучалась сопутствующая неврологическая симптоматика.

Внимательная оценка семейного анамнеза, уточнение проявлений, темпа прогрессирования и интерпретация двигательных расстройств в дебюте заболевания являются ведущими факторами ранней клинической диагностики СМА, позволяют предусмотреть дальнейшее развитие моторных симптомов и осложнений, которые утяжеляют состояние больного ребенка и влияют на витальный прогноз.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии, дети, инициальные симптомы, преморбидные особенности.

The initial symptoms and premorbid features of children with spinal muscular atrophies (SMA) types II and III were under study.

In studying the anamnesis of life and disease, attention was paid to premorbid features in the clinical and neurological status of early childhood. The concomitant neurological symptoms were studied.

Careful assessment of family history, clarification of manifestations, rate of progression and interpretation of motor disorders in the debut of the disease are leading factors in early clinical diagnosis of SMA, that allow consider the further development of motor symptoms and complications that aggravate condition of a sick child and affect the vital prognosis.

Keywords: spinal muscle atrophies, children, initial symptoms, premorbid features.

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) – тяжелое прогрессирующее заболевание, развивающееся в раннем детском возрасте, ведущим этиологическим фактором которого является гомозиготная делеция теломерной копии SMN гена [1]. Заболевание характеризуется уменьшением и дегенерацией мотонейронов спинного мозга, сопряжено со стойкими тяжелыми двигательными нарушениями и инвалидизацией [5]. За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении молекулярно-генетических основ СМА, что позволило существенно улучшить диагностику и лечение этих заболеваний и послужило платформой для разработки инновационных терапевтических подходов СМА с возможностями модуляции генетического дефекта [4]. Тем не менее, существует большая гетерогенность с точки зрения клинического ответа на доступные в настоящее время методы лечения, начиная от отсутствия ответа до впечатляющих результатов [6]. Согласно общепринятой точке зрения, ведущим прогностически благоприятным фактором, определяющим эффективность терапии,

является лечение, назначенное на стадии ранних клинических проявлений заболевания [9]. Так, данные исследований по проблемам наследственных нейро-мышечных заболеваний, проводимых в ведущих европейских центрах Европы, включая Division of Child Neurology, Centre de Références des Maladies Neuromusculaires, Department of Pediatrics, University Hospital Liège & University of Liège, Liège, Belgium; MDUK Neuromuscular Center, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, UK, свидетельствуют, что инновационные терапевтические подходы, независимо от способов патогенетического воздействия, имеют лучшую эффективность, когда пациенты лечатся до симптоматики или вскоре после появления симптомов, а не на более поздних стадиях заболевания [3, 4]. Существует мнение, что подобная концепция актуальна для всех видов лечения, включая различные методы медикаментозного и немедикаментозного воздействия [8]. Это свидетельствует о том, что сегодня ранняя идентификация базисных клинико-неврологических симптомов, изучение потенциальных факторов, инспирирующих дебют заболевания с позиции проактивных мероприятий, направленных на предупреждение ускоренной прогрессии и развития инвалидизации, является одним из приоритетных направлений в сегменте СМА.

Цель исследования: изучить ранние симптомы и преморбидные особенности клинико-неврологического статуса детей со СМА II и III типов.

Материал и методы исследования. На базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецк) обследованы 95 детей со СМА. Из них 66 мальчиков (69,4 %) и 29 девочек (30,6 %).

Для решения поставленной цели применялись клинико-неврологический (анамнез заболевания, исследование неврологического статуса); молекулярно-генетический; функциональный (электронейромиография), статистические методы исследования.

Критерии включения в исследование – возраст от 1 года до 12 лет, генетически верифицированная форма проксимальной СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, соответствие клиническому фенотипу СМА промежуточной формы (II) или варианту Кугельберга-Веландера (III), отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Критерии исключения – возраст до 1 года и старше 12 лет, отсутствие молекулярно-генетического обследования или генетически не верифицированная проксимальная форма СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, пациенты со СМА Верднига-Гоффмана (I) и СМА IV, наличие тяжелой соматической патологии, добровольный отказ родителей или

законных представителей ребенка от клинического исследования.

Согласно современным рекомендациям по верификации фенотипа СМА [4, 5] СМА II типа была обнаружена у 54 (56,8 %) детей и III типа – у 41 (43,2 %) пациента.

С целью изучения возможности ранней диагностики и с учетом важности нами ретроспективно были изучены особенности дебюта СМА у детей.

Согласно консенсусу, достигнутому международными экспертами SMA Europe, Европейского нейро-мышечного консорциума, в рамках генетического обследования у пациентов проводилось исследование генотипа мутации, количества копий SMN2, а также обследование родителей пациента на носительство делеции SMN1. Молекулярно-генетические исследования проводились в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва), Медико-генетическом центре «Геномед» (Ростов), Институте молекулярной биологии и генетики НАНУ (Киев).

Для уточнения патофизиологических механизмов формирования патологии двигательной сферы пациентов со СМА проводилось электромиографическое исследование, включая глобальную, стимуляционную, игольчатую методики (компьютерный электромиограф «Нейро-МВП-микро» фирмы «Нейрософт», Россия).

Статистический анализ проводили методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Для количественных показателей вычисляли среднее значение (M) и его стандартную ошибку ($\pm m$), для качественных величин вычислялись относительные доли (P, %).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом РКЦН (протокол № 3-9/19 от 13.04.2011). Родители или законные представители пациентов были ознакомлены и информированы о целях, характере, диагностических процедурах и дали добровольное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Результаты молекулярно-генетических исследований представлены в табл. 1-3.

С целью изучения возможности ранней диагностики и с учетом важности нами ретроспективно были изучены особенности дебюта СМА у детей. Первые симптомы возникали в возрастном диапазоне от 7 мес. до 7 лет. В наших исследованиях развитие СМА в возрасте до 1 года ($8,4 \pm 1,1$ мес.) отмечено у 22 детей (23,2 %), от 1 года до 3 лет ($20,1 \pm 7,5$ мес.) – 53 (55,8 %),

Таблица 1

Генотип мутации у пациентов со СМА II и III типов

Тип СМА	Вид генетической мутации, n (%)	
	генотип 0/0	генотип 0 / SMN1 ^m
СМА II типа (n=54)	51 (94,4)	3 (5,6)
СМА III типа (n=41)	40 (97,6)	1 (2,4)

Примечание. Генотип 0/0 – гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1; генотип 0 / SMN1^m – делеция на одной аллеле и внутригенная мутация на другой аллеле.

Таблица 2

Число копий SMN2 у детей со СМА II и III типов

Тип СМА	Число копий SMN2, n (%)		
	2	3	4
СМА II типа (n=54)	3 (3,9)	46 (85,2)	5 (10,9)
СМА III типа (n=41)	-	15 (36,6)	26 (63,4)

Таблица 3

Генетический анализ родителей пациентов со СМА II и III типов

Количество обследуемых родителей пациентов со СМА	Вариант носительства делеции SMN1, n (%)	
	делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1	наличие двух или более копий 7-го экзона SMN1 на одной хромосоме (цис-конфигурация)*
122	115 (94,3)	7 (5,7)

* Диагностировано с помощью мультиплексной амплификации зонда.

старше 3 лет ($41,9 \pm 4,0$) – 20 детей (21%). Таким образом, наиболее часто первые симптомы заболевания возникали в возрасте от 1 года до 3 лет (рисунок).

Развитие клинических проявлений заболевания родители связывали с перенесенной накануне острой респираторной вирусной инфекцией – 28 детей (29,5%), проведением вакцинации АКДС – 19 пациентов (20%), у 3 (3,2 %) появлению первых симптомов предшествовали волнения, стрессовые ситуации в детских садах или дома. У остальных 45 детей (47,4 %) начало болезни не удалось связать с какой-либо внешней причиной.

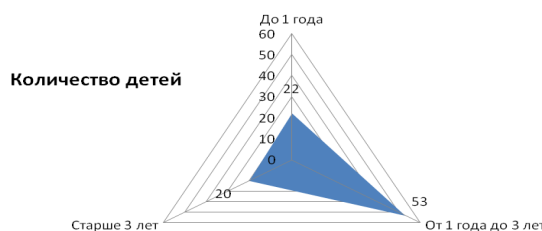
Таким образом, фактор дисрегуляции иммунного ответа играл опреде-

ленную роль в дебюте заболевания, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении в профилактических целях для отсрочки дебюта СМА, таким образом определяя более высокий уровень функциональных возможностей до начала заболевания.

При изучении анамнеза жизни и заболевания акцентировалось внимание на преморбидных особенностях клинико-неврологического статуса (табл. 4).

В настоящее время врачи имеют достаточно широкий спектр диагностических возможностей [2, 7], но, к сожалению, частота диагностических ошибок и поздней верификации инициальных симптомов заболевания остается высокой. Подобная дефектура также определяется недостаточ-

ной осведомленностью практических врачей первичного звена, в свою очередь, обусловленной и тем, что нет определенного разработанного клинического паттерна, позволяющего заподозрить ранние проявления СМА



Зависимость частоты возникновения СМА от возраста

Таблица 4

Клинико-неврологические симптомы до начальных проявлений СМА (n=95)

Клинические проявления	Количество	%
Дисплазия тазобедренного сустава	90	94,7
Гипермобильный суставной синдром	88	92,6
Вальгусная/варусная установка стоп	75	78,9
Опережение сверстников в психо-речевом развитии	56	58,9
Недостаточная прибавка веса	45	47,3
«Медленно стартующий ребенок» в двигательной сфере	36	37,9
Легкое кифозирование при сидении	44	46,3

Таблица 5

Инициальные проявления различных вариантов СМА у детей (n=95)

Симптом	СМА II типа (n=54)		СМА III типа (n=41)	
	абс.	%	абс.	%
Ограничение объема активных движений в конечностях	50	92,6	18	43,9
Ограничение и нарушение функции передвижения, частые падения, спотыкания, быстрая утомляемость	23	42,6	41	100
Затруднение подъема/спуска по лестнице	6	11,1	32	78
Фасцикуляция языка+интенционный тремор	48	88,9	7	17,1
Снижение манипулятивной функции рук	49	90,7	6	14,6
Слабость и гипотрофия мышц плечевого пояса и верхней части туловища	49	90,7	3	7,3

и выделить ведущие симптомы [4]. Зачастую дети длительно наблюдаются по месту жительства по поводу перинатальной энцефалопатии с синдромом двигательных нарушений или мышечной гипотонии, дисплазии тазобедренных суставов, плоскостопия или вальгусной деформации стоп [1]. Подобные ошибки в диагностике, с одной стороны, можно объяснить несвоевременным осмотром, отсутствием динамического наблюдения, неверной дифференциацией нормального и девиантного неврологического статуса, недостаточным знанием неврологами первичного звена семиотики и синдро-

мологии СМА детского возраста, ошибочной трактовкой данных анамнеза, с другой стороны - однонаправленность и «трафаретность» действий врача также сопряжена с ошибочной трактовкой семиотики и синдромологии двигательных нарушений.

Выводы. Внимательная оценка семейного анамнеза, уточнение проявлений, темпа прогрессирования и интерпретация двигательных расстройств в дебюте заболевания, являются ведущими факторами ранней клинической диагностики СМА, позволяют предусмотреть дальнейшее развитие моторных симптомов и ослож-

нений, которые утяжеляют состояние больного ребенка и влияют на витальный прогноз.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Литература

1. Забненкова В.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики / В.В. Забненкова, Е.Л. Дадали, А.В. Поляков // Нервно-мышечные болезни. 2013;3:27-31.
2. Zabnenkova V.V. Proximal spinal muscular atrophy of types I – IV: features of molecular genetic diagnosis / V.V. Zabnenkova // Neuromuscular disease. – 2013. - №3. – P. 27-31.
3. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy / K.J. Krosschell, J.A. Maczulski, T.O. Crawford [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2006. - №16 (7). – P. 417-426.
4. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review / A.C. Van Groenestijn, E.T., Kruitwagen-van Reenen, J.M. Visser-Meily [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2016. - №14 (1). – P.107.
5. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited // Neuromuscul. Disord. - 2019. - № 29 (6). – P. 413-414.
6. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state / J.N. Kraszewski, D.M. Kay, C.F. Stevens [et al.] // Genet Med. - 2018. - № 20 (6). – P. 608-613.
7. Serra-Juhe C. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors / C. Serra-Juhe, F. Eduardo, E.F. Tizzano // European Journal of Human Genetics. - 2019. - №27. – P. 1774–1782.
8. Survival of patients with spinal muscular atrophy type I / C. Gregoret, G. Ottonello, T. Chiarini [et al.] // Pediatrics. - 2013. - №131:e1509-14.
9. Ross L.F. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future / L.F. Ross, J.M. Kwon // Neuroreviews. – 2019. - №20 (8):e437-e451.
10. Vaidya S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review / S. Vaidya, S. Boes // Qual. Life Res. - 2018. - №27 (12). - P. 3087-3094.

В.В. Савельев, М.М. Винокуров, С.А. Балдандашиева

ДВУХЭТАПНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА С ПРИ- МЕНЕНИЕМ АНТЕГРАДНОГО ЧРЕСКОЖ- НОГО БИЛИАРНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.06

УДК 616.361-089-006

Проведён ретроспективный анализ результатов комплексного лечения больных с механической желтухой (МЖ) неопластического генеза. Выявлено, что использование антеградного чрескожного дренирования с целью билиарной декомпрессии при должном техническом уровне и адекватной предоперационной подготовке сопровождается относительно низкими процентом осложнений и уровнем летальности. Представленный нами клинический опыт применения двухэтапной хирургической лечебной тактики при МЖ неопластического генеза позволяет рекомендовать ее широкое использование в практике urgentных хирургических клиник.

Ключевые слова: механическая желтуха, антеградное чрескожное билиарное дренирование, двухэтапная лечебная тактика.

A retrospective analysis of the results of complex treatment of patients mechanical icterus (MI) of neoplastic genesis was done. It was revealed, that the use of antegrade percutaneous drainage for the purpose of biliary decompression with the proper technical level and adequate preoperative preparation is accompanied by a relatively low percentage of complications and mortality. The clinical experience we have presented of using two-stage surgical treatment tactics for MI of neoplastic genesis allows us to recommend its widespread use in the practice of urgent surgical clinics.

Keywords: mechanical icterus, antegrade percutaneous biliary drainage, two-stage therapeutic tactics.

Введение. Проблемы диагностики и лечения синдрома механической желтухи (МЖ) неопластического генеза остаются до настоящего времени трудно решаемыми задачами современной хирургии [3]. В литературе [6,7,9], а также данных официальной статистики [4] в течение последнего десятилетия отмечается постепенный рост числа заболеваний, в особенности злокачественных новообразований (ЗНО), при которых развивается МЖ, что не может не настораживать и призывает рассматривать некоторые вопросы оказания хирургической помощи данной категории больных.

Установлено, что наиболее частой причиной неопластической обструкции желчных протоков являются: рак печени и внутриспеченочных желчных протоков, рак желчного пузыря и внепеченочных протоков, рак желудка и поджелудочной железы [8]. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) удельный вес заболеваемости раком указанных локализаций составляет 10,98%, в том числе желудка 5,91, печени, внутриспеченочных желчных про-

токов – 1,41, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – 0,59, поджелудочной железы – 3,07% [4]. Для сравнения, а также актуализации проводимого исследования приводим расчетные показатели заболеваемости ЗНО панкреатодуоденальной зоны на 100 000 населения в РФ и Республике Саха (Якутия) (РС (Я)). В РФ при раке желудка этот показатель составляет – 13,5, в РС (Я) – 16,4, раке печени и внутриспеченочных протоков соответственно 3,3, и 15,3, раке желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – 1,2 и 1,4, раке поджелудочной железы – 7,0 и 7,4 [4]. Вышеуказанные цифры вызывают неподдельную тревогу и создают необходимость поиска новых, а также совершенствования существующих на сегодняшний день принципов и методов хирургического лечения данной категории больных на всех этапах оказания медицинской помощи с учетом региональных особенностей.

При низком проценте резектабельности опухолей панкреатодуоденальной зоны, который, по некоторым данным, составляет не более 20% [3,5], а также учитывая высокую послеоперационную летальность и большое количество осложнений хирургических операций на высоте желтухи при ЗНО, на протяжении уже многих лет во всем мире применяется так называемое этапное лечение [14]. Как утверждают [13,15], в этом случае билиарное дре-

нирование (БД) позволяет прервать каскад развивающихся патологических процессов и, прежде всего, развитие печеночной недостаточности, а окончательное восстановление пассажа желчи выполняется уже после ее купирования. Оправданием такой тактики служит еще и тот факт, что нередко у пациентов с ЗНО малоинвазивные хирургические вмешательства становятся окончательным вариантом лечения [9]. Однако имеются и противники применения двухэтапной лечебной тактики у пациентов с ЗНО, осложненными МЖ, которые утверждают, что благодаря широкому использованию современных и технологичных методов аппаратной визуализации, более совершенных методов радикального хирургического лечения и фармакотерапии, удастся в короткие сроки добиться хороших результатов лечения одномоментно [3].

По этой причине целью нашего исследования явился анализ результатов двухэтапной хирургической тактики при механической желтухе неопластического генеза с применением антеградного чрескожного билиарного дренирования.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ результатов комплексного лечения 52 больных с механической желтухой неопластического генеза, находившихся на лечении в экстренных хирургических отделениях Республикан-

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич - д.м.н., проф., vvsaveliev@mail.ru, ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович - д.м.н., проф., зав. кафедрой, БАЛДАНДАШИЕВА Сахааия Афанасьевна – клинич. ординатор каф. хирургич. болезней и стоматологии.

ской больницы №2-Центр экстренной медицинской помощи (РБ№2-ЦЭМП) Республики Саха (Якутия) в период с 2015 по 2019 г. Средний возраст пациентов составил $67,6 \pm 6,5$ года, при этом мужчин было 17 (32,7%), женщин 35 (67,3%). Диагноз ЗНО, осложненное МЖ, верифицирован на основании комплексного обследования. Структура нозологических форм заболеваний, которые обусловили развитие МЖ, была следующей: рак печени и внутрипеченочных желчных протоков – 4 (7,8%), рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – 2 (3,8), рак большого дуоденального сосочка (БДС) – 1 (1,9), рак поджелудочной железы – 43 (82,7), рак желудка – 2 (3,8%). При этом II стадия заболевания выявлена у 2 (3,8%) больных, III – у 23 (44,3) и IV стадия – у 27 (51,9%) больных. Основными лабораторными критериями развития МЖ мы считали: повышение уровня общего билирубина более $21,5$ мкмоль/л, прямого – более 5 мкмоль/л. Инструментальными – расширение внепеченочных желчных протоков > 8 мм и внутрипеченочных желчных протоков > 4 мм. Для определения степени тяжести МЖ и риска предстоящего оперативного вмешательства использовали классификацию Э.И. Гальперина и соавт. [2]. Ультразвуковое исследование выполняли на эхографе HDI 5000 («Philips») и Elegra («Siemens») в режиме серой шкалы, тканевой гармоники, цветового и энергетического доплеровского картирования по стандартной методике. Исследование при поступлении больного в клинику проводилось без предварительной подготовки. Эндоскопическое исследование выполняли с помощью гастрофиброскопа GIF Type 2 T 160 фирмы («Olympus», Япония). Ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) проводилась по стандартной методике с помощью дуоденоскопа TJF type 160 R («Olympus») с видеосистемой EVIS EXERA и набором эндовидеотерапевтических инструментов. Рентгенохирургические вмешательства осуществлялись на универсальной рентгеновской установке POLYSTAR T.O.P. («Siemens»). Компьютерная томография выполнялась на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Definition AS («Siemens Medical Solutions») по программе AbdomenMultiPhase с толщиной слоя 5 мм в два этапа, до и после болюсного контрастного усиления («Ультравист» 370 мг/иода на 100 мл со скоростью введения 3,0 мл/с). В некоторых случаях, как правило, с це-

лью дифференциальной диагностики лучевые исследования дополнялись магнитно-резонансной томографией (МРТ).

С целью декомпрессии билиарной системы на первом этапе выполнены следующие виды хирургических вмешательств: чрескожная холецистостомия (ЧХС) – 3 (5,8%), чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) – 49 (94,2%). ЧХС и ЧЧХС выполняли под контролем ультразвукового исследования с последующей контрольной холангиографией. Для окончательного восстановления пассажа желчи на втором этапе (если это было возможным или целесообразным) были выполнены следующие оперативные вмешательства: гепатикоеюностомия – 1 (1,9%), холецистоэнтеростомия – 3 (5,8), наружное дренирование желчных протоков – 2 (3,8), пилорoduоденальная резекция (ПДР) – 7 (13,5%).

Результаты и обсуждение. При обсуждении результатов лечения необходимо отметить, что при выборе способа устранения МЖ при ЗНО не всегда учитывались критерии резектабельности, что в значительной степени было обусловлено ургентным профилем рассматриваемой клиники. При этом паллиативные вмешательства в объеме ЧХС и ЧЧХС выполнены всем 52 (100%) больным с МЖ, обусловленной ЗНО. Среди них у 39 (75,0%) выбранный способ декомпрессии билиарной системы оказался окончательным вариантом лечения, а 13 (25,0%) пациентам в дальнейшем были проведены повторные (второй этап) хирургические вмешательства в объеме гепатикоеюностомии, холецистоэнтеростомии, пилорoduоденальной резекции и наружного дренирования внепеченочных желчных протоков.

Осложнения после выполнения ЧХС и ЧЧХС выявлены у 9 (17,3%) больных, непосредственно связанные с техническими моментами выполнения операции (интраоперационные) – у 6 (11,5%). В трех случаях (5,8%) в послеоперационном периоде зафиксировано желчеистечение, в двух (3,8%) – диагностировано кровотечение из паренхимы печени в месте прохождения транспеченочного дренажа и в одном (1,9%) – произошло повреждение сосудов круглой связки печени, также сопровождавшееся внутрибрюшным кровотечением. Во всех случаях потребовалось выполнение лапаротомии с проведением гемостаза и/или санации брюшной полости. От данных видов осложнений умерло двое пациентов. У трех больных – (5,8%)

отмечены осложнения, не связанные с оперативным вмешательством, возникшие на фоне нарушений в системе гемостаза, обусловленные основным заболеванием – острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с кровотечением. Всем больным проведен эндоскопический гемостаз, в последующем рецидивов кровотечения не отмечено.

По мнению ряда авторов [1,9,10,13], с утверждениями которых трудно не согласиться, основным фактором снижения количества осложнений и летальных исходов при выполнении ЧХС и ЧЧХС являются технические аспекты выполнения и используемые для этого материалы. Наиболее приемлемой и безопасной мы считали «двухшаговую» методику [10]. При установке дренажей использовали набор фирмы «Cook» (USA), состоящий из дренажа (материал Ultrathane®) с гидрофильным покрытием «AQ®» и концом типа «pigtail» (диаметр от 8,5 Fr), с замком «MAK-LOC» и лигатурой для фиксации «Intro-Tip™», а также троакарной иглы 18G, проводника из нержавеющей стали, кожного фиксатора катетера «StatLock» с набором фирмы «Rusch» (Germany). Профилактика возможных осложнений при выполнении ЧХС и ЧЧХС также была всегда неразрывно связана с коррекцией эндотоксикоза, печеночной недостаточности и нарушений гемостаза. Допустимыми биохимическими значениями крови для выполнения транскутанных вмешательств мы считали: МНО не более 2 ед., АЧТВ не более 50 с, фибриноген не более 5 г/л, остальные пациенты нуждаются в интенсивной предоперационной подготовке в течение 5-7 сут с целью коррекции нарушений гомеостаза. Всем больным с исходной гипербилирубинемией в первые 24 ч от момента поступления проводили гравитационный лечебный плазмоферез, а затем выполняли ЧХС или ЧЧХС. В некоторых случаях требовалось 3-4 сеанса плазмофереза с интервалами 48-72 ч. Плазмоферез также проводился тем больным, которым в дальнейшем планировалась радикальная операция. Данный подход позволял нормализовать показатель гемостаза в 2-3 раза быстрее, чем при проведении традиционной терапии.

Радикальные хирургические вмешательства выполнялись нами в два этапа и только с предварительной разгрузкой билиарной системы (ЧХС или ЧЧХС), что также указывает на присутствие дифференцированного подхода к этапности при ЗНО, осложненных

МЖ. Однако отношение к проблеме выбора лечебной тактики в таких случаях в мировой литературе остается противоречивым, так, В.П. Харченко [8] сообщает о двухэтапной тактике у всех пациентов с МЖ неопластического генеза, считая БД необходимым компонентом комплексного лечения, в то время как исследование А. Niels [14], напротив, доказывает нецелесообразность проведения предоперационной желчной декомпрессии на первом этапе.

По результатам наших исследований, радикальное хирургическое лечение стало возможным менее чем у 15% больных, поступивших в urgentную клинику, имеющих ЗНО гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненные МЖ (таблица).

зованием антеградного чрескожного билиарного дренирования является достаточно эффективной и часто применяемой в urgentной практике. 2. Использование современных материалов и отработанных методик с целью декомпрессии билиарной системы сопровождается относительно низким уровнем интра- и послеоперационных осложнений. 3. Непрерывный анализ клинического опыта хирургического лечения больных с МЖ неопластического генеза позволяет проводить необходимую коррекцию тактики с целью улучшения результатов лечения. 4. С учетом высоких показателей заболеваемости ЗНО органов панкреатобилиарной зоны в РС (Я), а также данных о значительном проценте больных с III и IV стадией заболевания, прошед-

in mechanical icterus (analytical review of the literature) / S.M. Eliseev, N.G. Kornilov, S.P. Chikoteev, R.R. Gumerov // Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. – 2010. – № 5 (75). – P.233-239.

4. Каприна А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприна, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.

Kaprina A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: Publishing House of Moscow P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, 2019. – 250 p.

5. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Г.Т. Синокова [и др.] // Практич. онкология. – 2004. – №2. – С. 77-84. Comprehensive diagnosis of tumors of the biliopancreatoduodenal zone / B.I. Dolgushin, V.Yu. Kosyrev, G.T. Sinyukova [et al.] // Practical Oncology. – 2004. – №2. – P. 77-84.

6. Лечение осложнений чреспеченочных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе, обусловленной периаппендикулярными опухолями / Ш.И. Каримов, М.Ш. Хакимов, А.А. Адылходжаев [и др.] // Анналы хирургич. гепатологии. – 2015. – №3. – С. 68-74. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015368-74>.

Treatment of complications of transhepatic endobiliary interventions in mechanical icterus due to periampullar tumors / Sh.I. Karimov, M.Sh. Khakimov, A.A. Adylkhodjaev [et al.] // Annals of surgical hepatology. – 2015. – №3. – P. 68-74. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015368-74>.

7. Роль и место малоинвазивных дренирующих вмешательств в лечении заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны у больных пожилого и старческого возраста / М.Ю. Кабанов, Д.М. Яковлева, К.В. Семенов [и др.] // Анналы хирургич. гепатологии. – 2015. – №3. – С. 37-46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015337-46>.

The role and place of minimally invasive drainage interventions in the treatment of diseases of the hepatopancreatoduodenal zone in elderly and senile patients / M.Yu. Kabanov, D.M. Yakovleva, K.V. Sementsov [et al.] // Annals of surgical hepatology. – 2015. – №3. – P. 37-46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015337-46>.

8. Харченко В.П. Панкреатобилиарный рак: диагностика и лечение / В.П. Харченко, Т.А. Лютфалиев, В.Д. Чхиквадзе, М.А. Кунда // Вестник РУДН. – 2005. – №1(29). – 6-9.

Kharchenko V.P. Pancreatobiliary cancer: diagnosis and treatment / V.P. Kharchenko, T.A. Lutfaliev, V.D. Chkhikvadze, M.A. Kunda // Bulletin of the Peoples Friendship University of Russia. – 2005. – №1 (29). – 6-9.

9. Хирургическая тактика при механической желтухе неопластического генеза / С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров, С.П. Чикотеев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 64-68.

Surgical tactics for mechanical icterus of neoplastic genesis / S.M. Eliseev, R.R. Gumerov, S.P. Chikoteev [et al.] // Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2014. – №1. – P. 64-68.

10. Чрескожная чреспеченочная пункционная холангистомия: систематизация представлений / Б.И. Долгушин, А.М. Нечипай, А.В. Кукушкин [и др.] // Диагностич. и интервенцион. радиология. – 2012. – №3. – С. 31-60.

Percutaneous transhepatic puncture chol-

Структура паллиативных и радикальных хирургических вмешательств, абс. число (%)

Локализация злокачественного новообразования	Паллиативные	Радикальные	Всего
Рак печени и внутрипеченочных желчных протоков	4 (7,8)	–	4 (7,8)
Рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков	2 (3,8)	–	2 (3,8)
Рак БДС	1 (1,9)	–	1 (1,9)
Рак поджелудочной железы	36 (69,2)	7 (13,5)	43 (82,7)
Рак желудка	2 (3,8)	–	2 (3,8)

В ходе исследования нами отмечено, что преобладание паллиативных операций над радикальными вмешательствами было при всех локализациях ЗНО и составило 86,5%. Так, при опухолях поджелудочной железы, доля которых составила 82,7%, возможность радикального лечения составила всего лишь 13,5%. При аналогичной локализации С.С. Ciambella и соавт. [11] и U. Klaiber [12] сообщают о возможности ПДР в 20-57%. Столь значительные отличия, по нашему мнению, являются следствием позднего обращения и поступления больных в хирургическую клинику, прогрессированием заболевания, наличием отдаленных органных метастазов, а также гнойно-септических осложнений ЗНО. После выполнения радикальных хирургических вмешательств в послеоперационном периоде осложнения возникли у 2 (28,6%) наблюдаемых пациентов. В обоих случаях отмечена несостоятельность панкреатоеюноанастомоза, что потребовало проведения повторных хирургических вмешательств, при этом один пациент впоследствии умер от вялотекущего перитонита.

Выводы. 1. При МЖ неопластического генеза двухэтапная хирургическая лечебная тактика с исполь-

ших лечение в клинике, необходимо проведение целенаправленных научных исследований, которые позволят определить основные направления мероприятий по ранней диагностике и своевременному началу лечения, в том числе хирургического, данной категории больных.

Литература

1. Ветшев П.С. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы / П.С. Ветшев, Г.Х. Мусаев, С.В. Бруслик // Анналы хирургич. гепатологии. – 2014. – №1. – С. 12-16. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20171100-111>.

Vetshev P.S. Minimally invasive transdermal technologies: history, traditions, negative trends and prospects / P.S. Vetshev, G.Kh. Musaev, S.V. Bruslik // Annals of surgical hepatology. – 2014. – № 1. – P. 12-16. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20171100-111>.

2. Гальперин Э.И. Руководство по хирургии желчных путей / Э.И. Гальперин, П.С. Ветшев. – М.: Изд-во ВИДАР, 2009. – 568 с.

Halperin E.I. Guidelines for biliary tract surgery / E.I. Halperin, P.S. Vetshev. – M.: VIDAR Publishing House, 2009. – 568 p.

3. Елисеев С.М. Обоснование хирургической тактики при механической желтухе (аналитический обзор литературы) / С.М. Елисеев, Н.Г. Корнилов, С.П. Чикотеев, Р.Р. Гумеров // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С.233-239.

Eliseev S.M. The rationale for surgical tactics

angiostomy: systematization of ideas / B.I. Dolgushin, A.M. Nechipay, A.V. Kukushkin [et al.] // Diagnostic and interventional radiology. – 2012. – №3. – P. 31-60.

11. Ciambella C.C. Current role of palliative interventions in advanced pancreatic cancer / C.C. Ciambella, R.E. Beard, T.J. Mainer // World J. Gastrointest. Surg. – 2018. – №10 (7). – P. 75-83. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v10.i7.75>.

12. Klaiber U. Pylorus preservation pan-

createctomy or not / U. Klaiber, P. Probst, M.V. Büchler, T. Hackert // Transl. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – №2. – P. 100. <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.11.15>.

13. Moole H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review / H. Moole, M. Bechtold, S.R. Puli // World J. Surg. Oncol. – 2016. – №14. – P.182. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0933-2>.

14. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas / A. Niels, M.D. van der Gaag, A.J. Erik [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 362. – P. 129-137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903230>.

15. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management / H.M. Wadei, M.L. Mai, N. Absan, T.A. Gonva // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – №1. – P. 1066-1079. <https://doi.org/10.2215/CJN.01340406>.

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.07

УДК: 616.12-008.1

Т.И. Мустафин, С.В. Щекин, В.С. Щекин

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА

В настоящее время выделяют пять типов инфаркта миокарда в зависимости от механизма развития заболевания, что согласуется с IV универсальным определением инфаркта миокарда (ИМ). В данной статье проведен клинко-анатомический анализ 90 случаев различных типов ИМ. Оценивались особенности диагностики и частота развития ИМ с клинической и патологоанатомической точки зрения.

Ключевые слова: типы инфаркта миокарда, клинко-патологоанатомический анализ.

At present, there are five types of myocardial infarction, depending on the mechanism of disease development, which is consistent with the IV universal definition of myocardial infarction (MI). This article provides a clinical anatomical analysis of 90 cases of various types of MI. Diagnostic features and the incidence of myocardial infarction were evaluated from a clinical and pathological point of view.

Keywords: types of myocardial infarction, clinical and pathological analysis.

Введение. В практике врача значимое место занимают болезни системы кровообращения [2,3,6], причем нередко первоначальной причиной смерти выступает инфаркт миокарда (ИМ) [5,6,8,9]. В Российской Федерации и федеральных округах наиболее часто не диагностируется инфаркт миокарда [4]. При этом в ведущих клиниках мира смертность при этом заболевании составляет 5-7% [7]. В составе ишемической болезни сердца ИМ во многом обуславливается стенозирующим склерозом коронарных артерий [1,2,5,6,9]. Как правило, причиной развития инфаркта миокарда служит осложненная нестабильная атеросклеротическая бляшка коронарной артерии сердца [1,2,9]. Понятие «осложненная нестабильная атеросклеротическая бляшка», являясь сборным, включает: кровоизлияние в бляшку, эрозию и разрывы, расслоение покрышки, тромбоз и тромбозомболию дистальных отделов пораженных артерий [2]. По «Четвертому универсальному определению острого инфаркта миокарда» [9], выделяют 5 типов заболевания. При этом авторы значительное внимание уделяют

патологоанатомической диагностике острой коронарной (внезапной) смерти, ИМ 2-го и 3-го типов.

Материалы и методы исследования. В основу работы положено 90 наблюдений инфаркта миокарда с учетом типов заболевания в соответствии с IV Универсальным определением ИМ [9]. Исследования осуществлялись на базе ЦПАО ГБУЗ РБ ГKB №21 с 2017 по 2018 г. Одновременно изучался анамнез, данные ЭКГ, Эхо-КГ в динамике, общего анализа крови и мочи, показатели ряда ферментов (КФК-MB, ЛДГ, АЛТ, АСТ, Щф), коагулограммы, биохимии крови. Важное место в диагностике ИМ занимает определение кардиоспецифического биомаркера тропонина, особенно фракций I и T. При ИМ полное патологоанатомическое вскрытие осуществлялось с применением традиционных методов и нашей модификации. Суть предложенного нами метода аутопсии состоит в максимальном сохранении каркасных свойств грудной клетки при резекции передней части органа (Патент на изобретение «Способ патологоанатомического вскрытия» рег. №2019142557 от 20.12.2019). При вскрытии сердца проводилось тщательное изучение сосудов и раздельное взвешивание отделов органа. В ходе исследования сердца снимались макро-, микроморфометрические показатели по определенному плану. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином-эози-

ном, по Маллори, Ван-Гизону, Массону. Для выполнения необходимой статистической обработки материала создавалась база данных в виде статических таблиц-файлов с использованием возможностей программы Statistica 6.0 ("Stat Soft Inc.", США).

Результаты и обсуждение. Умершие от инфаркта миокарда были в возрасте от 42 до 88 лет, причем мужчины и женщины распределились поровну по (45 чел.). Первоначально распределение на типы выполнено по результатам прижизненных исследований. При этом 1-й тип ИМ выявлен в 28 случаях, 2-й – в 14, 3-й – в 33, 4-й а – в 4, 4-й б – в 4, 4-й с – в 6, 5-й тип – в 1. Типы ИМ по патологоанатомическим критериям распределились следующим образом: 1-й – 22, 2-й – 37, 3-й – 0, 4-й а – 2, 4-й б – 6, 4-й с – 21 и 5-й тип – 1 случай. Наибольшее количество обследуемых находилось в возрасте 75 лет и старше. Острый инфаркт миокарда при всех его типах часто (85,6%) встречался в пожилом возрасте. Следует заметить, что ИМ до 59 лет был зарегистрирован лишь у 13 (14,4%) чел. У женщин 2-й тип ИМ выявлялся 10 раз. Примечательно, что при 3-м типе ИМ (33) мужчины и женщины распределились соответственно 17 и 16 случаев. Инфаркт миокарда 4-го типа определен у 14 чел., причем на «а», «б» и «с» варианты пришлось соответственно 4, 4 и 6 случаев. Лишь ИМ 5-го типа имело место у одного умершего. Набор

МУСТАФИН Тагир Исламнурович – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, kaf-ra@bashgmu.ru; **ЩЕКИН Сергей Витальевич** – к.м.н., зав. патологоанатомич. отд. городской клинич. б-цы № 21 г. Уфы; **ЩЕКИН Влас Сергеевич** – аспирант БГМУ, vlas-s@mail.ru.

секционного материала продолжается, что позволит в дальнейшем провести более тщательный клинико-анатомический анализ, в том числе при 4-м и 5-м типах ИМ. Критериями выделения типов ИМ служили результаты клинических, рентгенологических, функциональных, лабораторных, инструментальных и патологоанатомических исследований. Для большей наглядности обследуемые по половозрастному составу и типам ИМ представлены на рис.1. Установлено, что 1-й тип ИМ наиболее характерен для мужчин старше 75 лет, а 2-й тип наблюдался преимущественно в старческом возрасте у женщин. Инфаркт миокарда 3-го типа имел место одинаково часто у мужчин (17) и женщин (16). У женщин ИМ чаще встречался в возрасте

старше 75 лет (62,5%). У мужчин 3-й тип ИМ выявлялся в возрасте 42-88 лет. Среди них с 3-м типом ИМ до 75 лет было 13, старше 75 лет – 4 чел.. Кратковременное пребывание в стационаре (до 1 сут) замечено в 77 (85,5%) наблюдениях. В клинике 2-3 койко-дня провели 3 чел., 4-6 койко-дней – 8, более 7 – 2. В анамнезе у лиц с 1-м типом ИМ сведения об ишемической болезни сердца отсутствовали в 17,8%, ИМ 2-го типа – в 21,4, ИМ 3-го типа – в 12% случаев (табл.1). Отрицание ИБС в анамнезе часто устанавливалось у лиц моложе 59 лет, в 22% наблюдений. Постинфарктный кардиосклероз определялся при вскрытии, ранее не фигурировавший в анамнезе или не выявленный при инструментальных методах исследования. Сахарный диабет, гипертоническая болезнь, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность, анемии различного генеза и нарушения ритма сердца оказались более характерными для пациентов с ИМ 2-го и 3-го типов, которые значились как фоновые или сопутствующие заболевания (табл.1). Гипертоническая болезнь чаще наблюдалась в группе ИМ 1-го, 3-го и 4-го типов. При всех типах ИМ гемоглобин был понижен, особенно

в группе с 3-м типом заболевания (в среднем 122,5 г/л), содержание эритроцитов в крови колебалось в среднем от 4,3 до $4,9 \cdot 10^{12}/л$ (табл. 2). При этом высокое содержание эритроцитов крови было отмечено при 3-м типе ИМ ($4,9 \cdot 10^{12}/л$), что во многом объяснялось сгущением крови и проявлениями дегидратации организма. При биохимическом исследовании крови отмечены высокие показатели креатинина, когда его концентрация колебалась от 69,3 до 210,5 мкмоль/л. Высокая концентрация креатинина была характерна для лиц 1-го–3-го типов ИМ (табл.2). В финале болезни отмечалось отрицательное нарастание показателей общего анализа и биохимии крови, в том числе подтверждающее резкое нарушение гомеостаза жидкостных сред организма. На ЭКГ подъем сегмента ST наблюдался лишь в 42% случаев ИМ 3-го типа, тогда как при ИМ других типов это выявлялось чаще. При 1-м типе ИМ подъем сегмента ST определен в 71%, 2-м типе – в 57 и 4-м типе – в 85% наблюдений. При ИМ 4-го типа в клинике ангиография проводилась в 100% случаев. В то же время при других типах ИМ ангиография использовалась значительно реже. Показатели тропонина превышают нормальные значения (>99-го перцентиля верхнего референсного показателя) при 1-м, 4-м b и 4-м с типами ИМ. Высокие показатели тропонина определялись в 92,8% при 1-м типе, в 78,6 - при 2-м и в 100% случаев при 4-м и 5-м типах ИМ. Кардиоспецифический биомаркер тропонин, как и прогнозировалось, отличался низким уровнем при 2-м типе ИМ. Подобная динамика наблюдалась при изучении КФК-MB, причем при всех типах ИМ колебалась в пределах 41,8-94 ед/л. В 45 наблюдениях регистрировалось поражение коронарной артерии в виде тромбообразования, кровоизлияния в фиброзную бляшку, расслоения и эрозии с полной или частичной окклюзией. Подобные патологические изменения наиболее часто встречались на передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (25), далее по убывающей – правой коронарной артерии (ПКА) (10) и огибающей артерии (ОА) (10). Тромбообразование обнаруживалось в месте повреждения интимы с разрушением поверхностной покрышки фиброзной бляшки, кровоизлиянием и сужением просвета сосуда. При морфологической оценке степени атеросклеротического поражения коронарных артерий использовалась следующая градация: сужение просвета артерии до 25%, 50 и 75%

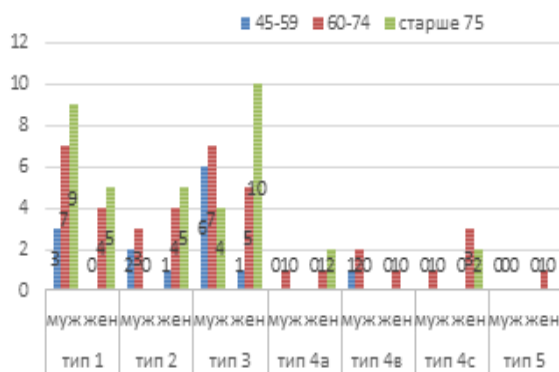


Рис. 1. Распределение типов инфаркта миокарда у мужчин и женщин по возрасту. По оси абсцисс – типы ИМ, по оси ординат – количество случаев

Таблица 1

Распределение нозологических форм, выявленных из анамнеза в зависимости от принадлежности к типам ИМ

Нозологические формы, выявленные из анамнеза	Типы острого инфаркта миокарда						
	1 тип	2 тип	3 тип	4a тип	4b тип	4c тип	Всего
Гипертоническая болезнь, n	18	9	28	3	2	5	65
Сахарный диабет, n	4	8	8	1	0	1	22
Ишемическая болезнь сердца, n	23	11	29	4	4	6	77
- Постинфарктный кардиосклероз, n	6	3	10	1	0	0	20
- Хроническая аневризма левого желудочка, n	2	0	3	0	0	0	5
- Мелкоочаговый диффузный кардиосклероз, n	10	1	15	2	1	1	30
Цереброваскулярное заболевание, n	2	3	3	0	0	1	9
Нарушения ритма в анамнезе, n	2	1	6	0	0	0	9
Злокачественные новообразования, n	1	0	0	0	0	0	1
Анемии различного генеза, n	2	2	9	1	0	2	16
Болезни органов пищеварения, n	2	1	2	0	0	1	6
Хроническая обструктивная болезнь легких, n	0	1	3	0	1	0	5
Хроническая почечная недостаточность, n	1	3	7	0	0	1	12
Итого	28	14	33	4	4	6	89

Примечание. В таблицу не вошел один случай 5-го типа ИМ.

Таблица 2

Характеристика секционного материала по типам ИМ и результатам лабораторно-инструментальных исследований

Показатель лабораторно-инструментальных исследований	Тип инфаркта миокарда					
	1-й	2-й	3-й	4-й а	4-й b	4-й с
ОАК: Гемоглобин, г/л	127,3(86-170)	134,1(105-162)	122,5(62-160)	130,8(106-141)	132,6(125-139)	133,4(103-166)
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,3(2,6-5,9)	4,48(3,1-5,39)	4,9(2,6-21,2)	4,5(3,66-5)	4,4(4-4,99)	4,4(3,2-5,2)
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	14,6(5,3-31,7)	14,2(7,2-27,9)	12,3(4,8-24,2)	14,3(8,1-24,2)	10,3(7,2-16,9)	19,9(6,8-29)
Б/х крови: КФК-МВ, Ед/л	68,6(25-271)	41,8(10-93)	66,2(19-184)	53,3(23-83)	94(53-119)	50,5(20-147)
Креатинин, мкмоль/л	150,9(58-755)	210,5(68-658)	153,1(66-364)	81,7(51-120)	91(74-108)	69,3(64-158)
Тропонин pg/ml	2596,5(134,3-10000)	62,9(13,37-120,1)	0	651,4(51,48-1251)	745,3(531,5-982,1)	3124,4(294,7-10000)
ЭКГ: подъем сегмента ST, n	20	8	14	3	4	5
появление патологического зубца Q, n	3	2	0	1	2	2
Фибрилляция, n	12	3	15	2	3	1
Эхо-КГ: фракция выброса левого желудочка, %	45,5	47,8	49	0	44	51,7
Ангиография, n	10	3	3	4	4	6

Примечание. ОАК-общий анализ крови, б/х – биохимия крови, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография. В показателях ОАК и б/х крови указаны средние значения.

[3]. Сужение просвета сосудов без повреждения фиброзной бляшки было обнаружено в половине наблюдений. При этом причиной острого инфаркта миокарда признан тяжелый стенозирующий коронаросклероз без поражения интимы сосуда (стабильная фиброзная бляшка). При ИМ 1-го типа стеноз чаще регистрировался в ПМЖА (55,7%), несколько реже в ОА (48,8) и ПКА (46,5%). Мультисосудистое поражение венечных артерий сердца с предельным стенозированием оказалось характерно для 2-го и 4-го типов ИМ (табл.3). При инфаркте миокарда 4-го с типа нестабильная атеросклеротическая бляшка в сосудах органа представлялась таким образом: ПМЖА-40%, ОА-40 и ПКА-20%. Наиболее ча-

сто атеротромботическое поражение выявлялось в ПМЖА - 55,5% (табл. 4).

В наших наблюдениях превалировал трансмуральный ИМ (18). Другие локализации, а именно интрамуральный (15), субэндокардиальный (7) и суэпикардиальный ИМ (3) регистрировались несколько реже. При этом чаще встречался ИМ 4-го с типа с поражением каждой из представленных локализаций. Средняя площадь инфарцированной зоны составила 28,3±21,2 см², причем при трансмуральном ИМ – 44,9±21,9 см². Рецидивирующее течение ИМ зарегистрировано в 66% наблюдений с видимым некрозом сердечной мышцы различной локализации и площади. Зона некроза была пестрой с очагами желтовато-бурой окраски. При изучении серии микропрепаратов наряду с фокусами гомогенной, бесструктурной и эозинофильной массы обнаружива-

лись окаймляющие зоны грануляций. В обозначенной зоне можно было обнаружить значительные участки кровоизлияний за счет эритродиapedеза, выявлялась примыкающей к некрозу зона демаркационного воспаления с обилием воспалительных клеточных

Таблица 4

Распределение типов ИМ в зависимости от нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях, n

Тип ИМ	Коронарные артерии сердца с участками нестабильной фиброзной бляшки			
	ПМЖА	ОА	ПКА	Всего
1-й	20	7	9	36
2-й	0	0	0	0
4-й b	3	1	0	4
4-й с	2	2	1	5
Итого	25	10	10	45

Примечание. Осложнение нестабильной атеросклеротической бляшки – разрыв, кровоизлияние, эрозия фиброзной бляшки с образованием тромба в просвете сосуда, тромбо- и атероэмболия дистальных отделов той же артерии (по [3])

Таблица 3

Распределение типов ИМ в зависимости от степени стеноза венечных артерий сердца, %

Тип ИМ	Коронарные артерии сердца с участками стенозирующей фиброзной бляшки		
	ПМЖА	ОА	ПКА
1-й	55,7	48,8	46,5
2-й	56,1	54,1	48,7
4-й b	62,5	54,1	54,1
4-й с	56,8	60,8	52,2

Примечание. 4-й а и 5-й типы в таблицу не вошли (по одному случаю)

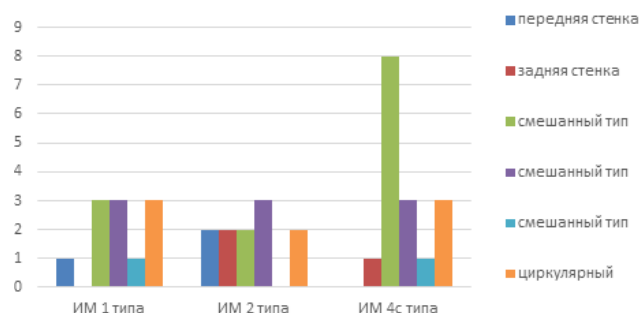


Рис. 2. Распределение типов ИМ по локализации повреждения сердечной мышцы.

элементов. Острый инфаркт миокарда в передней стенке левого желудочка (ЛЖ) обнаружен в 3, нижней стенке ЛЖ – также в 3 наблюдениях (рис.2). При этом сочетание некротических изменений сердечной мышцы в различных отделах органа было характерным явлением. В передне-перегородочной области инфаркт миокарда обнаружен в 16, задне-перегородочной области – в 9, циркулярной – в 9, передне-задней – в 2 случаях. Установлено, что поражение передне-перегородочной области левого желудочка сердца наиболее характерно для 4-го с типа ИМ (8). Некроз в нижней стенке левого желудочка чаще встречался при ИМ 2-го типа.

Заключение. Инфаркт миокарда преимущественно носил трансмуральный характер (42%) с площадью поражения в среднем $44,9 \pm 21,9$ см². При 1-м типе ИМ среднетяжелой и тяжелой степени сужение было выявлено в ПМЖА (55,7%). Для 2-го и 4-го типов ИМ характерно мультисосудистое поражение в системах ПМЖА, ОА и ПКА с значительным стенозирующим коронаросклерозом (56,1-62,5%). Нестабильная атеросклеротическая бляшка с вторичными осложнениями выявлена в половине (45) случаев ИМ. Последняя чаще регистрировалась в ПМЖА при 1-м типе заболевания (80%). По локализации чаще встречался смешанный тип ИМ, причем передне-перегородочная локализация оказалось характерной для 4-го с типа, нижняя стенка левого желудочка – для 2-го типа заболевания. Инфаркт миокарда в 37,2% случаев локализовался в передне-перегородочной области левого желудочка. Для четкого клинко-анатомического анализа ИМ представляется целесообразным разделение инфаркта миокарда на соответствующие типы. Наибольшее затруднение отмечается при характеристике 2-го и 3-го типов ИМ. При 1-м типе данное заболевание наиболее часто имеет место у мужчин старше 75 лет, при 2-м типе – у женщин старческого возраста. В большинстве (77)

случаев отмечено кратковременное пребывание обследованных в клинике (менее 24 ч), что во многом объясняет некоторое отступление от протокола обследования. В ряде случаев отсутствуют показатели тропонина, КФК-МВ и других ферментов, не представлены ЭКГ в динамике, данные ЭХО-КГ и ангиографии. У пациентов при всех типах ИМ регистрировалась коморбидная патология, чаще при 2-м и 3-м типах заболевания – сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.. При клинко-анатомическом анализе в интересах окончательной (посмертной) диагностики обозначенных типов ИМ важно иметь данные прижизненных исследований для сопоставления с результатами секции органов. В этих условиях особое значение имеет морфометрическая характеристика сердца при различных типах ИМ.

Литература

1. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция) / О.В. Аверков, О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологич. журнал. – 2019. – С. 7-21.
2. Differentiated approach in the diagnosis, formulation of the diagnosis, management of patients and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (agreed upon position) / O. V. Averkov, O. L. Barbarash, S. A. Boytsov [et al.] // Russian Journal of Cardiology, 2019. – P. 7-21. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-7-21>.
3. Зайратьянц О.В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики / О.В. Зайратьянц, О.Д. Мишнев, Л.В. Кактурский // Архив патологии – 2014;76(6). – С.3-11.
4. Zairatyants O.V. Myocardial infarction and acute coronary syndrome: definitions, classification and diagnostic criteria/ O.V. Zairatyants, O.D. Mishnev, L.V. Kaktursky // Pathology Archive. – 2014. 76 (6). – P. 3-11.
5. Зайратьянц О.В. Коронарогенные и некоронарогенные некрозы миокарда, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (дефиниции, статистика, классификация, критерии диагностики) / О.В. Зайратьянц, Л.В. Кактурский. – Волгоград, ВолГМУ, 2014. – 28 с.
6. Zairatyants O.V. Coronarogenic and non-coronarogenic myocardial necrosis, acute coronary syndrome and myocardial infarction (definitions, statistics, classification, diagnostic criteria) / O.V. Zairatyants, L.V. Kaktursky. – Volgograd: Volgograd State Medical University, - 2014. – 28 p.
7. Мишнев О.Д. Некоторые болезни системы кровообращения в 2007 году (по данным аутопсий) в федеральных округах Российской Федерации / О.Д. Мишнев, Э.В. Кравченко, Н.Л. Лысова // Материалы III съезда Российского общ. патологоанатомов (26-30 мая). Т.1 – Самара, 2009. – С. 72-73.
8. Mishnev O.D. Some diseases of the circulatory system in 2007 (according to autopsies) in the federal districts of the Russian Federation/ O.D. Mishnev, E.V. Kravchenko, N.L. Lysova // Materials of the III Congress of the Russian Society of Pathologists (May 26-30). T.1 – Samara, 2009. – P. 72-73.
9. Самородская И.В. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / И.В. Самородская, О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, М.А. Старинская // Российский кардиологич. журнал №11 (151). – С. 22-26.
10. Samorodskaya I.V. Analysis of mortality from myocardial infarction in the Russian Federation in 2006 and 2015/ I.V. Samorodskaya, O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap, M. A. Starinskaya // Russian Journal of Cardiology №11 (151) – p 22-26.
11. Шевченко О.П. Атлас ишемической болезни сердца / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев – 2003. – 67 с.
12. Shevchenko O.P. Atlas of coronary heart disease/ O.P. Shevchenko, O.D. Mishnev. 2003. – 67 p.
13. Шулутоко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней: Изд. 5-е, доп. и перераб. / Б.И. Шулутоко, С.В. Макаренко. – СПб.: Медкнига ЭЛБИ-СПб.: Ренкор, 2009. – 698 с.
14. Shulutko B.I. Standards for the diagnosis and treatment of internal diseases: Ed. 5th, add. and revised / B.I. Shulutko, S.V. Makarenko – S.Pb.: Medical book ELBI-SPb: Renkor, 2009. – 698 p.
15. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX “Болезни системы кровообращения” МКБ-10) / Г.А. Франк, О.В. Зайратьянц, А.В. Шпектор [и др.] – М., 2015. – с. 27.
16. The formulation of the pathological diagnosis of coronary heart disease (class IX “Circulatory system diseases” ICD-10) / G.A. Frank, O.V. Zairatyants, A.V. Shpector [et al.]. – M., 2015 – p. 27.
17. Krisian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), European Heart Journal. Pages 237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
18. Schofer N, Hamm C, Katus HA [et al.]. Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gtmntinschaftlichen ESC/ ACCF/AHA/WHF Task Force. Kardiologie (2014) 8: 65-71.

О. В. Шушпанова, С. В. Иванов, Т. В. Шушпанова

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.08

УДК 616.891.6:616.895.4: 618.19:616-006

Исследовались пациентки с гистологически верифицированным раком молочной железы, включая с впервые диагностированным РМЖ и с длительностью катамнеза 3–17 лет. В клинической картине у обследуемых выявлены депрессивные, тревожно-фобические и психосоматические расстройства, что в значительной степени снижало их качество жизни и отрицательно влияло на прогноз и выживаемость пациентов. Проведение специализированной фармакотерапии с применением антидепрессантов в комбинации с препаратами бензодиазепинового ряда и гипнотиками у больных РМЖ выявило высокие показатели эффективности проводимой комбинированной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, тревожность, депрессивное расстройство.

Female patients with histologically verified breast cancer, including newly diagnosed breast cancer and with a history of 3-17 years were under study. In the clinical picture of the examined patients, depressive, anxious-phobic and psycho-somatic disorders were identified, which significantly reduced their quality of life and adversely affected the prognosis and survival of patients. Conducting specialized pharmacotherapy with the use of antidepressants in combination with benzodiazepine drugs and hypnotics in breast cancer patients revealed high efficacy of the combination therapy.

Keywords: breast cancer, anxiety, depressive disorder.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – одна из распространенных злокачественных опухолей. При ранней диагностике и лечении 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет 89% [3,5,7,11]. Большинство больных РМЖ в процессе адаптации к заболеванию и при проведении сложной терапии выявляют депрессивные, тревожно-фобические и психосоматические расстройства, что в значительной степени снижает их качество жизни, вызывает чувство безнадежности, суицидальные мысли [1,2,4,6,8,26]. Депрессия является одним из наиболее распространенных диагнозов у больных РМЖ (от 5 до 40%), к её развитию приводят побочные эффекты гормональной или химиотерапии (менопauза, боль и бессонница).

Применение антидепрессантов является эффективным в терапии депрессивных расстройств и различных соматовегетативных симптомов, возникающих у больных РМЖ [7,11,15]. По данным Sanjida S. с соавт. [7], назначение антидепрессантов для больных раком составляло 15,6%, для больных РМЖ – 22,6%. Наиболее популярными антидепрессантами в терапии соматовегетативных расстройств у больных

РМЖ (астения, вазомоторные симптомы на фоне овариоэктомии либо антиэстрогенной терапии) [13,26,29] являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [25,27]. Использование СИОЗС и ИОЗ-СиН (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) значительно снижало частоту и тяжесть вазомоторных «приливов» у больных РМЖ – на 14-58% по сравнению с плацебо-терапией [29]. Для терапии вазомоторных «приливов жара» отмечали эффективность пароксетина, флюоксетина, циталопрама в терапевтической дозе 10-20 мг/сут, венлафаксина – 37,5-75 мг/сут [29]; в терапии вазомоторных расстройств эффективен сертралин (50 мг/сут), дулоксетин (60 мг/сут), период лечения составил 6-12 недель [11,14,24]. Показана эффективность антидепрессантов в комплексной терапии невропатических болей при РМЖ, тревожно-депрессивных расстройств, включая тревожно-фобические расстройства, большое депрессивное (БДР) и посттравматическое стрессовое расстройства (ПТСР) [13,14,17,19,25]. Применение антидепрессантов разнообразно по показаниям к назначению и выбору препаратов. Назначение amitriptyline в качестве средства для купирования невропатической боли (от 25-50 мг/сут до 150 мг/сут) показало высокую эффективность (59,6%) на протяжении 8 недель приема, однако по сравнению с препаратами группы СИОЗС отмечались антихолинергические побочные эффекты (19%) [17]. Пароксетин в сравнении с трициклическими анти-

депрессантами является препаратом выбора для длительного применения [10,23]. СИОЗС вследствие их лучшей переносимости являются препаратами выбора для лечения тревожно-депрессивных расстройств у больных РМЖ [7,9,11,27]. Назначение антидепрессантов группы СИОЗС следует соотносить с возможными перекрестными лекарственными взаимодействиями на уровне метаболизма системы цитохрома P450 и его субъединицами CYP2D6 и CYP3A4, особенно это касается больных РМЖ, принимающих тамоксифен и его аналоги [16,19,20]. Сертралин, эсциталопрам, циталопрам и венлафаксин имеют наименьшее перекрестное лекарственное взаимодействие и являются препаратами выбора при лечении больных РМЖ. Осторожность необходима при назначении высоких дозировок у пациентов, принимающих аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, варфарин или гепарин [27].

Исследование эффективности сертралина при всех видах депрессии у пациентов с РМЖ, проходящих химиотерапию в течение 12 недель (от 25 мг/сут до 100 мг/сут), показало улучшение: > 50% баллов по шкале оценки депрессии Монтомери-Асберга (MADRS); наблюдалось значительное снижение усталости, ангедонии и суицидальных мыслей [24,27]. Применение эсциталопрама (10 мг/сут в течение 2 недель) в исследовании у паллиативных больных раком, включая РМЖ, выявило значительное снижение тревожно-депрессивных расстройств по шкале тревоги и депрессии HADS,

ШУШПАНОВА Ольга Владимировна – н.с. Научного центра психич. здоровья РАН, sertraline@list.ru; **ИВАНОВ Станислав Викторович** – д.м.н., проф., гл.н.с. Научного центра психич. здоровья, **ШУШПАНОВА Тамара Владимировна** – к.м.н., в.н.с. НИИ психич. здоровья Томского национального исслед. медицин. центра РАН, shush59@mail.ru.

и безнадежности-беспомощности по шкале психической адаптации к онкологическому заболеванию Mini-MAC [22]. Венлафаксин является одним из ИОЗСиН, хорошо переносим больными раком, наименее активен в системе CYP450 и является препаратом выбора для пациентов, принимающих тамоксифен в связи с отсутствием ингибирования CYP2D6. Венлафаксин уменьшает вазомоторные «приливы» у пациентов, получающих антиэстрогенную химиотерапию либо перенесших овариозэктомия [23,29]. Дулоксетин (30-60 мг/сут, 4-12 недель) является препаратом ИОЗСиН, одобренным для лечения депрессии и тревоги, невропатии и хронической боли у больных РМЖ [14,28]. Показатели у этих больных значительно улучшились по каждой из шкал (HADS, общего клинического впечатления (CGI-S) и оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS)) [26]. Отдельное внимание заслуживают антидепрессанты с мелатонинергическим эффектом. Мелатонин значительно снижал риск развития депрессивных симптомов у женщин с РМЖ в течение трехмесячного периода в дозе 6 мг/сут после операции, оказывал влияние на субъективные симптомы: тревогу, общее самочувствие, боль и сонливость. При стрессовых расстройствах у онкобольных, в частности ПТСР и тревожно-фобических, СИОЗС, ИОЗСиН и мirtазапин являются препаратами выбора в комбинации с бензодиазепинами [12,13,25]. Мirtазапин использовали для лечения большого депрессивного расстройства у больных РМЖ в течение 24 недель, при этом снижение оценки по HAM-D >50% определялось как положительный эффект [12,19].

Цель исследования – изучить выраженность тревожно-депрессивных расстройств в клинической картине у больных раком молочной железы и оценить эффективность специализированной фармакотерапии с применением антидепрессантов в сочетании с противоопухолевой терапией.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено в отделении соматогенной психической патологии (руковод. – д.м.н., проф. С.В. Иванов) отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руковод. – акад. РАН, проф. А.Б. Смулевич) ФГБНУ НЦПЗ (директор – проф., д.м.н. Т.П. Ключник) в сотрудничестве с отделениями химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей (зав. – д.м.н. А.А. Меще-

ряков) и клинической фармакологии и химиотерапии (зав. – д.м.н., проф. С.А. Тюлядин), отделения химиотерапии (зав. – д.м.н. А.А. Феденко), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (директор – член-кор. РАН, проф. И. С. Стилиди). Набор пациентов в выборку исследования проводился на базе отделений ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование включено 82 пациентки с гистологически верифицированным РМЖ. Из исследования исключались больные, состояние которых не позволяло выполнить психопатологическое обследование в необходимом объеме, в исследование включались пациенты, соответствующие критериям: 1) верифицированный диагноз «рак молочной железы», 2) психопатологические расстройства, манифестирующие в связи с обстоятельствами соматического заболевания (F40 - F48 невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства по МКБ-10). Исследование включало 30 больных с впервые установленным ($6,8 \pm 1,2$ мес. с момента диагностики) диагнозом «рак молочной железы», поступивших в стационар для планового обследования и лечения (средний возраст $49,7 \pm 4,1$ года) и 52 пациентки (средний возраст $56,8 \pm 6,7$ года) с длительностью катанеза 3–17 лет (средняя длительность заболевания $5,7 \pm 2,9$ года). Преобладали больные с высшим образованием - 50 чел. (60,9%), в браке состояли 49 чел. (59,7%). Работали без снижения нагрузки 20 чел. (24,3%), со снижением нагрузки 25 чел. (30,5%), не работали/находились на пенсии 37 чел. (45,1%). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ и ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Основными методами работы являлись клинко-психопатологический и статистический методы с использованием таблиц сопряженности и коэффициента Фехнера, метод с использованием критерия Хи-квадрат. Психопатологическая оценка проводилась в рамках клинических разборов с участием сотрудников НЦПЗ под руководством акад. РАН, проф. А. Б. Смулевича и д.м.н., проф. С.В. Иванова. Для оценки выраженности в клинической картине тревожно-депрессивных расстройств и эффективности лечения использовались специальные шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS [Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983]); шкала общего клинического впечатления (CGI [McGuay W., 1976]) для оценки тяжести заболевания (CGI-S «тяжесть»)

и улучшения (CGI-I «улучшение»). Для оценки эффективности психофармакотерапии психометрические данные были обработаны статистически на базе Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Выбор препаратов для обеспечения терапии больных РМЖ с тревожно-депрессивными расстройствами, подбор оптимальных доз и длительность курсов терапии определялись индивидуально в зависимости от синдромальной структуры и в соответствии с динамикой соматического и психического статуса пациентов, а также с учетом потенциальных лекарственных взаимодействий в условиях полихимиотерапии противоопухолевыми препаратами. Выборка включала больных на всех стадиях РМЖ (I–IV), с наибольшим накоплением больных IV стадии. В менопаузе находилось 69 больных, из них у 49 больных был гормонорезистентный тип опухоли, у 18 больных - гормоночувствительный тип опухоли. В менопаузе находилось 15 пациентов, из них гормонорезистентный тип опухоли отмечался у 12 больных, гормоночувствительный тип – у 3 больных. Наиболее популярные схемы химиотерапии включали в себя такие комбинации, как FAC/CAF (5-Фторурацил, Адриабластин, Циклофосфан в прямой и обратной последовательности, с различными дозировками и схемой введения), CA (Доксорубин - Циклофосфамид), CMVF (Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, 5-Фторурацил), а также различные комбинации таксанов (Доцетаксел, Паклитаксел) и препаратов платины (Цисплатин, Карбоплатин) с Доксорубицином, Гемцитабином, Трастузумабом и другими средствами химиотерапии.

Возможные нежелательные перекрестные фармакологические эффекты оценивались по степени взаимодействия конкретных препаратов с системой ферментов цитохрома P 450. Эффективность терапии оценивалась через 6 недель лечения (непосредственный эффект) и через 12 недель (отдаленный эффект). При досрочной отмене препаратов по каким-либо причинам (необходимое в операции, тяжелое соматическое состояние, участие пациентов в исследовании противоопухолевых средств по протоколу, самостоятельная отмена пациентом) отмечалось возобновление депрессивной и тревожной симптоматики в среднем через 2–5 дней после отмены. В случае прекращения терапии антидепрессантами спустя несколько месяцев (от 6 до 12 мес.) не

формировался синдром отмены препарата. Переносимость фармакотерапии была хорошей. Первые признаки клинического улучшения наступали на 10-й-14-й день терапии и достигали максимального уровня к 6-й-12-й неделе лечения. В настоящем исследовании не зафиксировано ни одного случая неблагоприятных лекарственных взаимодействий между психотропными средствами и препаратами, используемыми для химиотерапии РМЖ.

В группе пациентов с впервые диагностированным РМЖ (6,8±1,2 мес. с момента диагностики) тревожно-депрессивные расстройства, по данным клинического обследования и психометрических шкал, были зарегистрированы у 17 из 30 больных (56,6%). Средние баллы по госпитальной шкале HADS для этих больных составили 18 - 20 баллов по шкале тревоги (18,2±1,22) и 16–20 баллов по шкале депрессии (17,93±1,38), что соответствует «выраженным нарушениям» (таблица). По шкале клинического впечатления «CGI-S» средний суммарный балл составил 4,6, что соответствует смещению показателя степени нарушений к значению «острые нарушения».

В катamnестической группе больных с длительностью заболевания РМЖ 3-17 лет хроническая ипохондрическая дистимия, требующая медикаментозного воздействия, была зарегистрирована у 23 больных. У 9 больных была зарегистрирована циклотимическая эндоформная депрессия на фоне прогрессирования болезни после длительной (от 1 года до 7 лет) ремиссии РМЖ. Общее количество больных, нуждающихся в психотерапии, в этой группе составило 32 чел. (61,5 %). Средние баллы по шкале HADS для этих больных составили 14–16 по шкале тревоги (15,3±0,76) и 16-18 по шкале депрессии (17±0,79) (таблица). Общий суммарный балл по шкале CGI-S составил 4,4, что соответствует среднему значению между

«явными нарушениями» и «острыми нарушениями». Общее количество больных обеих групп, нуждающихся в коррекции антидепрессантами, составило 49 чел. из 82 обследованных (59,7%).

Выбор препаратов осуществлялся в зависимости от преобладания в клинической картине той или иной симптоматики: в случае преобладания тревожной симптоматики назначались средства с противотревожным и/или седативным эффектом, такие как пароксетин (10 - 40 мг/сут), миртазапин (15 - 45 мг/сут), amitриптилин (50 - 100 мг/сут). В случае преобладания тоскливого аффекта с признаками апатии назначались препараты с психостимулирующим (группы СИОЗС) и/или «двойным» действием (ИОЗСиН): сертралин (до 100 мг/сут), венлафаксин (до 150 мг/сут), дулоксетин (до 120 мг/сут). С целью купирования тревожных и инсомнических расстройств у пациентов дополнительно к терапии антидепрессантами назначались анксиолитические препараты (диазепам, алпразолам, клоназепам), либо гипнотики (зопиклон, золпидема тартат).

В группе больных РМЖ с тревожно-депрессивными расстройствами наблюдался хороший ответ на терапию с применением антидепрессантов через 7-10 дней у большинства больных (15), 88% респондеров с редукцией стартовых баллов по клинической шкале HADS более 50% (7,86±0,81 по шкале тревоги и 7,2±1,06 по шкале депрессии, что соответствует субклиническому уровню), по шкале CGI 85% (таблица). Средний суммарный балл по шкале CGI-I (для оценки улучшения) на последнем визите составил 1,5, что является средним значением между оценками 1 - «очень выраженное улучшение» и 2 - «выраженное улучшение». Полная редукция тревожно-депрессивных расстройств отмечалась у 2 пациентов с начальными стадиями рака молочной железы (I-II). В большинстве случаев (75%) ощути-

мый терапевтический эффект развивался уже при назначении невысоких стартовых дозировок, не достигающих рекомендуемых по протоколу лечения. В ряду признаков улучшения пациенты отмечали к 6-й неделе лечения значительное снижение тревожной симптоматики, нормализацию сна, аппетита, снижение подавленности, восстановление аффективного фона. Стабилизация клинического эффекта наблюдалась к 12-й неделе психофармакотерапии. У 86% пациентов сохранялись не достигающие клинического уровня фоновые проявления тревоги в силу особенностей диагноза и прогноза основного заболевания при последующем динамическом наблюдении. С целью закрепления достигнутой ремиссии и дальнейшего улучшения состояния больным проводилась поддерживающая терапия с частичным снижением дозировок, либо отменой психотропных средств на протяжении 6-12 месяцев в зависимости от исходной степени тяжести и динамики тревожно-депрессивной симптоматики.

В катamnестической группе больных РМЖ с хронической ипохондрической дистимией и циклотимической эндоформной депрессией установлена высокая эффективность проводимой специализированной фармакотерапии. Доля пациентов с редукцией психопатологических симптомокомплексов (тревожно-фобические, астенические, соматоформные, аффективные расстройства, посткастрационная вегетативная симптоматика) более 50% по шкале HADS составила 93,7 % (30 чел., 8,5±1,61 по шкале тревоги и 6,77±1,08 по шкале депрессии), значительным клиническим улучшением по шкале CGI-I 90,6 % (29 чел, средний суммарный балл равен 2). Значимый эффект терапии был связан с комбинированным применением фармакопрепаратов психотропного действия - бензодиазепинов и антидепрессантов группы СИОЗС, ИОЗСиН, три- и тетрациклических антидепрессантов. Клиническое улучшение наступало на 10-й-14-й день с дальнейшей постепенной редукцией тревожной и депрессивной симптоматики. В 46 % (n=15) в клинической картине преобладали тревожно-фобические и соматоформные расстройства. Для купирования расстройств использовались следующие психотропные препараты: алпразолам/лоразепам (0,5-1 мг/сут) + пароксетин 20-40 мг/сут, amitриптилин 50-75, флувоксамин 50-100, миртазапин 15-45, сертралин до 100,

Динамика выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS до и после лечения у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, хронической ипохондрической дистимией и циклотимической эндоформной депрессией

Расстройство	Субшкала HADS	Средний балл по шкале HADS до и после психофармакотерапии	
		до	после
Тревожно – депрессивная реакция	тревоги	18,2±1,22	7,86±0,81
	депрессии	17,93 ±1,38	7,2±1,06
Хроническая ипохондрическая дистимия, циклотимическая эндоформная депрессия	тревоги	15,3±0,76	8,5±1,61
	депрессии	17±0,79	6,77±1,08

венлафаксин до 150 мг/сут). В 53 % случаев (n=17) преобладали аффективные и астенические нарушения. С целью их коррекции применялась эффективная терапия с использованием антидепрессантов группы ИОЗСиН: венлафаксин 75 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут. Для купирования сопутствующих инсомнических расстройств в обеих группах больных применялись препараты бензодиазепинового ряда (клоназепам, феназепам), либо гипнотики (золпидема тартрат, зопиклон). У 71 % (n=23) больных на фоне тревожно-депрессивного состояния усиливались соматовегетативные посткастрационные (климактерические) явления, связанные с применением антиэстрогенной гормонотерапии. Состояния гипозестрогении, выражающиеся в вегетативной дисфункции (приливы жара, повышение артериального давления, приступы сердцебиения, головокружение, потливость) полностью, либо значительно, купировались на фоне приема сочетанной терапии антидепрессантами группы СИОЗС и противотревожных средств.

В большинстве случаев клиническое улучшение наступало на 10-й-14-й день с дальнейшей постепенной редукцией тревожной и депрессивной симптоматики до субсиндромального уровня. Нормализовался аффективный фон, отмечалось улучшение сна и аппетита, дезактуализировались страхи, связанные с онкологическим заболеванием и быстрым неблагоприятным исходом. При этом сохранялись явления симптоматической и реактивной лабильности (экзацербация психопатологических расстройств под влиянием соматогенных и психогенных факторов). В этих случаях рекомендовалось длительное применение минимальных доз используемых психотропных средств.

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность терапии с применением антидепрессантов у больных РМЖ с тревожно-депрессивными расстройствами. Показана высокая эффективность терапии антидепрессантами в комбинации с препаратами бензодиазепинового ряда и гипнотиками (15 больных, 88% респондеров с редукцией стартовых баллов тревоги и депрессии по HADS более 50%, по шкале CGI 85%), в группе с хронической ипохондрической дистимией и циклотимической эндоформной депрессией (доля пациентов с полной редукцией психопатологических симптомокомплексов (тревожно-фобические, астенические, соматове-

гетативные, аффективные расстройства) – составила 93,7 % (30 больных), по шкале CGI-I-90,6 % (29 больных)). У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами астенического и соматовегетативного спектра целесообразно назначение современных селективных серотонин- и норадренергических антидепрессантов, обладающих хорошей переносимостью и безопасностью. Препараты и их дозы подбирались индивидуально с учетом переносимости и лекарственных взаимодействий, по принципу «соотношение пользы превосходит возможный риск для больного». Результаты исследования могут способствовать оптимизации специализированной помощи онкологическим пациентам на лечебно-диагностическом этапе в условиях онкологического стационара и в амбулаторных условиях при проведении дальнейших этапов терапии. Пациенты с РМЖ психологически уязвимы по многим причинам, включая стресс вследствие диагностики онкологического заболевания, проведения изнурительного лечения и сопутствующей хронической боли. Дальнейшее развитие тревожно-депрессивных расстройств без проведения специализированной терапии может поставить под угрозу соблюдение режима лечения и отрицательно влияет на прогноз и выживаемость пациентов.

Литература

1. Володин Б.Ю. Психосоматические взаимоотношения у онкологических больных / Б.Ю. Володин // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 3. – С. 51-54.
2. Володин Б.Ю. Psychosomatic relationships in cancer patients. / B. Yu. Volodin // Palliative medicine and rehabilitation. – 2007. – № 3. – pp. 51-54.
3. Галиуллина С.Д. Нервно-психические нарушения у больных раком молочной железы: автореф. дис. канд. мед. наук / С.Д. Галиуллина. – Уфа, 2000. – 23 с.
4. Galiullina S.D. Neuropsychiatric disorders in patients with breast cancer: Abstract dis. cand. med. sciences / S.D. Galiullina – Ufa, 2000. – 23 p.
5. Злокачественные новообразования в Якутии. Заболеваемость и смертность / Под ред. П.М. Иванова, Л.Н. Афанасьевой, С.А. Мыреевой. – Якутск, 2018. – 180 с.
6. Malignant neoplasms in Yakutia (morbidity and mortality) / under P.M. Ivanov, L.N. Afanasieva, S.A. Myreeva ed. – Yakutsk, 2018. – 180 p.
7. Самушия М.А. Нозогении (психогенные реакции) при раке молочной железы, / М.А. Самушия, И.В. Зубова // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 1. – С. 24-29.
8. Samushia M. A. Nosogeny (psychogenic reactions) in breast cancer / M.A. Samushia, I.V. Zubova // Mental disorders in general medicine. – 2009. – № 1. – P. 24-29.
9. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2017. – 250 с.
10. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / under A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova ed. – M., 2017. – 250 p.
11. Шушпанова О.В. Психические нарушения у больных раком молочной железы: дифференцированный подход к изучению нозогений / О.В. Шушпанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т.117(8). – С.18–26. doi: 10.17116/jnevro20171178118-26.
12. Shushpanova O.V. Mental disorders in patients with breast cancer: a differentiated approach to the study of nosogeny / O.V. Shushpanova, S.S. Korsakov // Journal of Neurology and Psychiatry. – 2017. – V.117 (8). – pp. 18–26. doi: 10.17116/jnevro20171178118-26.
13. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients / S. Sanjida, M. Janda, D. Kissane [et al.] // Psychooncology. – 2016. – V. 25(9). – pp. 1002-1016. doi: 10.1002/pon.4048.
14. Attentional bias and metacognitions in cancer survivors with high fear of cancer recurrence. / P. Butow, S. Kelly, B. Thewes [et al.] // Psychooncology. – 2015. – V. 24(4). – pp. 416-423. doi: 10.1002/pon.3659.
15. Duloxetine and escitalopram for hot flushes: efficacy and compliance in breast cancer survivors. N. Biglia, V. E Bounous, T. Susini [et al.] // Eur. J. Cancer Care (Engl). – 2018. – 27(1). doi: 10.1111/ecc.12484.
16. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy / J. A Roscoe., G. R Morrow., J. T. Hickok [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2005. – V. 89(3). – pp. 243-249. doi: 10.1007/s10549-004-2175-1.
17. Efficacy and safety of pharmacotherapy in cancer-related psychiatric disorders across the trajectory of cancer care: a review / L. Grassi, R. Caruso, K. Hammelef [et al.] // Int. Rev. Psychiatry. – 2014. – V. 26(1). – pp. 44–62. doi: 10.3109/09540261.2013.84254.
18. Ersoy M.A. An Open-Label Long-Term Naturalistic Study of Mirtazapine Treatment for Depression in Cancer Patients / M. A. Ersoy, A. M. Noyan, H. Elbi // Clin Drug Investig. – 2008. – V. 28(2). – pp. 113–20. doi: 10.2165/00044011-200828020-00005.
19. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology / D. S. Baldwin, I. M. Anderson, D. J. Nutt [et al.] // J. Psychopharmacol. – 2014. – V. 28(5). – pp. 403–439. doi: 10.1177/0269881114525674.
20. Frampton J. E. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder / J.E. Frampton, G.L. Plosker // CNS Drugs. – 2007. – V. 21. – pp. 581-609. doi:10.2165/00023210-200721070-00004.
21. Interactions between antidepressants, sleep aids and selected breast cancer therapy / J. J. Wedret, T.G. Tum, D. Paul [et al.] // Ment Illn. – 2019. – V. 11(1). – pp. 8115. doi: 10.4081/mi.2019.8115.
22. Irrarrazaval O.M.E. Antagonism of tamoxifen and antidepressants among women with breast cancer. / O.M.E. Irrarrazaval // Rev. Med. Chil. – 2011. – V. 139(1). – pp. 89-99. doi: / S0034-98872011000100013.
23. Kalso E. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. / E. Kalso, T. Tasmuth, P.J. Neuvonen // Pain. 1996; 64(2): 293-302. doi:10.1016/0304-3959(95)00138-7.

18. Liebowitz M.R. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder / M.R. Liebowitz, A.J. Gelenberg, D. Munjack // *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:190-198. doi: 10.1001/archpsyc.62.2.190.
19. Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials / A.F. Carvalho, T. Hyphantis, P.M. Sales [et al.] // *Cancer Treat Rev*. – 2014. – V. 40(3). – pp. 349-355. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.009/
20. Metabolic Drug Interactions Between Antidepressants and Anticancer Drugs: Focus on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Hypericum Extract / F. Caraci, R. Crupi, F. Drago [et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2011. – V. 12(6). – pp. 570-577. doi:10.2174/138920011795713706
21. Navari R.M. Treatment of depressive symptoms in patients with early stage breast cancer undergoing adjuvant therapy / R.M. Navari, M.C. Brenner, M.N. Wilson // *Breast Cancer Res Treat*. – 2008. – V.112(1). – pp. 197–201. doi: 10.1007/s10549-007-9841-z.
22. Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases / G. Schillani, M.A. Capozzo, D. Era [et al.] // *Tumori*. – 2011. – V. 97(3). – pp. 358–361. doi: 10.1700/912.10034.
23. Pezzella G. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline / G. Pezzella, R. Moslinger-Gehmayr, A. Contu A. // *Breast Cancer Res. Treat*. – 2001. – V. 70(1). – pp.1-10. doi: 10.1023/a:1012518831494.
24. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. / G.G. Kimmick, J. Lovato, R. McQuellon [et al.] // *Breast J*. – 2006. – V.12(2). – pp. 114-122. doi: 10.1111/j.1075-122X.2006.00218.x
25. Rustad J.K. Cancer and post-traumatic stress disorder: diagnosis, pathogenesis and treatment considerations / J.K. Rustad, D. David, M.B. Currier // *Pall Supp Care*. – 2012. – V. 10(3). – pp. 213–223. doi: 10.1017/S1478951511000897.
26. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. / I. Wiśniewska, B. Jochymek, M. Lenart-Lipińska [et al.] // *Breast Cancer*. – 2016. – V. 23. – pp. 178–182. doi: 10.1007/s12282-015-0655-2.
27. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. / L. Grassi, M.G. Nanni, G. Rodin [et al.] // *Ann Oncol*. – 2018. – V. 29(1). – pp. 101-111. doi: 10.1093/annonc/mdx526.
28. Torta R. Duloxetine for the treatment of mood disorder in cancer patients: a 12-week case-control clinical trial / R. Torta, P. Leombruni, R. Borio R., Castelli L. // *Hum. Psychopharmacol*. – 2011. – V. 26. – pp. 291-299. doi: 10.1002/hup.1202.
29. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Ramaswami, M. D. Villarreal, D. M. Pitta [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat*. – 2015. – V. 152(2). – pp. 231-237. doi: 10.1007/s10549-015-3465-5.

Д.А. Бондаренко, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова,
В.А. Доровских, Р.А. Анохина, М.А. Штарберг

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕ- ТРОВ БИОХИМИЧЕСКОГО И АНТИОКСИ- ДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ПОЛИХИМИО- ТЕРАПИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.09

УДК 618.11-006.04-089.163:615.272.03

Проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование по изучению параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных раком яичников. Установлено, что введение пациентам химиопрепаратов способствует статистически значимому увеличению в крови аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида. Анализ влияния химиопрепаратов на активность компонентов антиоксидантной системы также показал снижение содержания церулоплазмينا и витамина Е в крови. Таким образом, включение антиоксидантов в схему лечения больных раком яичников следует считать патогенетически обоснованным, клинически оправданным и перспективным.

Ключевые слова: рак яичников, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, пациенты.

A controlled open randomized study of the parameters of biochemical and antioxidant status in ovarian cancer patients was conducted. It was established that the administration of chemotherapeutic drugs contributes to a reliable increase of plasma levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lipid hydroperoxides, diene conjugates, malondialdehyde. Analysis of the influence of chemotherapy on the activity of antioxidant system components also showed a decrease in the content of ceruloplasmin and vitamin E. Thus, the inclusion of antioxidants in the treatment scheme of ovarian cancer patients should be considered pathogenetically justified, clinically reasonable and promising.

Keywords: ovarian cancer, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lipid peroxidation, antioxidant system, patients.

БОНДАРЕНКО Дмитрий Анатольевич – зам. гл. врача по лечебной работе КГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ Хабаровского края (г. Комсомольск-на-Амуре); аспирант Амурской ГМА МЗ России, <https://orcid.org/0000-0002-0853-7887>; **СМИРНОВ Дмитрий Владимирович** – к.м.н., гл. врач КГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ Хабаровского края, <https://orcid.org/0000-0001-5302-897X>; Амурская ГМА Минздрава России, г. Благовещенск; **СИМОНОВА Наталья Владимировна** – д.б.н., проф., <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>; simonova.agma@yandex.ru, **ДОРОВСКИХ Владимир Анатольевич** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-5418-2466>, **АНОХИНА Раиса Афанасьевна** – к.м.н., ст. преподаватель, **ШТАРБЕРГ Михаил Анатольевич** – к.м.н., ст. лаборант, <https://orcid.org/0000-0002-4656-638X>.

Актуальной проблемой современной онкогинекологии является увеличение частоты встречаемости злокачественных опухолей яичников, основную массу которых составляют процессы III-IV стадии [2, 10]. Рак яичников является наиболее чувствительной к лечебному действию цитостатических препаратов опухолью, однако возможности специфической терапии ограничены в связи с токсическими осложнениями и выраженными нару-

шениями метаболических функций на уровне целостного организма, которые во многом зависят от активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 15]. Действие перекисных продуктов в этих условиях проявляется в увеличении ионной проницаемости мембран, разобщении окислительного фосфорилирования, нарушении структуры и функции митохондрий, рибосом, снижении активности мембраносвязанных ферментов [9]. Кроме

того, согласно литературным данным, препараты платины, используемые в основном в схеме лечения больных раком яичников, относятся к противоопухолевым средствам, потенциально вызывающим развитие гепатотоксичности [3]. Поэтому возникает необходимость разработки новых научно обоснованных подходов и патогенетически обоснованной оптимизации терапии у больных раком яичников [14].

Цель исследования – изучение параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных раком яичников в процессе полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42–511–99 от 29.12.98 г.), положениями Хельсинской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use), и с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» (протокол №4 от 22.11.2017).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. В экспериментальную группу включено 30 пациентов, находящихся на лечении в онкологическом диспансере Минздрава Хабаровского края (Комсомольск-на-Амуре). Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; верифицированный процесс (доказанный морфологически); рак яичников III стадии; отсутствие серьезных нарушений функции почек, печени и системы кровообращения; адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем; отсутствие первично-множественных, синхронных и метастатических злокачественных опухолей; добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; прогрессирование заболевания на фоне специального лечения, выявление по данным контрольного клинического обследования отдаленных метастазов; наличие неконтролируемого суточного расстройства в анамнезе; предшествующая нейропатия любой

этиологии, более чем I степени тяжести; клинически значимые неконтролируемые нарушения: инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака, психиатрическое заболевание/социальные обстоятельства, ограничивающие возможность пациента выполнять требования исследования. Все пациенты получали ПХТ с использованием препаратов платины: цисплатина, карбоплатина (цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты алкилирующего типа, содержащие в составе молекул двухвалентную платину (II)) по схеме: карбоплатин AUC6-7 внутривенно (в/в) в 1-й день 21-дневного курса, или САР (цисплатин 50 мг/м² в/в, доксорубин 50 мг/м² в/в, циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного курса).

Забор крови осуществлялся до лечения и на 5-е сут лечения (в процессе ПХТ). Оценивали уровень общего билирубина, концентрацию общего белка и альбумина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) на биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Китай). Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и компонентов АОС (церулоплазмينا, витамина Е) в плазме крови пациентов по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [8, 12, 17]. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO, фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью

программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Алгоритм клинико-биохимических исследований у онкологических больных включает обязательное определение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови, поскольку развитие злокачественных новообразований характеризуется, как правило, состоянием выраженной гипопротемии, обусловленной нарушением синтезирующей функции печени, расходом альбумина в качестве пластического материала для опухолевой ткани [4]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствовали о снижении концентрации общего белка на 15% в крови больных раком яичников на I этапе исследования (до лечения) в сравнении с аналогичным показателем в группе практически здоровых женщин (контроль), однако различия были недостоверны (табл. 1). Важно отметить, что содержание общего белка и альбумина у пациентов как на I, так и на II этапе исследования (в процессе ПХТ) находилось в диапазоне физиологической нормы, однако нормальная концентрация альбумина не всегда обеспечивает адекватную транспортную функцию белка, что может быть связано с нарушением вторичной и/или третичной структуры. Именно поэтому Т.В. Давыдовой и соавт. высказано мнение о необходимости изучения у больных раком яичников не только концентрации сывороточного альбумина, но и конформационно-транспортных характеристик последнего [4]. Исследование содержания общего билирубина показало достоверное снижение данного показателя на 42% в крови больных раком яични-

Таблица 1

Концентрация общего белка, альбумина (г/л) и общего билирубина (мкмоль/л) крови у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа		
		контрольная (практически здоровые), n=20	экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), n=30	
			I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Общий белок	65,0-85,0	82,5±4,4	70,7±5,6	69,8±6,0
Альбумин	35,0-45,0	44,2±2,5	43,0±3,1	41,5±3,6
Общий билирубин	8,5-22,5	11,8±1,2	6,9±0,6*	11,0±0,8**

Примечание. Здесь и в табл. 2-4: * – статистическая значимость различия показателей по сравнению с практически здоровыми женщинами (контрольная группа) ($p < 0,05$);

** – статистическая значимость различия показателей по сравнению с пациентами на I этапе исследования (до лечения) ($p < 0,05$).

ков по сравнению с контролем и позволило констатировать гипобилирубинемия ($p < 0,05$). В процессе ПХТ (II этап лечения) уровень билирубина в экспериментальной группе имел тенденцию к росту в 1,5 раза, не выходя из диапазона физиологической нормы, относительно аналогичного параметра на I этапе ($p < 0,05$).

Исследование активности печеночных трансаминаз у больных раком яичников III стадии при поступлении в онкодиспансер (до лечения, I этап) позволило регистрировать уровень АлАТ и АсАТ в пределах нормы, достоверно не отличавшийся от аналогичных параметров у практически здоровых женщин (контроль) (табл. 2).

В процессе ПХТ на II этапе наблю-

ячников в сравнении с активностью данного фермента на I этапе исследований, что статистически значимо превысило контроль (в 3 раза). Однако важно отметить, что до лечения и в процессе ПХТ значения ЩФ не выходили из диапазона физиологической нормы, что коррелирует с литературными данными [14].

Таким образом, изучение параметров биохимического статуса у больных раком яичников III стадии свидетельствовало о формировании гепатоцеллюлярного типа повреждения печени при проведении ПХТ, основными патогенетическими механизмами которого являются, во-первых, непосредственная индукция апоптоза; во-вторых, образование токсичных

что в этих условиях антиоксидантная система (АОС) испытывает чрезвычайную нагрузку и напряжение, поскольку активность её компонентов направлена на стабилизацию процессов липопероксидации и ингибирование каскада реакций ПОЛ, носящих цепной лавинообразный характер. Кроме того, проведенными нами ранее доклиническими исследованиями на модели токсического повреждения печени, индуцированного введением четыреххлористого углерода, показана четкая взаимосвязь изменений в биохимическом статусе от состояния системы ПОЛ/АОС организма [11, 13]. Поэтому целесообразным, на наш взгляд, является изучение параметров антиоксидантного статуса при раке яичников в процессе ПХТ, что имеет принципиальное значение с целью дальнейшего осуществления своевременной фармакокоррекции изменений назначением антиоксидантных средств [16].

Исследование содержания продуктов липопероксидации в плазме крови больных раком яичников показало (табл. 3), что на фоне онкологического процесса наблюдается достоверное увеличение первичных продуктов ПОЛ (уровень гидроперекисей липидов был выше на 27%, диеновых конъюгатов – на 35%, $p < 0,05$) и недостоверное – вторичного продукта пероксидации малонового диальдегида (на 19%) в сравнении с аналогичными показателями в группе практически здоровых женщин. Анализируя степень накопления продуктов ПОЛ в динамике ПХТ, важно отметить статистически значимое повышение гидроперекисей липидов на 19% ($p < 0,05$), малонового диальдегида на 23% ($p < 0,05$) и диеновых конъюгатов на 12% на 5-е сут исследования (II этап) по отношению к данным параметрам на I этапе, что в свою очередь достоверно превысило контроль на 50, 46 и 51% соответственно ($p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются

Таблица 2

Показатели ферментативной активности (е/л) у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа		
		контрольная (практически здоровые), $n=20$	экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), $n=30$	
			I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Аланин-аминотрансфераза	10-31	22,0 \pm 2,1	30,2 \pm 2,8	93,7 \pm 5,2***
Аспартат-аминотрансфераза	5-40	26,5 \pm 2,8	37,7 \pm 3,3	60,2 \pm 4,5***
Щелочная фосфатаза	50-290	85,4 \pm 5,5	153,7 \pm 10,8*	258,9 \pm 21,1***

далось достоверное повышение активности ферментов в крови пациентов в сравнении с показателями на I этапе и относительно верхней границы нормы (ВГН): уровень АлАТ превысил ВГН в 3 раза и в 3,1 раза был выше аналогичного параметра на I этапе ($p < 0,05$), АсАТ – в 1,5 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$), что указывает на развитие печеночного цитолиза (или печеночноклеточного лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) [3]) при введении препаратов платины. Полученные данные согласуются с результатами исследований Е.В. Максимовой, установившей увеличение уровня печеночных трансаминаз в 85,2% случаев у больных раком яичников на фоне ПХТ [5]. Расчет коэффициента де Ритиса (АсАТ/АлАТ) у пациентов на II этапе позволил зарегистрировать значение меньше 1 (0,64), что свидетельствует о ЛИПП с воспалительным типом ответа [6]. Проведение ПХТ сопровождалось статистически значимым повышением уровня ЩФ (на 68,4%) в крови больных раком

метаболизмов в реакциях I фазы (опосредовано цитохромами Р-450), приводящих к усилению ПОЛ в гепатоцитах и, как следствие, нарушению структур мембран клетки и некрозу; в-третьих, митохондриальные дисфункции; в-четвертых, нарушение кальциевого обмена в клетке, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , приводящее к повреждению клеточной стенки и ее лизису [3]. Вполне логично,

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ (нмоль/мл) у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	контрольная (практически здоровые), $n=20$	Группа	
		экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), $n=30$	
		I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Гидроперекиси липидов	30,8 \pm 2,1	39,0 \pm 1,5*	46,5 \pm 1,8* **
Диеновые конъюгаты	36,0 \pm 2,0	48,6 \pm 2,2*	54,5 \pm 2,0*
Малоновый диальдегид	4,8 \pm 0,2	5,7 \pm 0,3	7,0 \pm 0,3* **

Таблица 4

Содержание компонентов АОС (мкг/мл) у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии (M±m)

Показатель	контрольная (практически здоровые), n=20	Группа	
		экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), n=30	
		I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Церулоплазмин	32,6 ± 2,5	20,4 ± 1,8*	14,6 ± 1,0* **
Витамин Е	54,2 ± 3,0	42,5 ± 2,2*	33,2 ± 1,5* **

с результатами исследований Т.П. Генинга и соавт., свидетельствующими о повышении уровня вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови больных раком яичников в III клинической стадии по FIGO через 3 сут после первого курса ПХТ по схеме CAP и через 3 сут после второго курса [7].

Анализируя активность основных компонентов АОС (табл. 4), важно отметить, что на этапе поступления пациентов в онкодиспансер (до лечения) наблюдалось статистически значимое снижение уровня церулоплазмина на 38% ($p < 0,05$) и витамина Е на 22% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых женщин (контроль), что свидетельствует о напряжении АОС при раке яичников. ПХТ препаратами платины приводит к прогрессированию степени истощения АОС, на что указывает статистически значимое уменьшение концентрации церулоплазмина (на 29%) и витамина Е (на 22%) в плазме крови пациентов относительно показателей, полученных на I этапе исследования ($p < 0,05$). На 5-е сут лечения содержание церулоплазмина было на 55% ниже, чем в контрольной группе женщин, витамина Е – на 39% ($p < 0,05$), что позволяет констатировать факт уменьшения активности основных компонентов АОС на фоне повышения интенсивности процессов ПОЛ в условиях ПХТ.

Таким образом, лечение больных раком яичников с применением препаратов платины сопровождается изменениями в биохимическом и антиоксидантном статусе пациентов, что предопределяет необходимость включения в комплексную терапию лекарственных средств, обладающих гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

Выводы

1. Химиотерапия по схеме CAP у больных раком яичников III стадии способствует развитию печеночного цитолиза, индуцируя повышение активности АлАТ, АсАТ и ЩФ.

2. На фоне ПХТ рака яичников препаратами платины наблюдаются изменения антиоксидантного статуса организма, базируемые на накоплении продуктов липопероксидации и достоверном снижении активности основных компонентов АОС (церулоплазмина, витамина Е).

Литература

1. Антонеева И.И. Перекисное окисление липидов и ферментативное звено антиоксидантной системы крови при раке яичников /

И.И. Антонеева // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 3. – С. 213–214.

Antoneyeva I.I. Lipid peroxidation and the enzymatic link of the antioxidant blood system in ovarian cancer / I.I. Antoneyeva // Kazan Medical Journal. – 2006. – Vol. 87(3). – P. 213–214.

2. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии / В.А. Лебедева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 42–45.

The severity of lipid peroxidation and antioxidant potential in patients with advanced ovarian cancer in the dynamics of polychemotherapy / V.A. Lebedeva [et al.] // Siberian Oncology Journal. – 2007. – Vol. 2. – P. 42–45.

3. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы / Н.Т. Ватутин [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 325–333.

Hepatotoxicity of anticancer drugs: current status of the problem / N.T. Vatutin [et al.] // Russian Oncology Journal. – 2016. – Vol. 21(6). – P. 325–333. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333.

4. Клиническое и диагностическое значение функциональных и конформационных свойств альбумина сыворотки крови у больных раком яичников (пилотное исследование) / Т.В. Давыдова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 2. – С. 59–61.

Clinical and diagnostic value of the functional and conformational properties of serum albumin in patients with ovarian cancer (a pilot study) / T.V. Davydova [et al.] // Tumors of the female reproductive system. – 2014. – Vol. 2. – P. 59–61.

5. Максимова Е.В. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии / Е.В. Максимова // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – № 1. – С. 89–92.

Maksimova E.V. Drug-induced liver lesions in patients with breast cancer and ovarian cancer in different regimes of chemotherapy / E.V. Maksimova // Crimean Therapeutic Journal. – 2011. – Vol. 1. – P. 89–92.

6. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2015. – С. 358–368.

Practical recommendations for the medicinal treatment of malignant tumors (RUSSCO) / edited by V.M. Moiseenko. – M.: All-Russian

public organization "Russian Society of Clinical Oncology." – 2015. – P. 358–368.

7. Редокс-зависимые процессы в плазме крови, нейтрофилах и эритроцитах больных раком яичников после полихимиотерапии по схеме CAP / Т.П. Генинг [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Вып. 59. – С. 20–25.

Redox-dependent processes in plasma, neutrophils and erythrocytes of patients with ovarian cancer after polychemotherapy according to the CAP scheme / T.P. Gening [et al.] // Antibiotics and chemotherapy. – 2014. – Vol. 59. – P. 20–25.

8. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов, индуцированных ультрафиолетовым облучением: Дис. ... д-ра биол. наук / Н.В. Симонова. – Благовещенск, 2012.

Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of processes of lipid peroxidation induced by ultraviolet irradiation: Doctors diss. / N.V. Simonova – Blagoveshchensk. 2012.

9. Система «Перекисное окисление липидов – антиоксидантов» в организме – опухоленосители в клинике и эксперименте / Т.В. Абакумова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 13–16.

System "Lipid peroxidation - antioxidants" in the body - the tumor carrier in the clinic and experiment / T.V. Abakumova [et al.] // Basic Research. – 2011. – Vol. 11. – P. 13–16.

10. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников / А.Е. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 75–83.

Modern views on the pathogenesis and diagnostic capabilities of epithelial ovarian cancer / A.Ye. Solopova [et al.] // Obstetrics, gynecology and reproduction. – 2016. – Vol. 10(1). – P. 75–83.

11. Сравнительная эффективность ремасола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте / Н.В. Симонова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 29–33.

Comparative effectiveness of remaxol and reamberin for carbon tetrachloride-induced hepatic injury treatment in experiment / N.V. Simonova [et al.] // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 81(7). – P. 29–33. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33.

12. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте / В.А. Доровских [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 18–22.

Comparative effectiveness of cytoflavin and its constituent components in experimental oxidative

stress / V.A. Dorovskikh [et al.] // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2017. – Vol. 80(4). – P. 18-22.

13. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода / В.А. Доровских [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Вып. 63. – С. 75-79.

Succinate containing drug for correction of lipid peroxidation processes induced by administration of the carbon tetrachloride / V.A. Dorovskikh [et al.] // Bulletin physiology and pathology of respiration. – 2017. – Vol. 63. – P. 75-79. DOI: 10.12737/article_58e45635ed6673.27662564.

14. Туманян С.В. Пути оптимизации инфузионной терапии у больных раком яичников / С.В. Туманян, Д.В. Ярцева // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 55-58.

Tumanyan S.V. Optimization of infusion therapy in patients with ovarian cancer / S.V. Tumanyan, D.V. Yartseva // Anesthesiology and intensive care. – 2015. – Vol. 60(1). – P. 55-58.

15. Черенков В.Г. Пути снижения побочных действий полихимиотерапии рака яичников III-IV стадий / В.Г. Черенков, Л.А. Чистякова // Клиническая медицина (вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения): сборник научных трудов. – Великий Новгород, 2001. – Вып. 11. – С. 164-167.

Cherenkov V.G. Ways to reduce the side effects of polychemotherapy of stage III-IV ovarian cancer / V.G. Cherenkov, L.A. Chistyakova // Clinical medicine (questions of the clinic, diagnosis, prevention and treatment): collection of scientific papers. – Velikiy Novgorod. – 2001. – Vol. 11. – P. 164-167.

16. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липи-

дов в плазме крови больных раком яичников / Д.А. Бондаренко [и др.] // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2018. – № 6. – С. 40-44.

Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer / D.A. Bondarenko [et al.] // P.A. Herzen Journal of Oncology. – 2018. – Vol. 6. – P. 40-44. DOI: 10.17116/onkolog2018706140.

17. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда / Д.И. Переверзев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42-45.

Effectiveness of Cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction / D.I. Pereverzev [et al.] // Cardiology and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 9(5). – P. 42-45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45.

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, М.Н. Петрова, А.Е. Стеблевская, С.А. Слепцова, Д.В. Шишигин, Э.Э. Конникова

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПАЦИЕНТА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.10

УДК 616.8-005

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) представляет собой заболевание мелких сосудов мозга, связанное с пожилым возрастом. Она характеризуется прогрессирующим отложением амилоида в мелких артериях и артериях среднего калибра, а также в капиллярах. Спорадическая амилоидная ангиопатия является причиной рецидивирующих кровоизлияний в мозг и когнитивных нарушений у пожилых людей. При подготовке данной статьи был проведен анализ современной литературы, а также клинического случая на тему церебральной амилоидной ангиопатии. Рассматриваются диагностика и терапия неврологических проявлений ЦАА.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия, спонтанные рецидивирующие кровоизлияния в мозг, когнитивные нарушения.

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a disease of the small cerebral vessels and it mostly affects older people. CAA is characterized by progressive deposition of amyloid-beta in small arteries and arteries of medium caliber, as well as in the capillaries. Sporadic amyloid angiopathy is a cause of recurrent cerebral hemorrhage and cognitive impairment in the elderly. The latest scientific researches and a case report of a patient who suffered from cerebral amyloid angiopathy were used in order to prepare this article. The diagnosis and treatment of CAA are considered.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy, spontaneous recurrent cerebral hemorrhages, cognitive impairment.

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, с.н.с. УНЛ нейropsychofизиологических исследований Клиники МИ СВФУ; с.н.с. ЦНДЗ ЯНЦ КМП, dralex89@mail.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tata2504@yandex.ru; **ПЕТРОВА Мария Николаевна** – зав. отд. Гериатрического центра РКБ №3, p.maria.n@mail.ru; **СТЕБЛЕВСКАЯ Анна Евгеньевна** – ординатор 2 года МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, anna.steblevskaya@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Сардаана Александровна** – врач невролог Гериатрического центра РКБ №3; **ШИШИГИН Дмитрий Валерьевич** – ординатор 2 года МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, dmitrij.shishigin@mail.ru; **КОННИКОВА Эдилия Эдуардовна** – к.м.н., доцент МИ, с.н.с. УНЛ нейropsychofизиологических исследований Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, edilia@mail.ru.

Введение. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) связана с отложением бета-амилоида (Аβ) в мозговых сосудах. ЦАА часто встречается в пожилом возрасте, она может вызывать спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВМК), вносит вклад в развитие когнитивных нарушений (КН), способствует возникновению геморрагических осложнений антикоагулянтной и тромболитической терапии. С фундаментальной точки зрения, ЦАА можно рассматривать как процесс, интегрирующий цереброваскулярный и нейродегенеративный пути старения мозга [9]. С патогенетической точки зрения, отложение β-амилоида вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера, что способствует развитию кортикальной атрофии независимо от

наличия болезни Альцгеймера (БА) [9].

Риск развития ЦАА возрастает по мере увеличения возраста человека, что подтверждается данными аутопсии. Так, если она встречается только у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, то среди лиц старше 91 года – у 69% [5]. При болезни Альцгеймера признаки ЦАА обнаруживаются в головном мозге у 85-95% пациентов [11]. При этом лишь у малой доли пожилых лиц в течение жизни диагностируются клинические проявления заболевания.

Цель работы: изучение церебральной амилоидной ангиопатии как причины геморрагического инсульта и фактора риска болезни Альцгеймера.

Клинические варианты. ЦАА включает в себя спонтанные долевые ВМК, КН и деменцию, а также транзиторные фокальные неврологические эпизоды (ТФНЭ), которые ассоциированы с конвексительными субарахноид-

дальними кровоизлияниями (САК) [9]. Оценка специфического влияния ЦАА на когнитивные функции затруднена коморбидностью с БА и спорадической неамилоидной ангиопатией [7].

Для диагностики используются модифицированные Бостонские критерии (таблица) [10].

В настоящее время продолжается активный поиск негеморрагиче-

высоким отношением $t\text{-tau}/p\text{-tau}$ [8].

Клинический случай. Мужчина 77 лет, пенсионер, госпитализирован в неврологическое отделение с жалобами на слабость в правых конечностях, периодические головные боли, снижение памяти и невнятность речи.

Из анамнеза заболевания: пациент в течение длительного времени страдает артериальной гипертонией,

правосторонняя пирамидная недостаточность в виде гиперрефлексии и умеренно выраженной спастичности. Сила в конечностях достаточная. Вызывается верхний симптом Россолимо справа. Координаторные пробы выполняет с умеренной атаксией. В позе Ромберга пошатывается. Ходит на широкой базе, микробазии нет. Кинетический тремор правой руки (рис. 1).

Модифицированные Бостонские критерии (2018)

<p>Определенная ЦАА Полное посмертное исследование, демонстрирующее: – долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния – тяжелую ЦАА с васкулопатией – отсутствие других диагностических очагов</p>
<p>Вероятная ЦАА с поддерживающей патологией <i>Клинические данные и патологическая ткань (эвакуированная гематома или корковая биопсия), демонстрирующие:</i> – долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния (включая ВМК, церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и корковый поверхностный сидероз (КПС)) – некоторую степень ЦАА в образцах – отсутствие других диагностических очагов</p>
<p>Вероятная ЦАА <i>Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:</i> – множественные кровоизлияния (ВМК, ЦМК), ограниченные долями мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами (допускаются мозжечковые кровоизлияния), или единичные долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния и КПС (фокальный или диссеминированный) – возраст ≥ 55 лет – отсутствие других причин кровоизлияний*</p>
<p>Возможная ЦАА <i>Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:</i> – единичные долевые, корковые, корково-подкорковые ВМК, ЦМК или КПС (фокальный или диссеминированный) – возраст ≥ 55 лет – отсутствие других причин кровоизлияний*</p>

* Черепно-мозговая травма, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, артериовенозная мальформация, опухоль, прием варфарина при международном нормализованном отношении >3 , васкулит.

ских биомаркеров, которые могли бы улучшить Бостонские критерии, основанные на геморрагических проявлениях ЦАА. К таким потенциальным биомаркерам относятся: 1) гиперинтенсивность белого вещества на T2 изображениях с тенденцией к заднему расположению или наличием пятнистого паттерна; 2) изменение диффузионно-тензорных параметров, таких как глобальная средняя диффузия и DTI-глобальная эффективность; 3) сосудистая реактивность на функциональную стимуляцию; 4) толщина коры; 5) точечная гиперинтенсивность на DWI, свидетельствующая о микроинфарктах; 6) увеличенные периваскулярные пространства в полуовальном центре; 7) данные ПЭТ с PiB ; 8) снижение уровня $A\beta$ в ЦСЖ. У пациентов с ЦАА в ликворе наблюдаются более низкая концентрация $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$ -белков и более высокая концентрация $t\text{-tau}$ -белка по сравнению с контролем. От пациентов с БА больные с ЦАА отличаются более низким уровнем $A\beta_{40}$ -белка и более

максимальные цифры АД достигают 180/100 мм рт.ст. В возрасте 65 лет перенес геморрагический инсульт в левой гемисфере с развитием глубокого правостороннего гемипареза. Лечение консервативное с положительной динамикой в виде увеличения силы мышц в конечностях, однако сохранился неврологический дефицит в виде легкого правостороннего гемипареза. Повторные инсульты и эпизоды преходящих неврологических нарушений пациент отрицает. В возрасте 75 лет пациент начал замечать шаткость при ходьбе и снижение памяти, которые в динамике медленно прогрессируют. Постоянно принимает амлодипин 5 мг в сут и бисопролол 5 мг в сут, аторвастатин 20 мг в сут. Ранее работал врачом. Вредные привычки, травмы головы, обмороки отрицает.

В неврологическом статусе: со стороны черепных нервов наблюдается снижение конвергенции, сглаженность правой носогубной складки. Речь дизартричная. Определяется

Пациенту проведена оценка когнитивного профиля по шкале 3-КТ, которая включает тест «рисование часов», оценку речевой активности и зрительную память [1].

По тесту «рисование часов» выявляется неправильное расположение чисел на циферблате с неодинаковым расстоянием между ними (5 баллов) (рис. 2).

Оценка речевой активности: фонетическая (называние слов на букву «Л») – 2 слова за 1 мин, семантическая (называние «животных») – 3 слова за 1 мин.

Зрительная память: отсроченное воспроизведение – 2 из 12, узнавание истинное – 7 из 12, ложных – нет.

В месте и во времени ориентирован правильно. Определяется снижение кратковременной памяти в виде невозможности детализировать недавние события. Память на отдаленные события сохранена.

Таким образом, в результате тестирования выявлен амнестический профиль когнитивных нарушений.

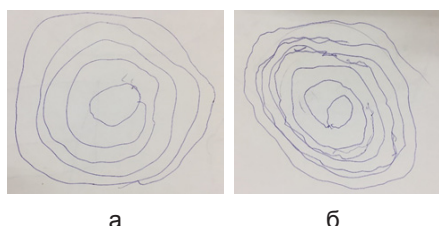


Рис. 1. Рисование спирали Архимеда: а – левой рукой; б – правой рукой

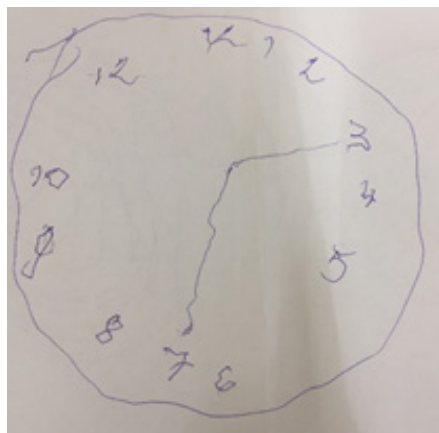


Рис. 2. Тест «рисование часов»

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Общий анализ крови: без патологии.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 103%, международное нормализованное отношение 1,04.

Ревматологические пробы (антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, LE-клетки, С-реактивный белок) отрицательные.

Общий анализ мочи: в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: определяется дислипидемия (холестерин 6,02 ммоль/л, триглицериды 0,58 ммоль/л, ЛПНП 3,97 ммоль/л, ЛПВП 1,97 ммоль/л, индекс атерогенности 2,06). По другим параметрам (общий и прямой билирубин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевина, общий белок, альбумины, глюкозы): без патологии.

Электрокардиография: синусовая тахикардия с ЧСС 110 в мин. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Гипертрофия левого предсердия, левого желудочка.

УЗИ сонных и позвоночных артерий: начальные проявления атеросклероза, стенозирующих поражений не выявлено.

По МРТ головного мозга в режиме SWI выявляется участок кистозно-глиозной трансформации с отложением

гемосидерина по периферии в структуре левого таламуса с распространением на скорлупу и внутреннюю капсулу слева (рис. 3,а). Кроме того, выявляются очаги микрокровоизлияний в полушариях головного мозга и в мозжечке (рис. 3,б-г).

Также на МРТ определяются атрофия гиппокампальных областей височных долей, больше слева (рис. 4,а), атрофия среднего мозга (симптом «колибри») и умеренная атрофия червя мозжечка (рис. 4,б), признаки лейкоареоза и умеренная заместительная гидроцефалия вследствие конвексительной атрофии полушарий головного мозга (рис. 4,в).

Учитывая наличие геморрагического инсульта в анамнезе, очаги микрокровоизлияний в полушариях головного мозга и мозжечке, когнитивные нарушения по амнестическому типу и атаксический синдром, которые объясняются атрофией гиппокампов и червя мозжечка, отсутствие других причин для кровоизлияний в головной мозг, у представленного пациента вероятная церебральная амилоидная ангиопатия со вторичной нейродегенерацией, а также болезнь Альцгеймера.

Заключение. Согласно современным данным, ЦАА представляет собой не только патогистологический феномен, но и гетерогенный клинический синдром. Разработка клинических и нейровизуализационных диагностических Бостонских критериев позволила значительно улучшить прижизненную диагностику заболевания [3]. Дальнейшее улучшение диагностики ЦАА становится возможным ввиду внедрения нового режима МРТ – SWI (Susceptibility Weighted – изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости). В данном режиме микрокровоизлияния определяются как мелкие очаги (от 2–3 до 10 мм) выпадения МР-

сигнала с «эффектом цветения» [12].

Пациенты с признаками ЦАА имеют не только повышенный риск развития деменции, но и большую скорость снижения когнитивных функций [7]. При этом когнитивные нарушения при ЦАА отличаются от таковых при БА относительно сохранной эпизодической памяти при наличии регуляторных нарушений. Возможно, КН при ЦАА обусловлены сочетанным влиянием микроинфарктов и нарушением нейрональных связей [9]. С точки зрения существующих патогенетических классификаций ЦАА-ассоциированные КН уместнее отнести к сосудистым КН, хотя в течение болезни неизбежно присоединяется вторичная нейродегенерация [4]. Однако у описанного нами пациента превалирует амнестический синдром, что не позволяет относить имеющиеся когнитивные нарушения к течению ЦАА.

В то же время наличие когнитивных нарушений по амнестическому типу, которые имеют прогрессирующее течение, затрагивают две познавательные сферы (память, речь), отсутствие доминирующих поведенческих нарушений свидетельствует о болезни Альцгеймера [2].

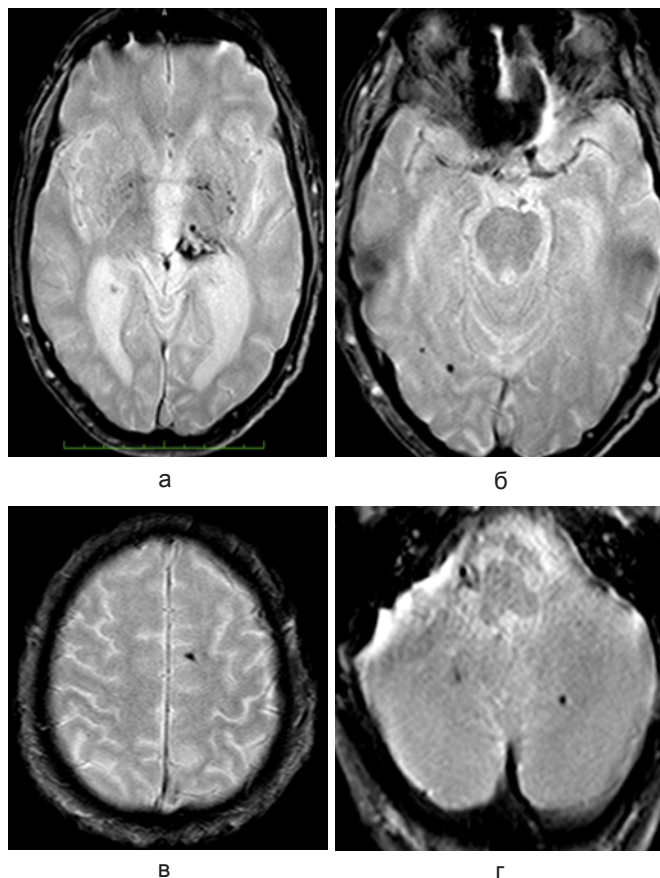


Рис. 3. Очаги кровоизлияний в головном мозге в режиме SWI (объяснения в тексте)

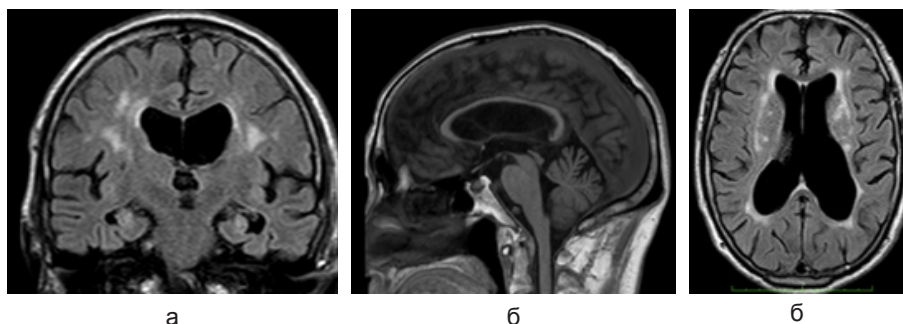


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента (комментарии в тексте)

Дальнейшее ведение пациента включает назначение антидементных препаратов ввиду высокого риска прогрессирования когнитивных нарушений, а также контроль сосудистых факторов риска.

Литература

1. Гуторова Д.А. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ / Д.А. Гуторова, Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – №116 (5). – С. 35-40.
2. Gutorova D.A. Screening for cognitive impairment in the elderly and senile using the 3-CT scale / D.A. Gutorova, E.E. Vasenina, O.S. Levin // S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry. – 2016. – Vol. 116 (5). – P. 35-40. DOI: 10.17116/jnevro20161166235-40
3. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера / А.А. Наumenko, Д.О. Громова, Н.В. Трофимова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – №8(4). – С. 91-97.
4. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease / A.A. Naumenko, D.O. Gromova, N.V. Trofimova [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2016. – Vol. 8(4). – P. 91-97. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-4-91-97
5. Кулеш А.А. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии - от патогенеза к клиническому значению / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – №10(3). – С. 4-11.
6. Kulesh A.A. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy - from pathogenesis to clinical significance / A.A. Kulesh, V.E. Drobakha, V.V. Shestakov // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2018. – Vol. 10(3). – P. 4-11. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
7. Парфенов В.А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. – М.: Ремедиум, – 2015. – 187 с.
8. Parfenov V.A. Cognitive Impairment / V.A. Parfenov, V.V. Zakharov, I.S. Preobrazhenskaya. – M.: Remedium. – 2015. – 187 p.
9. Attems J. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study / J. Attems, F. Lauda, K.A. Jellinger // J Neurol. – 2008. – Vol. 255(1). – P. 70-76. DOI: 10.1007/s00415-008-0674-4
10. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons / Z. Arvanitakis, S.E. Leurgans, Z. Wang [et al.] // Ann Neurol. – 2011. – Vol. 69(2). – P. 320-327. DOI: 10.1002/ana.22112
11. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons / P.A. Boyle, L. Yu, S. Nag [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol. 85(22). – P. 1930-1936. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002175
12. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta analysis / A. Charidimou, J.O. Friedrich, S.M. Greenberg [et al.] // Neurology. – 2018. – Vol. 90(9). – P. 754-762. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005030
13. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy / A. Charidimou, G. Boulouis, M.E. Gurol [et al.] // Brain. – 2017. – Vol. 140(7). – P. 1829-1850. DOI: 10.1093/brain/awx047
14. Greenberg S.M. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria / S.M. Greenberg, A. Charidimou // Stroke. – 2018. – Vol. 49(2). – P. 491-497.
15. Jellinger K.A. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update / K.A. Jellinger // J. Neural. Transm (Vienna). – 2002. – Vol. 109(5-6). – P. 813-836. DOI: 10.1007/s007020200068
16. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12(8). – P. 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

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

СОПРЯЖЕННОСТЬ СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ЧИСЛЕННО- СТЬЮ И РАЗМЕЩЕНИЕМ НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКАХ РФ, РАСПОЛОЖЕННЫХ В СИБИРИ, В ПЕРИОД С 2007 ПО 2018 Г.

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.11

УДК 616-006.06:614.1

Представлены результаты анализа статистической связи между годовыми (с 2007 по 2018 г.) значениями стандартизованных по возрасту показателей смертности (СПСм) от рака шейки матки (РШМ) и демографическими показателями - численностью и плотностью населения, размещением населения по принципу «город-село», среди населения республик Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия и Саха (Якутия). Выявлена положительная корреляция СПСм от РШМ с показателем доли сельских населенных пунктов в республиках (коэффициент корреляции Spearman (r) = 0,7, $p \leq 0,05$). С остальными выбранными для исследования демографическими показателями, корреляция не достигла требуемой силы и статистической значимости ($r < 0,7$, $p > 0,05$).

Ключевые слова: рак шейки матки, смертность, Сибирь, Дальний Восток, Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Якутия.

The results of the analysis of statistical connection between annual (from 2007 to 2018) values of age- standardized death rates (ASD) from cervical cancer (CC) and demographic indicators - number and density of population, location of population on the "city-rural" principle, among the population of the republics - Altai, Buryatia, Tyva, Khakassia and Sakha (Yakutia) are presented. Positive correlation between the ASDs due to the CC and the indicator of the share of rural settlements in the republics has been revealed (correlation coefficient Spearman (r) = 0.7, $p \leq 0.05$). With the other demographic indicators selected for the study, the correlation has not reached the required strength and reliability ($r < 0.7$, $p > 0.05$).

Keywords: cervical cancer, mortality, Siberia, Far East, Altai, Buryatia, Tyva, Khakassia, Sakha (Yakutia).

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является вторым наиболее распространенным среди женщин типом рака во всем мире. Более 90% случаев смерти от РШМ приходится на женщин, живущих в странах с низким и средним уровнем дохода. Считается, что это обусловлено недостаточным доступом женщин к службам скрининга и лечения [3].

В Российской Федерации в структуре смертности от всех злокачествен-

ных новообразований (ЗНО) РШМ является одной из трех основных причин смерти женщин в возрасте наибольшей социальной активности (30-59 лет) [4].

Так же, как и во всем мире [3], российские показатели смертности от ЗНО, включая смертность от РШМ, имеют значительную территориальную вариабельность [4]. Неоднородность показателей и высокий уровень смертности от ЗНО характерны в том числе для жителей Сибири [8]. Исследований, посвященных сравнительному анализу смертности от ЗНО на территории Сибири, немного. Между тем подобные научные работы дают возможность осуществить оценку вклада разных факторов – демографических, географических, социальных, расовых, этнических, генетических и т.д. – в смертность от ЗНО.

В предыдущих своих исследованиях мы установили различия в показателях смертности от РШМ в национально-государственных образованиях Сибирского региона РФ – республиках Алтай (РА), Бурятия (РБ), Тыва (РТ), Хакасия (РХ), Саха (Якутия) (РС(Я)) в период с 2007 по 2017 г. Для большинства народов, населяющих эти субъекты, установлен факт генетического родства [10]. Было показано, что наименьшие значения ежегодных стандартизованных по возрасту показателей смер-

ности (СПСм) от РШМ наблюдались в РС(Я) [7,12], наибольшие – в РБ [12]. Различия в СПСм от РШМ между РА, РТ, РХ в этот период времени не достигли статистически значимых величин [12].

Целью настоящего исследования явилось установление наличия сопряженности (связи) между годовыми значениями СПСм от РШМ в период с 2007 по 2018 г. и показателями размещения населения, а именно с численностью и плотностью населения, численностью городского и сельского населения, количеством городов, поселков городского типа и сельских населенных пунктов в РА, РБ, РТ, РХ и РС(Я).

Материалы и методы исследования. Значения годовых СПСм от РШМ в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) в период с 2007 по 2018 г. были извлечены из ежегодно публикуемых сборников (книг) МНИ-ОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, в которых представлены данные заболеваемости населения территорий России злокачественными новообразованиями и смертности от них [4].

Источником данных о показателях размещения населения в РА, РБ, РТ, РХ и РС(Я) стали итоги Всероссийской переписи населения 2010 г. (ВПН), опубликованные в сборнике Федеральной службы государственной статистики [9].

ЯНЦ КМП: **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., зав. лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinamp@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, sara2208@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0010-9850, **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** – м.н.с., врач хирург-онколог Якутского респ. онкол. диспансера, nicciforof@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с., vldslvalsekseev@gmail.com; СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИЛЛАРИОНОВА Надежда Александровна** – студентка МИ, nadya.illarionova.98@bk.ru, **МАМАЕВА Саргылана Николаевна** – к.ф.-м.н., доцент ФТИ, sargylana_mamaeva@mail.ru, **АРЖАКОВА Лена Игнатьевна** – к.м.н., доцент МИ, lenaarzhakova@mail.ru, **ЗАХАРОВА Федора Апполоновна** – д.м.н., проф. МИ, patfiz6363@mail.ru.

В анализ были включены следующие данные ВПН – численность и плотность населения, численность городского и сельского населения (в абсолютных значениях и процентах к общей численности населения), количество городских и сельских поселений в выбранных субъектах РФ. Базируясь на этих данных, мы также вычислили долю сельских населенных пунктов (в процентах к общему числу поселений), численность сельского населения, приходящегося на одно сельское поселение, и численность городского населения, приходящегося на одно городское поселение (включая количество городов и поселков городского типа).

Поскольку годовые значения СПСм от РШМ и демографические показатели не имели нормальной распределенности, мы применили к ним ранжирование (от меньшего к большему). Для выявления корреляционных связей ранжировалась сумма рангов годовых значений СПСм от РШМ (2007-2018 гг.) каждой республики в отдельности и сопоставлялась с ранжированными значениями перечисленных выше показателей ВПН. Сопряженность устанавливалась вычислением коэффициента корреляции Spearman (r) по формуле для малых объемов выборок. Значимыми считались результаты $r \geq 0,7$ при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для расчета СПСм от РШМ (на 100 тыс. населения) используют мировой стандарт возрастного распределения населения и среднегодовую численность населения административных территорий России за соответствующий год [4].

Проведя процедуру ранжирования ежегодных СПСм от РШМ в период с 2007 по 2018 г. в общей выборке РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я), мы выявили, что наибольшие значения суммы рангов, т.е. наибольшие значения СПСм от РШМ в указанный период времени наблюдаются в РБ, наименьшие – в РС(Я) (рис. 1). Это согласуется с предыдущими нашими исследованиями [7,12].

По данным ВПН видно, что численность и плотность населения, численность городского и сельского населения, количество городов, поселков городского типа и сельских населенных пунктов демонстрируют значительный размах в значениях (табл. 1).

Разница между наименьшей численностью населения (РА) и наибольшей (РБ) составила 4,7 крат. Наибольшая плотность населения отмечена в РХ, где данный показатель превышает таковой в Якутии 28 раз. Доля город-

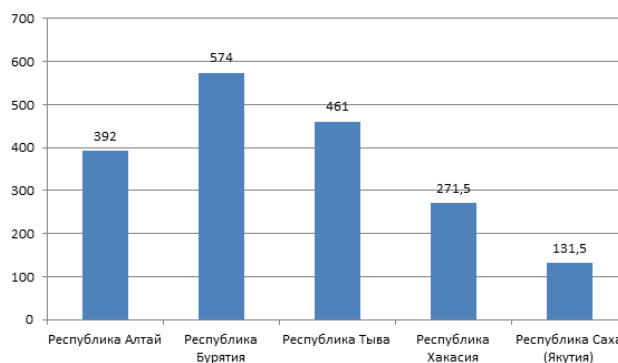


Рис. 1. Сумма рангов годовых значений СПСм от РШМ в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) в период с 2007 по 2018 г.

Если пересчитать в относительные значения количество сельских и городских населенных пунктов (в процентах к общему числу поселений субъекта), то складывается схожая картина – максимальная доля сельских населенных пунктов (соответственно минимальная доля городских) – в РА, минимальная доля сельских населенных

Таблица 1

Численность и плотность населения, численность городского и сельского населения, количество городов, поселков городского типа и сельских населенных пунктов в РА, РБ, РТ, РХ и РС(Я), по данным ВПН

Субъект РФ	ЧислН	ПлотН	ГорН	СельН	Доля ГорН	Доля СельН	Гор	Пос ГорТ	СельП
Республика Алтай	206,2	2,2	56,9	149,3	27,6	72,4	1	0	245
Республика Бурятия	972	2,8	567,6	404,4	58,4	41,6	6	14	613
Республика Тыва	307,9	1,8	163,4	144,5	53,1	46,9	5	1	144
Республика Хакасия	532,4	8,6	358,2	174,2	67,3	32,7	5	8	264
Республика Саха (Якутия)	958,5	0,3	614,5	344	64,1	35,9	13	42	586

Примечание. ЧислН – общая численность населения (тыс.чел.), ПлотН – плотность населения (чел. на 1 м²), ГорН – городское население (тыс. чел.), СельН – сельское население (тыс.чел.), Доля ГорН – городское население в процентах к общей численности, Доля СельН – сельское население в процентах к общей численности, Гор – количество городов, ПосГорТ – количество поселков городского типа, СельП – количество сельских населенных пунктов.

ского населения, максимально отмеченная в РХ, превышает таковую минимальную в РА в 2,4 раза. Соответственно, показатели доли сельского населения этих республик демонстрируют прямую противоположность.

Наименьшее количество городов, отсутствие поселков городского типа было характерно для РА, в то время как эти же показатели в РС(Я) показали прямо противоположные результаты – наибольшее количество городов и поселков городского типа. Максимальное количество сельских населенных пунктов отмечено в РБ, наименьшее – в РТ.

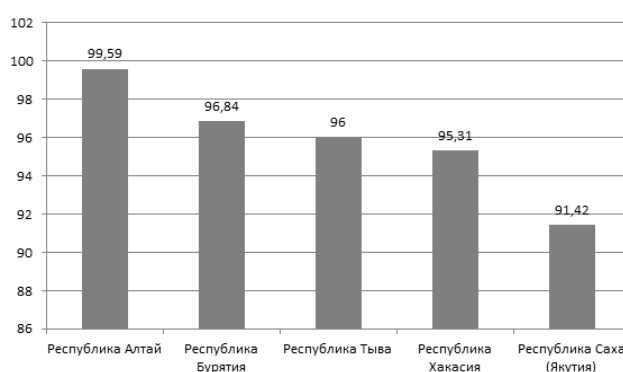


Рис. 2. Относительное количество сельских населенных пунктов (в процентах к общему числу поселений субъекта РФ) в РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я) на основании данных ВПН 2010 г.

пунктов (соответственно максимальная доля городских) – в РС(Я) (рис.2).

Анализ сопряженности СПСм от РШМ с показателями численности и плотности населения, численностью городского и сельского населения (в

абсолютных значениях и в процентах к общей численности населения), количеством городских и сельских поселений, долей сельских населенных пунктов (в процентах к общему числу поселений) выявил статистически значимую положительную связь годовых значений СПСм от РШМ с долей сельских населенных пунктов в субъекте РФ ($r=0,7$, $p \leq 0,05$) (табл. 2). Корреляция годовых значений СПСм от РШМ с остальными демографическими показателями не достигла требуемой силы (тесноты) связи и статистической значимости ($r > 0,7$, $p > 0,05$). При проведении расчета численности сельского населения, приходящегося на одно сельское поселение, и численности городского населения, приходящегося на одно городское поселение (включая количество городов и поселков городского типа), связь этих показателей с годовыми значениями СПСм от РШМ также не достигла требуемой силы и статистической значимости (табл.2).

городами качество медицинской помощи [1,2,5]. Возможно также, что в значения g вносит вклад трансформация показателей смертности от ЗНО во времени – СПСм рассчитаны на основании государственной статистической отчетности, в которой по сравнению с регистром показатель летальности может занижаться до 10 % [6]. Вероятно и участие в значении g особенности вычисления – в расчет СПСм берется среднегодовая численность населения административных территорий России по данным государственной статистической отчетности за соответствующий год, а в расчет демографических показателей мы взяли данные ВПН 2010 г. В этом плане перепись населения РФ в 2020 г. представляется весьма актуальной для проведения нового сравнительного анализа.

Тем не менее, в поддержку полученных нами результатов о связи смертности от РШМ с показателем распре-

и их соотношением, абсолютным количеством городов, поселков городского типа и сельских населенных пунктов, численностью сельского населения, приходящегося на одно сельское поселение, и численностью городского населения, приходящегося на одно городское поселение (включая количество городов и поселков городского типа), не достигла требуемой силы и статистической значимости.

Литература

1. Башкуева Е.Ю. Анализ состояния сельского здравоохранения республики Бурятия (по материалам Баргузинского района) / Е.Ю. Башкуева // Азимут научных исследований: педагогика и психология. - 2015. - №3. - С.63-67. [Электронный ресурс]. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-sostoyaniya-selskogo-zdravooxraneniya-respubliki-buryatiya-po-materialam-barguzinskogo-rayona> (дата обращения 21.01.2020)
2. Башкуева Е.Ю. Analysis of the rural health care state in the Republic of Buryatia (based on the Barguzinsky district's materials) / E.Yu. Bashkueva // Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology. - 2015. - №3. - P.63-67. [Electronic resource]. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-sostoyaniya-selskogo-zdravooxraneniya-respubliki-buryatiya-po-materialam-barguzinskogo-rayona> (date of access 21.01.2020)
3. Дьяченко В.Г. Рыночные реформы и доступность медицинской помощи населению / В.Г. Дьяченко // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2016. - №2. - [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.fesmu.ru/voz/2016/2016201.aspx#s32> (дата обращения 21.01.2020)
4. Dyachenko V.G. Market reforms and access to medical care for the population / V.G. Dyachenko // Bulletin of public health and the Russian Far East. - 2016. - №2. - [Electronic resource]. - URL: <http://www.fesmu.ru/voz/2016/2016201.aspx#s32> (date of access 21.01.2020)
5. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье девочек и женщин. [Электронный ресурс]. - URL: https://www.who.int/topics/womens_health/women-health-final.pdf?ua=1 (дата обращения 14.01.2020)
6. World Health Organization. Women health. [Electronic resource]. - URL: https://www.who.int/topics/womens_health/women-health-final.pdf?ua=1 (date of access 14.01.2020)
7. ONCOLOGY.ru [Электронный ресурс]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (дата обращения 21.01.2020)
8. ONCOLOGY.ru [Electronic resource]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (date of access 21.01.2020)
9. Кожевников А.А. Социологический анализ особенностей организации медицинской помощи в труднодоступных населенных пунктах России / А.А. Кожевников // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2016. - №2. - С.5-9. [Электронный ресурс]. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskii-analiz-osobennostey-organizatsii-meditsinskoy-pomoschi-v-trudnodostupnyh-naselennyh-punktah-rossii> (дата обращения 21.01.2020)
10. Kozhevnikov A.A. Sociological analysis of the medical care organization features in Russia's

Таблица 2

Значения коэффициента корреляции Spearman между годовыми значениями СПСм от РШМ (2007-2018) и численностью и плотностью населения, численностью городского и сельского населения, количеством городов, поселков городского типа и сельских населенных пунктов в РА, РБ, РТ, РХ и РС(Я)

	ЧислН	ПлотН	ГорН	СельН	Доля СельН	Гор	ПосГорТ	СельП	ДоляСельП	РаспрСельН	РаспрГорН
r	0,1	0,3	-0,3	0	0,5	-0,2	-0,3	0	0,7*	0,5	0,5

Примечание. * $p < 0,05$, ЧислН – общая численность населения, ПлотН – плотность населения, ГорН – городское население, СельН – сельское население, Доля СельН – сельское население в процентах к общей численности, Гор – количество городов, ПосГорТ – количество поселков городского типа, СельП – количество сельских населенных пунктов, РаспрСельН – количество сельского населения, приходящегося на одно сельское поселение, РаспрГорН – количество городского населения, приходящегося на одно городское поселение (включая города и поселки городского типа).

Полученные результаты связи годовых значений СПСм от РШМ только с долей сельских населенных пунктов, но не с долей сельского населения в субъекте РФ или с количеством сельского населения, приходящегося на одно сельское поселение, несколько неоднозначны. Необходим дополнительный анализ связи смертности от РШМ и с другими демографическими показателями, в том числе с численностью и соотношением мужского и женского населения в республиках. Такую цель мы ставим перед собой в будущем исследовании. Вероятное влияние на смертность от РШМ может оказывать более низкое в селах по сравнению с

деления сельских поселений говорят исследования, проведенные в Мексике [11], Австралии [13], США [14] и Китае [15], которые продемонстрировали более высокую смертность от РШМ в сельских территориях этих стран.

Заключение. Смертность от РШМ в период с 2007 по 2018 г. в субъектах РФ, территориально расположенных в Сибири и населенных народами, имеющими близкий генетический портрет – РА, РБ, РТ, РХ, РС(Я), тесно сопряжена с долей сельских населенных пунктов в национально-государственном образовании. Связь между смертностью от РШМ и показателями общей численности и плотности населения, численностью городского и сельского населения

hard-to-reach settlements / A.A. Kozhevnikov // Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. - 2016. - №2. - P.5-9. [Electronic resource]. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskii-analiz-osobennostey-organizatsii-meditsinskoy-pomoschi-v-trudnodostupnyh-naselennykh-punkтах-rossii> (date of access 21.01.2020)

6. Петрова Г.В. Сравнение данных государственной онкологической статистики и ракового регистра России / Г.В. Петрова, О.П. Грецова, В.В. Старинский // Сибирский онкологический журнал. - 2019. - №5. - С.5-11. - doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-5-5-11>

Petrova G.V. A comparison of the cancer incidence rates between the state cancer statistics and cancer registry data in the Russian Federation / G.V. Petrova, O.P. Gretsova, V.V. Starinsky // Siberian journal of oncology - 2019. - №5 - P.5-11. - doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-5-5-11>

7. Различия в смертности от рака шейки матки между Республикой Саха (Якутия) и республиками, расположенными в южной части Сибири / И.В. Кононова [и др.] // Исследования и практика в медицине. - 2019. - №1S. - с.156. [Электронный ресурс]. - URL: <https://www.rpmj.ru/rpmj/issue/view/issue/28/31> (дата обращения 14.01.2020)

Differences in cervical cancer mortality between the Republic of Sakha (Yakutia) and the republics, located in the southern part of Siberia / I.V. Kononova [et al.] // Research and practical medicine journal. - 2019. - №1S. - P.156. [Electronic resource]. - URL: <https://www.rpmj.ru/rpmj/issue/view/issue/28/31> (date of access 14.01.2020)

8. Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке / Е. Л. Чойзонзов [и др.] // Здоровоохранение РФ. - 2014. - №3. - С.10-14. [Электронный ресурс]. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-onkologicheskoy-sluzhby-v-sibiri-i-na-dalнем-vostoke> (дата обращения: 21.01.2020)

The state of oncological service in Siberia and Far East / E.L. Choinzonov [et al.] // Health Care of the Russian Federation. - 2014. - №3. - P.10-14. [Electronic resource]. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-onkologicheskoy-sluzhby-v-sibiri-i-na-dalнем-vostoke> (date of access: 21.01.2020)

9. Федеральная служба государственной статистики. Социально-демографический портрет России: По итогам Всероссийской переписи населения 2010 года / под ред. М.А. Дианова [и др.] - М: ИИЦ «Статистика России», 2012. - 183с. [Электронный ресурс]. - URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/portret-russia.pdf (дата обращения 19.01.2020)

Federal State Statistic Service. Socio-demographic portrait of Russia: based on the 2010 All-Russian Population Census / Editor M.A. Dianov [et al.] - M: IIC «Statistic of Russia», 2012. - 183p. [Electronic resource]. - URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/portret-russia.pdf (date of access 19.01.2020)

10. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova [et al.] // BMC Evolutionary Biology. - 2013. - №13(127). - doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2148-13-127>

11. Cervical cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in Mexico / L.S. Palacio-Mejía [et al.] // Salud Pública de México. - 2003. - №3. - P.315-325. - doi: <https://doi.org/10.1590/s0036-36342003000900005>

12. Disparities in cervical cancer mortality across the Siberian related ethnic regions: the Republic of Sakha, the Republic of Khakassia, Buryatia, the Altai Republic and Tuva (2007-2017) / I.V. Kononova [et al.] // Program and Proceedings of the 12th AACR Conference on the Science of Cancer Health Disparities in Racial/Ethnic Minorities and the Medically Underserved. 2019 Sept. 20 - 23. San Francisco, CA. - San Francisco: AACR, 2019. - P.340. [Electronic resource]. - URL: https://www.aacr.org/Meetings/Shared%20Documents/CHD19_Program.pdf (date of access 14.01.2020)

13. O'Brien E.D. Cervical cancer mortality in Australia: contrasting risk by Aboriginality, age and rurality / E.D. O'Brien, R.S. Baillie, P.L. Jelfs // International Journal of Epidemiology. - 2000. - №5. - P. 813-816. - doi: <https://doi.org/10.1093/ije/29.5.813>

14. Singh G.K. Rural-Urban Trends and Patterns in Cervical Cancer Mortality, Incidence, Stage, and Survival in the United States, 1950-2008 / Singh G.K. // Journal of Community Health. - 2012. - №1. - P.217-223. [Electronic resource]. - URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/757185> (date of access 19.01.2020)

15. Urban-rural disparity in cervical cancer in China and feasible interventions for tackling the rural excess / X. Wen [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2019. - №1. - e13907. - doi: [10.1097/MD.00000000000013907](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013907)

Л.Ф. Тимофеев, Н.В. Саввина, В.Г. Кривошапкин,
И.П. Луцкан, А.Л. Тимофеев

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) В КОНТЕКСТЕ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ЗАДАЧ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДО 2024 Г.

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.12

УДК 614.2(571.56)

В статье представлена медико-демографическая ситуация в Республике Саха (Якутия) за 2010-2017 гг. Проведена оценка медико-демографических показателей на основании официальных данных Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (ФСГС или Росстата) и Территориального органа ФСГС по Республике Саха (Якутия). Сделана попытка спрогнозировать возможность выполнения индикаторных значений в соответствии со стратегическими задачами развития Российской Федерации до 2024 г. Авторы пришли к заключению, что цели достижимы, но при условии, что будут сохранены и даже улучшены темпы снижения общей смертности населения и младенческой смертности, а также повышения ожидаемой продолжительности жизни в РС (Я).

Ключевые слова: медико-демографические показатели, рождаемость, смертность, естественный прирост населения, суммарный коэффициент рождаемости, младенческая смертность, ожидаемая продолжительность жизни.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович** – д.м.н., проф., tifnauka@mail.ru, **САВВИНА Надежда Валерьевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, nadsavvina@mail.ru, **ЛУЦКАН Иван Петрович** – к.м.н., доцент, lutskan@mail.ru, **ТИМОФЕЕВ Артем Леонидович** – аспирант, su-yuoi@mail.ru; **КРИВОШАПКИН Вадим Григорьевич** – д.м.н., проф., акад. АН РС (Я), советник АН РС (Я), kukai1937@gmail.ru.

The article presents the medical and demographic situation in the Republic Sakha (Yakutia) for the period 2010-2017. The authors evaluated medical and demographic indicators based on official data of the Federal State Statistics Service of the Russian Federation (FSSS or Rosstat) and the Territorial body of the FSSS for the Republic Sakha (Yakutia). An attempt was made to predict the possibility of fulfilling indicator values in accordance with the strategic objectives of the development of the Russian Federation until 2024. The authors came to the conclusion that the goals would be achievable, but in case that the rates of reduction of total mortality and infant mortality, as well as an increase in life expectancy in RS (Yakutia) will be maintained and even improved.

Keywords: medical and demographic indicators, fertility, mortality, natural population growth, total fertility rate, infant mortality, life expectancy, Republic Sakha (Yakutia).

Введение. В Российской Федерации в достаточной мере уделяется внимание демографической политике. Так, уже в преамбуле Указа Президента «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации до 2024 г.» от 7 мая 2018 г. № 204 указано на необходимость обеспечения:

- устойчивого естественного роста численности населения РФ;
- повышения ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) до 78 лет (к 2030 г. – до 80 лет).

А при разработке национальных программ в сферах демографического развития и здравоохранения ставятся следующие задачи для улучшения медико-демографической ситуации в стране:

- увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни (ОПЗЖ) до 67 лет;
- увеличение суммарного коэффициента рождаемости (СКР) до 1,7;
- снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста до 350 на 100 тыс. населения; смертности от болезней системы кровообращения (БСК) до 450 случаев на 100 тыс. населения; смертности от новообразований, в т.ч. злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения; младенческой смертности (МлС) до 4,5 случая на 1000 родившихся детей.

Понятно, что этим указом были внесены коррективы в постановление Правительства РФ «Об утверждении государственной программы РФ «Развитие здравоохранения»» от 26.12.2017 г. № 1640 (к 2025 г.: увеличение ОПЖ при рождении до 76 лет, снижение смертности населения в трудоспособном возрасте до 380 на 100 тыс. населения, снижение смертности от БСК до 500 на 100 тыс. населения).

Материалы и методы исследования. Использованы данные официальной статистики Федеральной службы государственной статистики (ФСГС или Росстата) и Территориального органа ФСГС по РС (Я) за 2005, 2010–2017 гг. [1,2,4].

При оценке уровней различных медико-демографических показателей применен перцентильный метод, использованный нами при разработке критериев районирования Севера Российской Федерации и подготовке ряда научных статей. Согласно этому методу, регионы с показателями до 10-й персентиля относились к территориям с низким уровнем того или иного показателя, от 10-й до 25-й персентиля – с уровнем ниже среднего, от 75-й

до 90-й – выше среднего и свыше 90-й персентиля – с высоким уровнем. Очевидно, что регионы с показателями от 25-й до 75-й персентиля относились к группе со средними значениями.

Результаты и обсуждение. Рассмотрим медико-демографическую ситуацию в Республике Саха (Якутия) в 2005, 2000–2017-е гг. в сравнительном аспекте с аналогичными среднероссийскими показателями. Вначале сравним показатели рождаемости, смертности, естественного прироста и суммарного коэффициента рождаемости (СКР) (рис. 1, 2). Здесь следует сразу подчеркнуть, что по этим показателям Якутия и в самые сложные 1990–2000-е гг. была всегда в числе 10 лучших территорий в целом по стране.

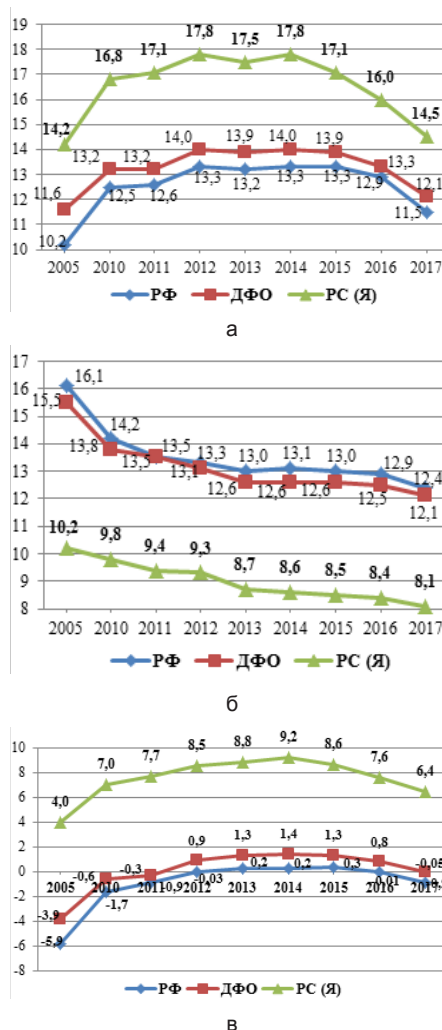


Рис. 1. Динамика коэффициентов: а – рождаемости, б – смертности, в – естественного прироста населения

Очевидно, что за все рассматриваемые годы уровни показателей рождаемости и естественного прироста в РС (Я) были высокими, а по смертности – низкими в сравнительном аспекте с

аналогичными данными всех 85 субъектов Российской Федерации. Кроме того, все показатели нашей республики были в сравнительном аспекте лучше, чем в среднем по Дальневосточному федеральному округу (ДФО). По итогам 2017 г. по указанным показателям Якутия также находилась в числе 10 лучших территорий.

Неплохие показатели мы видим и по суммарному коэффициенту рождаемости (рис. 2). Напомним для сравнения показатели СКР в 2002 г.: РФ – 1,286, РС (Я) – 1,847. Несколько другая картина наблюдается при рассмотрении показателей смертности населения в трудоспособном возрасте и младенческой смертности (рис. 3, 4).

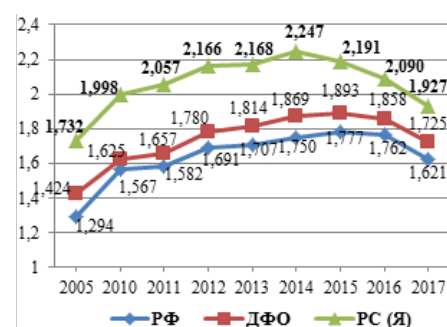


Рис. 2. Динамика суммарного коэффициента рождаемости

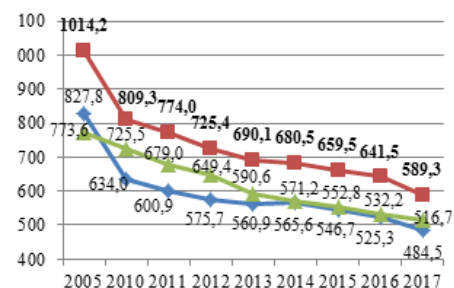


Рис. 3. Динамика смертности населения в трудоспособном возрасте

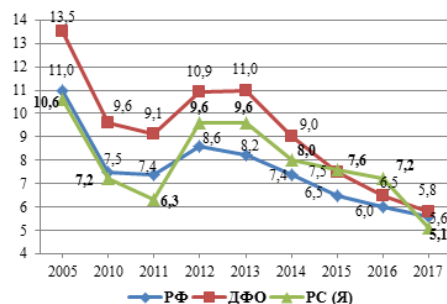
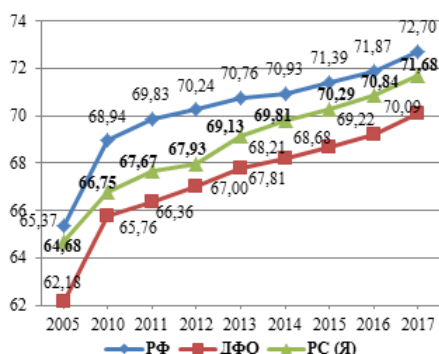


Рис. 4. Динамика младенческой смертности

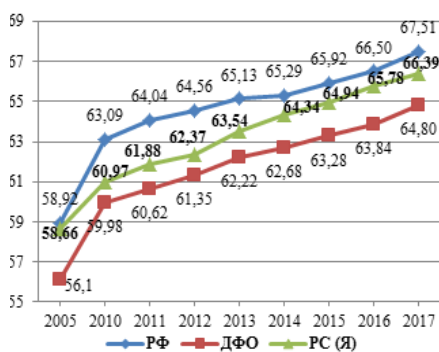
Видно, что показатели смертности населения в трудоспособном возрасте в РС (Я) вполне сопоставимы со

среднероссийскими данными. Однако по МлС наблюдаются годы, где наши республиканские данные были заметно хуже, чем в целом по стране (2013 и 2016). По двум последним показателям республика находится в числе субъектов федерации со средними уровнями этих значений.

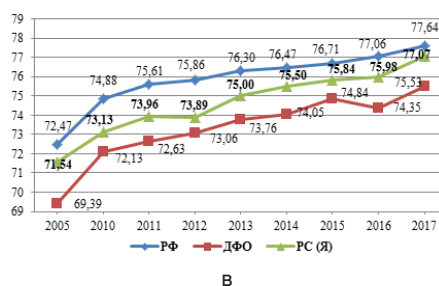
Вызывает определенный интерес ожидаемая продолжительность жизни в РС (Я) по сравнению с РФ и ДФО (рис. 5). Видно, что были годы с уровнем ниже среднего по ОПЖ (оба пола) – в 2011 и 2012 гг. и по ОПЖ среди женщин – 2010-2012 гг.



а



б



в

Рис. 5. Ожидаемая продолжительность жизни: а – оба пола, б – мужчины, в – женщины

Сравнение всех показателей Республики Саха (Якутия) и Дальневосточного федерального округа за все рассматриваемые годы – в пользу нашей республики, за исключением младенческой смертности в 2015-2016 гг.

Далее мы провели корреляционный анализ между ожидаемой про-

должительностью жизни (оба пола) и рядом показателей смертности и рождаемости за 2000-2017 г. (табл. 1). Совершенно очевидно, что для достижения цели по ОПЖ необходимо удвоить усилия по снижению смертности населения, в первую очередь, младенческого и трудоспособного возраста.

дартизованные показатели отражают несколько другую картину. Для примера рассмотрим обычные данные Росстата и стандартизованные коэффициенты смертности от БСК и новообразований, представленные в табл. 3 [3]. Видно, что стандартизация сразу ухудшает коэффициенты смертности и ранговые места респу-

Таблица 1

Корреляционный анализ между ОПЖ и показателями смертности и рождаемости (с 2000 по 2017 г.)

Год	ОПЖ	Общая смертность	Младенческая смертность	Смертность трудоспособного населения	Рождаемость
2000	63,66	9,7	17,6	732,9	13,7
2017	71,68	8,1	5,3	516,7	14,4
г		-0,96	-0,83 (-0,94 за 2000-2011 гг.)	-0,97	0,58

Судя по данным Росстата 2018 г., показатели естественного движения населения в РФ продолжают ухудшаться (рождаемость – 10,9, смертность – 12,5, ЕП – -1,6). Правда, несколько улучшился показатель МлС, который снизился до 5,1 на 1000 родившихся живыми. Однако по всему видно, что выполнение задачи устойчивого естественного роста численности населения РФ и снижения смертности от ряда причин будет сложным. Хочется верить, что относительно легче удастся решить задачу увеличения СКР до 1,7.

Что касается Якутии, то показатели смертности от БСК и новообразований в настоящее время вписываются в индикаторные значения 2024 г. (табл. 2). Вместе с тем стан-

блики в сравнении с другими субъектами Российской Федерации.

Известно, что прогноз может быть не точным. Так, самое главное ведомство – Росстат – в мае 2016 г. давал прогноз СКР (средний вариант) на 2017 г. в 1,786 детей в расчете на 1 женщину, а в реальности получалось 1,621! Мы попробовали это сделать по ОПЖ с учетом темпов их прироста, начиная с 2010 г. (табл. 4).

В табл. 5 приведены сравнительные показатели Стратегии социально-экономического развития РС (Я) до 2030 г. с определением основных направлений до 2050 г., одобренной постановлением Правительства РС (Я) № 455 от 26.12.2016 г. (Стратегия-2030), и Стратегии социально-экономического развития РС (Я) до

Таблица 2

Смертность населения от основных классов причин смерти в РС (Я) и РФ в 2017 г.

	Смертность от БСК		Смертность от новообразований		Смертность от внешних причин	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
РС (Я)	423,5	308,2	154,2	119,7	225,5	47,0
РС (Я) (оба пола)	364,2		136,5		130,0	
РФ (оба пола)	587,6		200,6		100,4	

Таблица 3

Смертность и стандартизованные коэффициенты смертности от болезней системы кровообращения и новообразований в РС (Я) и РФ

	Росстат	СКС от БСК (2016)	Росстат	СКС от новообразований (2010)
РФ	614,1	495,9	204,4	178,5
РС (Я)	370,6	485,1	120,3	173,1
Ранговое место	4	44	6	27

Таблица 4

Прогноз ОПЖ в Республике Саха (Якутия) к 2024 г.

ОПЖ	2010	2017	2024
Оба пола	66,75	71,68	76,98
Мужчины	60,97	66,39	72,30
Женщины	73,13	77,07	81,23

Таблица 5

Индикаторные значения по демографии согласно Стратегиям социально-экономического развития Республики Саха (Якутия)

	Стратегия-2030	Стратегия-2032
ОПЖ	77	80 (78 к 2024 г.)
Общая смертность	7,5	7,0* (7,0 к 2024 г.)
МлС	4,4	3,7 (4,5 к 2024 г.)
СКР	2,6	2,3 (2,07 к 2024 г.)

* Стандартизованный показатель.

2032 г. с целевым видением до 2050 г., принятой Законом РС (Я) № 45-VI от 19.12.2018 г. (Стратегия-2032).

Заключение. Таким образом, мы рассмотрели медико-демографическую ситуацию в РС (Я) в динамике и оценили возможности достижения

индикаторных значений в 2024 г. Приходим к заключению, что они в целом достижимы, но при условии, что будут сохранены и даже улучшены темпы снижения общей смертности населения и МлС, а также повышения ОПЖ в РС (Я). Эффективность мероприятий

по снижению смертности населения республики можно оценить также по результатам реализации «Концепции снижения смертности населения Республики Саха (Якутия) от предотвратимых причин и онкологических заболеваний на период до 2025 года».

Литература

1. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2018: Стат. сб. / Росстат. – М., 2018. – 1162 с.
Regions of Russia. Socio-economic indicators. 2018: Rosstat. Stat. coll. – M., 2018. – p. 1162.
2. Смертность населения Республики Саха (Якутия) в 2016 году: Стат. сборник № 167/318 / ТО ФСГС по РС (Я). 215 с.
Mortality of the population of the Republic Sakha (Yakutia) in 2016: Stat. collection No. 167/318 / FSSS Territorial Unit of the RS (Ya). – p. 215.
3. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2018. №21(4). – С. 4-12.
Comparison of Russian regions in terms of standardized death rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006-2016 / O.M. Drapkina, I.V. Samorodskaya, M.A. Starinskaya, S.A. Boytsov // Preventive medicine. – 2018. - №21 (4). – p. 4-12.
4. www.gks.ru

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, А.Г. Усенко

ГАММА-ФОН СРЕДЫ В ПЕРИОД МАГНИТНЫХ БУРЬ И СОДЕРЖАНИЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕМПЕРАМЕНТА И ВАРИАНТА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.13

УДК 550.382.3:612.014.4

Целью исследования было установить взаимосвязь между динамикой γ -фона внешней среды в период магнитных бурь и содержанием в крови общего холестерина и липопротеинов высокой плотности у больных артериальной гипертензией АГ-II (ГБ-II) с различными темпераментом и тревожностью, принимающих варианты антигипертензивной терапии: целенаправленный и не целенаправленный (эмпирический) на блокаду психосоматических особенностей темперамента, а также определить наиболее эффективный вариант лечения.

УСЕНКО Геннадий Александрович – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО "Новосибирский ГМУ" МЗ РФ, usenko1949@mail.ru; **ВАСЕНДИН Дмитрий Викторович** – к.м.н., доцент, доцент ФГБОУ «Сибирский ГУ геосистем и технологий» МННВО РФ, vasedindv@gmail.com; **УСЕНКО Андрей Геннадьевич** – к.м.н., врач каб. функциональной диагностики Новосибирского обл. госпиталя №2 ветеранов войн, h2vv@mail.ru.

Выявлено, что в период магнитных бурь с повышением мощности γ -фона (в границах региональной нормы) у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией на фоне любого варианта антигипертензивной терапии содержание в крови общего холестерина повышалось, а липопротеинов высокой плотности снижалось в последовательном темпераментальном ряду: холерики – сангвиники – флегматики – меланхолики.

Установлено, что целенаправленный на купирование психосоматических особенностей больных артериальной гипертензией вариант антигипертензивной терапии является более эффективным и предпочтительным

Ключевые слова: артериальная гипертензия, темперамент, магнитные бури, γ -фон, липиды, терапия.

The objective of the study was to establish the relationship between the dynamics of γ -background of the environment in the period of magnetic storms and the blood content of total chole-

terol and high-density lipoproteins in patients with hypertension with different temperament and anxiety, taking options for antihypertensive therapy: targeted and not targeted (empirical) on the blockade of psychosomatic characteristics of patients, and to determine the most effective treatment option. It was revealed that during the period of magnetic storms with increased γ -background power (within the regional norm) in healthy individuals and patients with hypertension on the background of any variant of antihypertensive therapy, total cholesterol in the blood increased and high-density lipoproteins decreased in a temperamental series: choleric – sanguine – phlegmatic–melancholic. It was established that the treatment option targeted at relieving the psychosomatic features of the patient is the most effective and preferable.

Keywords: arterial hypertension, temperament, magnetic storms, γ -background, lipids, therapy.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца продолжают лидировать в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Они остаются одними из тех заболеваний, осложнения которых приводят к инвалидности и (или) гибели лиц трудоспособного возраста [5, 10, 13, 14]. В годы высокой солнечной активности и период магнитных бурь (МБ) в здоровом и больном организме происходят функциональные сдвиги, с которыми связано обострение сердечно-сосудистых заболеваний. Напряжённая жизнедеятельность, протекающая в условиях быстро меняющихся метеорологических факторов, сочетается с увеличением в крови содержания липидов, изменением течения важнейших физиологических процессов в организме [4, 7, 8, 11, 16, 17]. Повышение содержания в крови общего холестерина (ОХ) при снижении липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) может быть связано с дебютом и (или) развитием атеросклероза [8]. Вместе с тем не найдено исследований, посвящённых изучению связи между гамма (γ)-фоном внешней среды в период магнитных бурь и содержанием ОХ, а также ЛПВП в крови у больных АГ с различным темпераментом.

Цель работы – установить взаимосвязь между динамикой γ -фона внешней среды в период МБ и содержанием в крови ОХ и ЛПВП у больных АГ-II (ГБ-II) с различными темпераментом и тревожностью, принимающих различные варианты антигипертензивной терапии (АГТ): целенаправленный (ЦАГТ) и не целенаправленный (эмпирический – ЭАГТ) на блокаду психосоматических особенностей организма пациентов.

Материал и методы исследования. В период с 1998 по 2017 г. в условиях поликлиники обследовано 848 инженерно-технических работников, мужчин в возрасте 44 – 62 лет (в среднем $54 \pm 1,8$ года), у которых в кардиологическом отделении установлена гипертоническая болезнь в стадии II (ГБ-II, степень 2, риск 3). Длительность заболевания в среднем $11,6 \pm 1,4$ года. Наличие эссенциальной АГ устанавливалось по критериям, изложенным в Российских рекомендациях по диа-

гностике и лечению артериальной гипертензии [13, 14]. Контролем служила группа из 422 здоровых мужчин, совместимых по основным антропо-социальным показателям. Превалирующий темперамент – холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) или меланхолический (М), определяли с использованием психологического теста Дж. Айзенка в модификации А. Белова [15] путем 3-кратного тестирования до лечения (0) и через 3, 6, 9 и 12 мес. АГТ. Наличие и степень тяжести депрессии определяли по методике Э.Р. Ахметжанова [2]. Величину реактивной и личностной тревожности определяли по методике, изложенной в [18]. К низкотревожным (НТ) относились лица, набравшие $32,0 \pm 0,6$, а к высокотревожным (ВТ) – от $42,8 \pm 0,4$ балла и выше. Содержание ОХ в сыворотке крови определяли ферментными методами с применением фирменных наборов «CentrifChem-600», а содержание холестерина и ЛПВП определяли после предварительного осаждения суммарной фракции липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, а также триглицеридов (Тг) на автоанализаторе «Technicon-AAII» [6].

Гамма (γ)-фон (мкР/ч) среды измеряли на рабочих местах обследуемых лиц (дозиметр «Мастер») с 8.00 до 10.00 ежедневно (до 20 измерений) и сравнивали с данными отдела ионосферно-магнитного прогнозирования Западно-Сибирского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (г. Новосибирск). Вариации значений мощности γ -фона с 1998 по 2017 г. не вышли за пределы нормальных региональных значений.

В работе использовался метод наложенных эпох [9], который учитывает дни до магнитной бури (-), в период (0) и после начала МБ (+): -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 -0 -+1 +2 +3 +4 +5 +6- +7 соответственно. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики ($M \pm m$) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 11.0» и параметрического t -критерия Стьюдента, а также вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$. Иссле-

дование выполнено с соблюдением положений Хельсинской Декларации по обследованию и лечению людей и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета от 20.11.2009 г., протокол № 18.

Особенности антигипертензивной терапии. По методике определения степени тяжести депрессии [2] лёгкая степень отмечена только у высокотревожных флегматиков (ВТ/Ф) и меланхоликов (ВТ/М). По заключению психоневрологов, в стационарном лечении они не нуждались. Высокотревожные холерики (ВТ/Х) и сангвиники (ВТ/С) получали анксиолитик - в 96% случаев сибазон по 2,5 мг утром и на ночь, а ВТ/Ф и ВТ/М - антидепрессант – в 96% коаксил по 12,5 мг утром и на ночь (в 4% золофт, по 25 мг /сут), кроме НТ-лиц [1, 5, 7]. Исследования, проведенные нами с использованием критериев, указанных в [3], показали преимущественное превалирование симпатического отдела (SNS) вегетативной нервной системы (ВНС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС, по кортизолу) у Х и С, по сравнению с Ф и М, и парасимпатического (PSNS) отдела ВНС с преимущественной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС, по альдостерону) у Ф и М, по сравнению с Х и С. Исходя из указанных выше различий, АГТ включала препараты, утвержденные приказом №254 Минздрава России от 22.11.2004 для лечения АГ [12]: бета-адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы АПФ (иАПФ), диуретики (гипотиазид), кардиомагнил. Из β -АБ пациенты в 96% получали метопролол по 200 мг/сут (в 4% случаев его аналоги) (НТ/Х и НТ/С по 100 мг/сут.) и гидрохлоротиазид: ВТ/Х и ВТ/С по 25 мг/сут, а НТ по 12,5 мг/сут. Из иАПФ пациенты в 96% случаев принимали эналаприл по 20 мг/сут (в 4% случаев его аналоги) + верошпирон по 100-200мг/сут (в 75% случаев), реже (в 25% случаев) гидрохлоротиазид по 25 мг/сут, поскольку содержание калия в крови у них было более низким, чем у Х и С [7, 12]. НТ/Ф и НТ/М назначались эналаприл по 10 мг/сут + гидрохлоротиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все пациенты получали

Таблица 1

Динамика γ -фона (мкР/ч) среды и содержания холестерина (ммоль/л) в сыворотке крови у ВТ лиц на фоне ЭАГТ (Э) и ЦАГТ (Ц) в дни магнитных бурь за период исследования с 1998 по 2017 г.

Дни	-7 -	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	Всего
γ -фон	8,51-8,50±0,01	8,46±0,01	8,46±0,01	8,58±0,01	8,41±0,01	8,45±0,01	8,70±0,01	8,78±0,01	8,80±0,01	8,65±0,01	8,70±0,01	8,59±0,01	8,47±0,01	8,62±0,01	8,49±0,01	8,58±0,007
Холерики	5,60-5,64±0,04 44-45	5,66±0,04 44	5,66±0,04 44	5,60±0,04 43	5,70±0,04 48	5,70±0,04 43	6,40±0,04 49	6,80±0,04 48	6,60±0,04 46	6,67±0,04 47	5,33±0,04 44	5,31±0,04 43	5,60±0,03 44	5,21±0,04 43	5,70±0,04 45	5,83±0,01 676
Ц	5,00-5,02±0,04 44 - 43	5,04±0,05 44	5,04±0,05 44	5,20±0,05 46	5,10±0,04 44	5,00±0,03 45	5,60±0,03 44	5,80±0,04 46	5,90±0,05 44	5,06±0,04 44	4,55±0,04 48	4,50±0,04 43	5,11±0,03 46	4,37±0,04 43	5,12±0,04 44	5,09±0,02 668
Зд	4,99-5,00±0,05 45 - 44	5,01±0,04 45	5,01±0,04 45	4,70±0,05 44	5,10±0,04 46	5,00±0,04 44	5,70±0,03 46	5,80±0,03 44	5,85±0,04 45	5,50±0,03 44	4,62±0,04 46	4,57±0,04 44	5,40±0,04 44	4,40±0,04 46	5,20±0,04 46	5,12±0,02 673
Э	6,20-6,22±0,04 46 - 46	6,24±0,03 44	6,24±0,03 44	6,20±0,04 47	6,30±0,03 44	6,20±0,04 43	6,10±0,04 48	7,90±0,04 49	8,00±0,03 44	8,10±0,04 43	6,87±0,03 45	6,36±0,03 43	6,40±0,04 46	6,01±0,04 47	6,30±0,03 47	6,63±0,01 682
Ц	5,70-5,72±0,03 44 - 46	5,74±0,03 47	5,74±0,03 47	5,60±0,04 43	5,80±0,04 44	5,60±0,03 43	5,80±0,03 47	6,30±0,04 48	6,50±0,03 50	6,60±0,04 47	5,36±0,04 44	5,70±0,04 48	5,80±0,03 48	5,41±0,04 45	5,60±0,04 46	5,78±0,02 690
Зд	5,55-5,56±0,03 48 - 45	5,78±0,04 44	5,78±0,04 44	5,40±0,04 48	5,70±0,05 44	5,40±0,04 44	5,60±0,04 45	6,20±0,04 48	6,30±0,06 46	6,45±0,06 44	5,21±0,04 46	7,09±0,04 48	5,70±0,05 46	5,22±0,05 46	5,70±0,04 49	5,70±0,01 691
Э	6,78-6,70±0,04 44 - 46	6,57±0,03 45	6,57±0,03 45	6,80±0,03 47	6,60±0,04 48	6,57±0,04 48	6,79±0,04 49	6,77±0,04 52	9,00±0,05 54	7,79±0,04 47	8,46±0,05 46	6,30±0,05 49	6,41±0,06 48	7,00±0,05 44	6,40±0,03 48	7,05±0,02 715
Ц	5,90-6,00±0,04 44 - 43	6,03±0,03 44	6,03±0,03 44	6,10±0,04 46	6,20±0,05 44	6,00±0,05 46	5,90±0,04 46	6,20±0,06 48	6,70±0,06 47	6,80±0,06 49	6,60±0,07 44	6,20±0,07 43	6,40±0,06 44	6,20±0,04 43	6,10±0,04 48	6,23±0,02 679
Зд	5,87-5,99±0,04 49 - 49	5,89±0,06 44	5,89±0,06 44	6,10±0,06 46	6,00±0,06 44	5,90±0,06 44	5,70±0,04 45	6,00±0,05 49	6,50±0,05 55	6,80±0,05 49	6,60±0,06 46	6,60±0,06 44	6,00±0,06 49	5,80±0,04 48	5,80±0,04 48	6,18±0,02 708
Э	6,80-6,78±0,04 44 - 45	6,77±0,03 44	6,77±0,03 44	6,83±0,04 43	6,69±0,04 44	6,71±0,04 43	6,82±0,03 44	7,00±0,05 47	8,76±0,04 44	7,84±0,05 43	8,21±0,04 44	8,21±0,04 43	6,74±0,05 44	7,80±0,04 43	6,69±0,04 46	7,18±0,02 661
Ц	6,20-6,30±0,04 44 - 47	6,15±0,03 47	6,15±0,03 47	6,30±0,04 48	6,00±0,05 45	6,30±0,05 48	6,30±0,04 45	6,25±0,06 48	6,70±0,06 45	6,60±0,05 46	6,00±0,05 44	6,00±0,05 43	6,13±0,05 44	6,46±0,04 46	6,10±0,04 44	6,25±0,02 684
Зд	6,10-6,12±0,03 46 - 45	6,14±0,04 46	6,14±0,04 46	6,01±0,06 46	6,10±0,07 44	6,20±0,06 44	6,10±0,03 45	6,20±0,05 48	6,60±0,05 49	6,70±0,04 44	6,70±0,03 46	6,70±0,03 47	6,30±0,04 46	6,06±0,04 46	6,20±0,04 44	6,27±0,02 686

Примечание. В табл. 1-2 Зд – здоровые, в знаменателе указано число обследованных.

панангин по 2 табл./сут и кардиомагнит по 1 табл./сут. Поскольку пациенты Х и С отличались от Ф и М пациентов превалированием симпатического отдела ВНС, а также преимущественной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС по кортизолу), то им назначали в 96% случаев β -АБ + гипотиазид. Пациенты Ф и М отличались от Х и С превалированием преимущественно парасимпатического отдела ВНС и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС по альдостерону). В этой связи последним назначали в 96% случаев иАПФ+верошпирон. Все остальные варианты лечения названы эмпирическими.

Результаты и обсуждение. Данные, полученные за период исследования, показали достоверное повышение содержания в крови ОХ и снижение содержания ЛПВП у здоровых и больных в темпераментальном ряду ВТ(НТ) Х–С–Ф–М (табл. 1-2). У ВТ лиц содержание ОХ было достоверно выше, а ЛПВП ниже, чем у НТ лиц соответствующего темперамента. У ВТ(НТ) здоровых содержание ОХ было ниже, а ЛПВП выше, чем у ВТ(НТ) лиц соответствующего темперамента. Таким образом, у ВТ(НТ) меланхоликов содержание ОХ было самое высокое, а у ВТ(НТ) холериков самое низкое. Напротив, содержание ЛПВП у ВТ(НТ) меланхоликов было самое низкое, а у ВТ(НТ) холериков самое высокое из всех исследованных лиц. Полученные различия можно связать с превалированием активности SNS-отдела ВНС и ГГНС (по кортизолу) у ВТ(НТ) холериков и сангвиников, по сравнению с ВТ(НТ) флегматиками и меланхоликами. У последних, в отличие от Х и С, превалировала активность РААС (по альдостерону) и PSNS-отдела ВНС (по индексу Кердэ и исходному вегетативному тону).

Исследование показало достоверное повышение γ -фона внешней среды (в границах региональной нормы) за сутки (-1) до начала МБ, а возвращение к исходным значениям отмечено на +4-е сутки от начала магнитной бури (табл. 1-2). Наиболее вероятно, что данный феномен обусловлен повышением концентрации радиоактивного газа радона, о чём указано в работах [4, 19]. Исследование показало достоверно более высокое содержание ОХ у Х и С пациентов, принимавших вариант ЭАГТ, по сравнению с такими же Х и С, принимавших вариант ЦАГТ, причём по всем дням метода наложенных эпох (табл. 1).

Динамика γ -фона (мкР/ч) среды и содержания ЛПВП (ммоль/л) в сыворотке крови у ВТ-лиц на фоне ЭАГТ (Э) и ЦАГТ (Ц) в дни магнитных бурь за период исследования с 1998 по 2017 г.

Дни	-7 -	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	Всего
γ -фон	8,51-8,50±0,01	8,46±0,01	8,46±0,01	8,58±0,01	8,41±0,01	8,45±0,01	8,70±0,01	8,78±0,01	8,80±0,01	8,65±0,01	8,70±0,01	8,59±0,01	8,47±0,01	8,62±0,01	8,49±0,01	8,58±0,007
Холестерин	Э	1,54-1,58±0,03 44 - 45	1,54±0,03 44	1,60±0,03 43	1,52±0,03 48	1,54±0,03 43	1,53±0,02 49	1,60±0,02 48	1,59±0,02 46	1,50±0,02 47	1,58±0,03 44	1,66±0,04 43	1,58±0,03 44	1,53±0,03 43	1,60±0,04 45	1,57±0,001 676
	Ц	1,76-1,78±0,03 44 - 43	1,80±0,03 44	1,72±0,04 46	1,81±0,03 44	1,82±0,03 45	1,89±0,02 44	1,86±0,02 46	1,89±0,02 44	1,88±0,03 44	1,75±0,06 48	1,80±0,03 43	1,81±0,03 46	1,73±0,03 43	1,83±0,02 44	1,81±0,003 668
	Зд	1,78-1,74±0,04 45 - 44	1,79±0,04 45	1,68±0,04 44	1,80±0,03 46	1,81±0,03 44	1,88±0,02 46	1,89±0,02 44	1,87±0,02 45	1,90±0,02 44	1,74±0,03 46	1,78±0,03 44	1,83±0,04 44	1,73±0,04 46	1,88±0,03 46	1,81±0,003 673
Сангвиники	Э	1,47-1,49±0,04 46 - 46	1,50±0,04 44	1,47±0,04 47	1,49±0,04 44	1,48±0,05 43	1,50±0,05 48	1,49±0,03 49	1,50±0,04 44	1,49±0,04 43	1,50±0,04 45	1,51±0,03 43	1,50±0,03 46	1,48±0,03 47	1,47±0,03 47	1,49±0,003 682
	Ц	1,52-1,50±0,04 44 - 46	1,58±0,04 47	1,56±0,03 43	1,57±0,03 44	1,52±0,04 43	1,54±0,03 45	1,65±0,03 48	1,67±0,04 44	1,65±0,03 46	1,58±0,03 44	1,49±0,04 46	1,59±0,03 48	1,48±0,03 45	1,58±0,03 46	1,57±0,003 690
	Зд	1,54-1,53±0,03 48 - 45	1,55±0,04 44	1,58±0,04 48	1,57±0,03 44	1,57±0,03 44	1,50±0,04 45	1,63±0,02 48	1,68±0,02 46	1,62±0,02 44	1,60±0,04 46	1,55±0,03 48	1,58±0,03 46	1,50±0,03 46	1,58±0,03 49	1,57±0,002 691
Флегматики	Э	1,06-1,09±0,03 44 - 46	1,17±0,03 45	1,07±0,03 47	1,15±0,04 48	1,17±0,03 48	1,08±0,04 49	1,07±0,03 52	0,80±0,03 54	0,76±0,02 47	0,78±0,02 46	0,86±0,02 49	0,90±0,03 48	1,06±0,04 44	1,16±0,04 48	1,01±0,005 715
	Ц	1,33-1,30±0,04 44 - 43	1,27±0,03 44	1,32±0,04 46	1,32±0,04 44	1,34±0,03 46	1,33±0,03 46	1,30±0,03 48	1,27±0,03 47	1,26±0,03 49	1,27±0,04 44	1,30±0,04 43	1,42±0,03 44	1,49±0,04 43	1,32±0,03 48	1,25±0,004 679
	Зд	1,30-1,34±0,03 49 - 49	1,33±0,03 44	1,39±0,03 46	1,37±0,03 44	1,39±0,03 44	1,35±0,04 45	1,33±0,04 49	1,29±0,03 55	1,27±0,02 49	1,29±0,03 46	1,31±0,03 44	1,29±0,02 49	1,42±0,04 48	1,31±0,03 48	1,27±0,004 708
Меланхолики	Э	0,90-0,92±0,03 44 - 45	0,94±0,03 44	0,92±0,03 43	0,91±0,02 44	0,92±0,03 43	0,87±0,03 44	0,86±0,02 47	0,65±0,02 44	0,63±0,02 43	0,63±0,02 44	0,84±0,04 43	0,84±0,03 44	0,73±0,04 43	0,90±0,04 46	0,82±0,003 661
	Ц	1,23-1,20±0,03 44 - 47	1,21±0,03 47	1,20±0,04 48	1,24±0,03 45	1,17±0,03 48	1,24±0,02 45	1,22±0,02 48	1,17±0,03 45	1,20±0,03 46	1,22±0,02 44	1,18±0,02 43	1,24±0,03 44	1,20±0,04 46	1,23±0,03 44	1,21±0,005 684
	Зд	1,18-1,20±0,02 46 - 45	1,18±0,02 46	1,20±0,03 46	1,20±0,03 44	1,21±0,06 44	1,20±0,03 45	1,17±0,03 48	1,18±0,02 49	1,18±0,02 44	1,20±0,02 46	1,21±0,02 47	1,26±0,04 46	1,29±0,04 46	1,20±0,04 44	1,20±0,004 686

В период МБ у здоровых лиц и у пациентов (на фоне проведения обоих вариантов АГТ) установлено повышение содержания ОХ в крови (табл. 1). В группах Х достоверное повышение содержания ОХ отмечено за сутки до начала МБ, в группах С – в первый день, а в группах Ф и М (здоровых и пациентов) повышение содержания ОХ отмечено на второй день МБ. Однако возвращение значений показателя к исходным (до МБ) на фоне ЭАГТ в группе Х отмечено на +3, в группе С на +4, а в группах Ф и М – на +5 сутки от начала МБ (табл. 1). На фоне ЦАГТ возвращение к исходным значениям отмечено на сутки раньше и в те же дни, что и у здоровых лиц соответствующего темперамента, а именно: Х–С–Ф–М: +1 - +2 - +3 - +4 соответственно.

В настоящем исследовании вариации γ -фона не вышли за лимит нормальных значений. Однако воздействие γ -фона в условиях возмущенного магнитного поля Земли, вероятно, не могло не оказать влияние на сдвиг гомеостаза в сторону ацидоза среды вследствие образования активных форм кислорода [19]. В этой связи проведение корреляционного анализа вполне обоснованно. Данные корреляционного анализа, проведенного между значениями γ -фона и содержанием ОХ у пациентов по дням метода наложенных эпох показали наличие достоверной прямой и высокой (на фоне ЭАГТ) а также средней (на фоне ЦАГТ) степени значимости взаимосвязи. Степень значимости на фоне ЦАГТ совпала с таковой у здоровых лиц соответствующего темперамента (табл. 2). В отличие от ЭАГТ равенство по содержанию, срокам возвращения к исходным значениям, а также по степени корреляционной взаимосвязи на фоне ЦАГТ с таковыми у здоровых лиц соответствующего темперамента указывает на более высокую эффективность варианта ЦАГТ.

В отличие от динамики изменений содержания ОХ в период МБ в группах пациентов Х и С, принимавших вариант ЭАГТ, существенного изменения содержания ЛПВП в крови не найдено,

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между значениями γ -фона, содержанием холестерина сыворотки крови и ЛПВП в крови до, в период и после магнитных бурь у высоко- и низкотрещовых больных АГ-II с различным темпераментом на фоне эмпирической (э) и целенаправленной (ц) АГТ за период исследования 1998 – 2017 гг.

	Холестерин, ммоль/л				ЛПВП, ммоль/л			
	Высокотрещовые		Низкотрещовые		Высокотрещовые		Низкотрещовые	
	больные	здоровые	больные	здоровые	больные	здоровые	больные	здоровые
Хэ	+0,588± 0,02	+0,396± 0,01	+0,451± 0,01	+0,255± 0,01	+0,203± 0,02	+0,483± 0,02	+0,476± 0,02	+0,543± 0,02
Хц	+0,403± 0,01		+0,231± 0,01		+0,486± 0,02		+0,558± 0,02	
Сэ	+0,682± 0,01	+0,386± 0,01	+0,458± 0,01	+0,258± 0,01	+0,261± 0,02	+0,449± 0,03	+0,478± 0,03	+0,569± 0,03
Сц	+0,439± 0,03		+0,266± 0,01		+0,470± 0,02		+0,572± 0,03	
Фэ	+0,693± 0,01	+0,451± 0,02	+0,476± 0,01	+0,267± 0,01	-0,562± 0,03	-0,248± 0,03	-0,438± 0,02	-0,235± 0,01
Фц	+0,479± 0,03		+0,260± 0,01		-0,229± 0,03		-0,246± 0,02	
Мэ	+0,709± 0,01	+0,459± 0,01	+0,481± 0,01	+0,277± 0,01	-0,658± 0,03	-0,222± 0,02	-0,349± 0,02	-0,252± 0,02
Мц	+0,476± 0,02		+0,273± 0,01		-0,214± 0,03		-0,228± 0,02	

а на фоне ЦАГТ установлено достоверное повышение содержания ЛПВП. В группах Ф и М, принимавших вариант ЭАГТ в указанный период, нами установлено снижение содержания ЛПВП в крови, а в группах Ф и М, принимавших вариант ЦАГТ, оно достоверно не изменялось (табл. 1).

Корреляционный анализ, проведенный между динамикой γ -фона в период МБ и содержанием ЛПВП в крови, показал наличие достоверной и слабой степени связи в группах Х и С, принимавших вариант ЭАГТ. Напротив, в группах Х и С, принимавших ЦАГТ, получена достоверная прямая высокая степени значимости корреляционная взаимосвязь, что свидетельствовало о повышении содержания ЛПВП в крови. Такая же взаимосвязь получена в группах Х и С здоровых лиц (табл. 2). В группах Ф и М, принимавших ЭАГТ, корреляционная связь между изучаемыми показателями была достоверной обратной и высокой степени значимости, что свидетельствовало о снижении содержания ЛПВП в крови. Напротив, на фоне ЦАГТ в таких же группах взаимосвязь была той же направленности, но очень слабая (табл. 3). Как и указано выше, изучая варианты АГТ, авторы убедились, что ЦАГТ в отличие от ЭАГТ существенно приближает значения показателя и степень выраженности реакции организма в период МБ (по данным корреляционного анализа) к таковым у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента.

Таким образом, повышение мощности γ -фона среды за сутки до- и в период МБ в условиях возмущенного магнитного поля Земли сочеталось с повышением содержания в крови ОХ. Повышение содержания ОХ и снижение ЛПВП при одновременном повы-

шении внутрисосудистого гемолиза эритроцитов (экстраполируем – и других клеток организма) у ВТ (НТ) здоровых лиц в период МБ отмечено нами в раннем исследовании [8]. Известно, что холестерин используется как компонент для построения и восстановления клеточных мембран, а ЛПВП предупреждают (экстрагируют) избыточное накопление холестерина в клетках. Отсюда можно сделать предположение, что ввиду повреждения и (или) разрушения мембран клеток в период МБ повышение содержания ОХ в крови является следствием реакций организма, направленных на повышение резистентности клеточных мембран на повреждающее воздействие, и ОХ здесь – исходный структурный материал. Но у симпатотоников Х и С на фоне ЭАГТ содержание ЛПВП не изменялось, а на фоне ЦАГТ, как и у здоровых лиц, повышалось. Возможно, это особенность реакции организма симпатотоника, направленной на удаление избытка ОХ из крови, что на фоне ЦАГТ можно расценить как проявление «антиатерогенной» реакции. И действительно, группы пациентов Ф и М с АГ, особенно ВТ, являются группами риска развития атеросклероза и осложнений [7, 8]. У них на фоне проведения ЭАГТ содержание ЛПВП снижалось, что указало на изменение интенсивности липолипидных процессов. И только на фоне ЦАГТ содержание ЛПВП практически не изменялось, как и у здоровых Ф и М лиц, что свидетельствует в пользу эффективности ЦАГТ.

Выводы. 1. В период МБ с повышением мощности γ -фона (в границах региональной нормы) содержание общего холестерина в крови повышалось, а ЛПВП снижалось в последовательном темпераментальном ряду от холери-

ков к меланхоликам: ВТ(НТ) Х–С–Ф–М. 2. У здоровых лиц и больных АГ на фоне обоих вариантов АГТ содержание в крови общего холестерина повышалось: за сутки до МБ у холериков, в 1-й день МБ у сангвиников и на 2-й день от начала МБ у флегматиков и меланхоликов. 3. Особенности реакции организма в том, что в период МБ содержание ЛПВП у Х и С пациентов на фоне ЭАГТ не изменялось, а у Ф и М снижалось, в то время как на фоне ЦАГТ у Х и С оно повышалось, а в группах Ф и М не изменялось, как и у здоровых лиц соответствующего темперамента. 4. На фоне проведения ЦАГТ срок возвращения содержания изученных показателей к исходным значениям, а также их уровень в крови и степень выраженности реакции (по данным корреляционного анализа) были такими же, как у здоровых лиц соответствующего темперамента, что указывает на большую эффективность целенаправленного на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов варианта антигипертензивной терапии по сравнению с ЭАГТ.

Литература

1. Антидепрессанты коаксил и золофт в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра / В.Н. Краснов, Ю.А. Васюк, Е.А. Нестерова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 15 – 18.
2. Antidepressants coxal and zolof in treatment of patients with arterial hypertension with disorders of the affective spectrum / V.N. Krasnov, Yu.A. Vasyuk, E.A. Nesterova [et al.] // Russian medical journal. – 2004. – № 1. – P. 15 – 18.
3. Ахметжанов Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты / Э.Р. Ахметжанов. – М.: Лист, 1996. – 320 с.
4. Akhmetzhanov Je.R. Depression Scale. Psy-

chological tests / Je.R. Akhmetzhanov. – M.: List, 1996. – 320 p.

3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. – М.: Медицинское информ. агентство, 2000. – 752 с.

Vejn A.M. Autonomic disorders: clinical, treatment, diagnosis / A.M. Vejn. – M.: Medicinskoie informacionnoe agentstvo, 2000. – 752 p.

4. Гурфинкель Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю.И. Гурфинкель. – М.: ИИКЦ «Эльф-3», 2004. – 170 с.

Gurfinkel Yu.I. Ischemic heart disease and solar activity / Yu. I. Gurfinkel. – M.: IICC "Elf-3", 2004. – 170 p.

5. Гогин Е.Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация и критерии / Е.Е. Гогин // Терапевт. архив. – 2010. – № 12. – С. 5 – 10.

Gogin E.E. Choice of tactics of treatment of patients with essential hypertension: its individualization and criteria / E.E. Gogin // Therapeutic archive. – 2010. – № 12. – P. 5 – 10.

6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 800 с.

Kishkun A.A. Manual of laboratory methods for diagnosis / A.A. Kishkun. – M.: GEOTAR, 2007. – 800 p.

7. Корреляционная взаимосвязь между гамма-фоном среды и показателями липидного обмена у лиц с различным психосоматическим статусом / Г.А. Усенко, С.М. Бекмурзов, Д.В. Васендин [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 31 – 40. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-31-40

Correlation relationship between the gamma-background of the environment and indicators of lipid exchange in persons with various psychosomatic status / G.A. Usenko, S.M. Bekmurzov, D.V. Vasendin [et al.] // Research Result. Medicine and Pharmacy. 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 31 – 40. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-31-40

8. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин [и др.] // Вестник СПбУ. Медицина. – 2014. – № 1. – С. 133 – 141.

Lipids of blood, obesity and level of complications hypertension disease independent of psychosomatic status and treatment / G.A. Usenko, A.G. Usenko, D.V. Vasendin [et al.] // Vestnik of

Saint Petersburg University. Medicine. – 2014. – № 1. – P. 133 – 141.

9. Мустель Э.Р. Метод наложенных эпох / Э.Р. Мустель // Бюл. науч. информ. Астрономического Совета АН СССР. – 1968. – С. 98.

Mustel Je.R. The method of superimposed epochs / Ye.R. Mustel // Bulletin of scientific information of the Astronomical Council of the USSR. – 1968. – P. 98.

10. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001 – 2006 гг. и пути по ее снижению / Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67 – 73.

Oschepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001 – 2006 and ways for its reduction / E. V. Oschepkova // Cardiology. – 2009. – № 2. – P. 67 – 73.

11. Потребление и использование кислорода в дни магнитных бурь организмом больных ишемической болезнью сердца с различным психосоматическим статусом / Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, С.М. Бекмурзов [и др.] // Профилактич. и клинич. медицина. – 2018. – № 4 (69). – С. 64 – 70.

Body oxygen consumption during magnetic storms in patients with ischemic heart disease with various psychosomatic status / G.A. Usenko, D.V. Vasendin, S.M. Bekmurzov [et al.] // Preventive and Clinical Medicine. – 2018. – № 4 (69). – P. 64 – 70.

12. Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертензией». – М., 2004. – 14 с.

Order №254 of the Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 22.11.2004 «On approval of the standard of care for patients with arterial hypertension». – M., 2004. – 37 p.

13. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр). – М., 2004. – 37 с.

Prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations (second revision). – M., 2004. – 37 p.

14. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – Прил. 2. – С. 5 – 16.

Prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations (third

revision) // Cardiovascular therapy and prevention. – 2008. – № 7. – Suppl. 2. – P. 5 – 16.

15. Столяренко Л.Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии / Л.Д. Столяренко. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 736 с.

Stolyarenko L.D. Eysenck on the definition of temperament. Fundamentals of psychology / L.D. Stolyarenko. – Rostov-on-Don: Phoenix, 1997. – 736 p.

16. Усенко Г.А. Особенности содержания магния в организме больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматического статуса пациента и варианта антигипертензивной терапии / Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, А.Г. Усенко // Вестник Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 74 – 81.

Usenko G.A. The content of magnesium in patients with arterial hypertension depending on the psychosomatic status of the patient and alternative antihypertensive therapy / G.A. Usenko, D.V. Vasendin, A.G. Usenko // Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 74 – 81.

17. Усенко Г.А. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин // Российский физиологич. журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 1. – С. 123 – 133.

Usenko G.A. Features of oxygen utilization by the body of patients with arterial hypertension in the days of magnetic storms depending on the psychosomatic status and treatment options // Russian Journal of Physiology (formerly I.M. Sechenov Physiological Journal). – 2015. – Vol. 101, № 1. – P. 123 – 133.

18. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте / Ю.Л. Ханин // Вопросы психологии. – 1978. – № 6. – С. 94 – 106.

Hanin Yu.L. Study of anxiety in sport / Yu.L. Hanin // Questions of psychology. – 1978. – № 6. – P. 94 – 106.

19. Шемьи-Заде А.Э. Биотропность геомагнитных возмущений как следствие вызываемого ими повышения удельной радиоактивности воздуха / А.Э. Шемьи-Заде // Биофизика. – 1978. – №23. – С. 955 – 958.

Shemi-Zade A.Je. Biotropy of geomagnetic disturbances as a consequence of the increase of specific radioactivity of air caused by them / A.Je. Shemi-Zade // Biophysics. – 1978. – №23. – P. 955 – 958.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.14

УДК 613.84(571.56)

Г.Е. Миронова, Л.Д. Олесова, Е.И. Семенова,
Е.Д. Охлопкова, Л.И. Константинова**ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ТАБАКОКУРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ
ЯКУТИИ**

В статье проанализированы показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в двух одинаковых по возрасту и полу этнически различных группах (якутов и русских) населения РС (Я). Показано, что у якутов, по сравнению с русскими, снижены некоторые резервные показатели респираторной системы. Результаты исследования ФВД у лиц, злоупотребляющих курением, свидетельствуют о значительной обструкции дыхательных путей под воздействием табачного дыма. Степень обструкции дыхательных путей у курильщиков возрастает прямо пропорционально стажу курения. На фоне курения нарастает гипоксия, нарушается оксигенация крови и транспорт кислорода к тканям. У лиц, злоупотребляющих курением, скорость перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты организма зависят от стажа курения.

Ключевые слова: табакокурение, хронические обструктивные болезни легких, функция внешнего дыхания, коэффициент использования кислорода, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза.

The article analyzes the respiratory function indicators in two ethnically different groups (Yakuts and Russians) of the Republic Sakha (Yakutia) of the same age and sex. It shows that in the Yakuts, compared to Russians, some reserve respiratory system indicators are reduced. The results of a study of respiratory function in smokers show a significant respiratory obstruction caused by tobacco smoke. The degree of respiratory obstruction in smokers increases in direct proportion to the length of time they smoke. Against the background of smoking increases hypoxia, blood oxygenation and oxygen transport to tissues. In smokers, the rate of lipid peroxidation and the condition of antioxidant protection of the body depend on the length of time they smoke.

Keywords: tobacco smoking, the chronic pulmonary obstructive diseases, the pulmonary function testing, malonic dialdehyde, superoxidedismutase, catalase.

Введение. Органы дыхания, являясь открытой системой, находятся на первой линии защиты организма от неблагоприятного влияния факторов внешней среды. Курение как агрессивный фактор риска способствует развитию бронхолегочных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Табачный дым относится к наиболее агрессивным, так называемым «про-оксидантным поллютантам». В нем содержится ряд химически активных компонентов: никотин, формальдегид, бензопирены, оксид азота, кадмий, уретан, хлорид винила и др., которые оказывают прямое действие не только на поверхностный слой бронхоальвеолярного секрета и эпителиальные клетки легкого, но и на внутреннюю среду организма, вызывая усиление свободнорадикального окисления [11,15,17,25].

Известно, что смертность от рака

легкого среди курильщиков в 20 раз выше, чем среди некурящих. Курильщики в 13 раз чаще страдают стенокардией и в 10 раз чаще язвой желудка, чем некурящие. Альвеолярные макрофаги курящего человека депонируют нерастворимые частицы табачного дыма и имеют характерные морфологические изменения, что позволяет отнести их в разряд биологических маркеров табакокурения. Другим маркером является повышенное содержание никотина в крови. Никотин относится к числу тромбогенных факторов, вызывая повреждение эндотелиальных клеток как крупных, так и мелких сосудов. Химическая реакция никотина и оксида азота приводит к образованию N-нитрозаминов, которые обладают выраженными канцерогенными свойствами. Уретан, бензопирены, хлорид винила также относятся к числу канцерогенов [23]. У курящего человека высок процент гемоглобина, связанного с СО. С образованием комплекса СО – гемоглобин нарушается основная функция гемоглобина: транспорт кислорода к тканям.

В условиях Севера наряду с курением существенную роль в воздействии на бронхолегочную систему играет холодный фактор. Вдыхание холодного воздуха часто вызывает ухудшение бронхиальной проходимости даже у

здоровых людей [3]. Данные о влиянии курения на бронхолегочную систему в условиях Крайнего Севера имеются лишь в единичных работах [8].

Цель исследования: оценка влияния табакокурения на функцию внешнего дыхания и биохимические показатели, характеризующие состояние антиоксидантной защиты у мужчин г. Якутска.

Материал и методы исследования. Нами обследовано 237 мужчин в возрасте от 24 до 50 лет. Контрольную группу составили 140 практически здоровых некурящих мужчин, средний возраст составил 45,28±2,32 лет (Ме-44). Среди них мужчин якутской национальности было 70, средний возраст 45,71 ±2,43 лет (Ме-45), русской национальности со сроками проживания на Севере не менее 5 лет, без наличия в анамнезе легочных заболеваний было также 70, средний возраст 44,86±2,21 лет (Ме-44). Мужчин, злоупотреблявших курением табака, с учетом стажа указанной вредной привычки, было 97, средний возраст 46,78±3,56 (Ме-46). Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) определяли методом спирометрии. Оценка результатов функции внешнего дыхания, пневмотахометрии и коэффициента использования кислорода (КИО₂) осуществлялась в соответствии с рекомендациями Россий-

МИРОНОВА Галина Егоровна – д.б.н., проф. СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru; ЯНЦ КМП: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с. –руковод. лаб., oles59@mail.ru, **СЕМЕНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., elena_ohlopko@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – м.н.с., konstanta.l@mail.ru.

ского респираторного общества [6,14]. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с использованием тиобарбитуровой кислоты [28]. Суммарную антиоксидантную активность плазмы крови определяли по методу Г.И.Клебанова [9]. Для оценки ферментативной системы антиоксидантной защиты организма использовались хемилюминесцентные методы определения активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [13]. Содержание мочевой кислоты, общего билирубина и холестерина в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas mira plus фирмы La Roche.

Полученные результаты обрабатывались с использованием компьютерной программы SPSS 8.0 для Windows 95. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным нами данным, фактическая жизненная емкость легких (ЖЕЛ) у мужчин русской национальности несколько превышала верхнюю границу нормы (85-90%) и была статистически значимо выше, чем у мужчин якутской национальности. Тест Тиффно (соотношение объема форсированного выдоха и жизненной емкости легких, т.е. ОВФ/ЖЕЛ) и максимальная вентиляция легких (МВЛ) у русских также были выше, а резерв дыхания ниже, чем у якутов ($p < 0,05$). При этом МВЛ у коренного населения Крайнего Севера соответствовала нижним границам Европейской нормы, а тест Тиффно даже несколько превышал общепринятые нормативы, свидетельствуя об отсутствии нарушения

бронхиальной проходимости или изменений эластичности легочной ткани (табл.1).

Анализ результатов исследования ФВД у двух основных этнических групп населения г.Якутска свидетельствует о наличии у них морфофункциональных различий в легочной ткани, связанных с поддержанием эффективного газообмена в условиях криолитозоны. Так, повышение МОД и резерва дыхания у якутов, по сравнению с русскими, связано с урежением частоты дыхательных движений. Данные пневмотахометрии также подтверждают этот факт. При таких показателях механики дыхания увеличивается остаточный объем легких и сокращается время соприкосновения холодного воздуха с респираторным трактом. Более высокие значения ЖЕЛ, МВЛ и теста Тиффно у мужчин русской национальности могут быть связаны с увеличением площади альвеолярной поверхности легких в процессе адаптации к условиям Крайнего Севера. В литературе имеются сведения о том, что при морфометрии площади альвеолярной поверхности легких у приезжих северян было выявлено ее достоверное увеличение по сравнению с жителями, проживающими в средней полосе России. Основной причиной увеличения поверхности альвеол под воздействием холодного климата является их гипертрофия и дополнительное раскрытие нефункционировавших ранее альвеол. По мнению ряда исследователей, морфофункциональные изменения, связанные с физиологическими защитными реакциями в ответ на действие низкой температуры вдыхаемого воздуха, развиваются по двум направлениям: первое – связано с компенсацией альвеолярной гипоксии и обеспечивается значительным увеличением

в респираторной выстилке количества альвеоцитов второго типа, продуцирующих сурфактант, который повышает воздушность легочной ткани; второе – связано с развитием гиперволемии в ответ на понижение парциального давления кислорода в альвеолах и обеспечивается увеличением диаметра капилляров, размера капиллярных петель и уменьшением толщины эндотелия [7,16].

Сравнительный анализ данных, представленных в табл. 1, свидетельствует, что у обследованных нами практически здоровых мужчин якутской национальности, несмотря на снижение ЖЕЛ, МВЛ и теста Тиффно (по сравнению с мужчинами русской национальности), констатирован более эффективный газообмен, так как коэффициент использования кислорода (KIO_2) у якутских мужчин был выше, чем у русских. В фундаментальных исследованиях А.П. Милованова (1981) показано, что для аборигенов Севера существенными приспособительными признаками аэрогематического барьера к воздействию низких температур являются увеличение рабочей зоны газообмена и структурные особенности сосудистой системы легких, в частности, расширение артерий малого круга кровообращения [7]. Полученные нами результаты не противоречат литературным данным [3,5,7,15,16].

Нами были проанализированы показатели ФВД у 97 мужчин, злоупотреблявших курением, с учетом стажа курения. Многие обследованные начинали курить с 16 лет (30%), а большинство с 18-19 лет (70%), поэтому у лиц в возрасте 50 лет стаж курения равнялся примерно 30 годам. Все обследованные считали себя практически здоровыми, хотя в утренние часы их беспокоил кашель с незначительным отхождением мокроты.

Согласно полученным данным, сгруппированным по стажу курения, показатели вентиляционной функции легких у курильщиков были значительно снижены (табл.2). Так, жизненная емкость легких у молодых курильщиков (стаж курения 5 лет) была статистически значимо ниже ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой здоровых некурящих лиц. С увеличением стажа курения (10 лет и более) ЖЕЛ еще более снижалась, при этом среднее значение этого показателя равнялось $84,4 \pm 6,2$ % ($p < 0,05$). Значения теста Тиффно, МВЛ и ОФВ1 также снижались с увеличением стажа курения. У мужчин со стажем курения более 10 лет ухудшились и показате-

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания у практически здоровых жителей г. Якутска в различных этнических группах

Показатель ФВД	Группа	
	якуты (n=70)	русские (n= 70)
МОД, %	$144,6 \pm 5,0$	$142,8 \pm 4,8$
ЖЕЛ, %	$90,8 \pm 1,6$	$96,31,4^*$
Тест Тиффно, %	$81,8 \pm 1,9$	$86,8 \pm 0,5^*$
МВЛ, %	$103,9 \pm 3,2$	$127,6 \pm 1,7^*$
Резерв дыхания, %	$91,6 \pm 0,6$	$87,6 \pm 1,0^*$
Пневмотахометрия, л/с		
Вдох	$4,31 \pm 0,10$	$3,38 \pm 0,04$
Выдох	$4,310,12 \pm 0,12$	$4,52 \pm 0,06$
KIO_2 , мл/л	$29,5 \pm 1,3$	$28,9 \pm 1,2$

* Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у мужчин в зависимости от стажа курения

Показатель	Здоровые n=90	Стаж курения		
		5 лет n= 30	более 5 лет n= 31	10 лет и более n= 36
ЖЕЛ, %	94,3 ± 1,3	86,1 ± 5,0*	88,4 ± 6,1	84,4 ± 6,2*
ОФВ ₁ , %	80,3 ± 3,4	71,4 ± 6,6	71,2 ± 6,6	63,8 ± 5,8*
Тест Тиффно, %	84,8 ± 0,5	74,8 ± 7,7	71,1 ± 4,8*	70,5 ± 3,4*
МВЛ, %	118,6 ± 1,7	87,3 ± 9,1*	84,6 ± 10,4*	87,6 ± 5,8*
Резерв дыхания, %	89,6 ± 0,9	79,0 ± 4,4	83,2 ± 3,9	80,8 ± 4,0*
Пневмотахометрия, л/с				
Вдох	3,8 ± 0,1	2,9 ± 0,5	3,3 ± 0,8	2,4 ± 0,5*
Выдох	4,3 ± 0,1	3,7 ± 0,7	4,0 ± 0,7	3,3 ± 0,8*
КИО ₂ , мл/л	29,1 ± 1,2	15,0 ± 4,0*	18,6 ± 2,4*	10,7 ± 2,1*

* p<0,05 по сравнению со здоровыми.

ли пневмотахометрии: на вдохе до 2,4±0,5 л/с по сравнению с контрольной группой – 3,8±0,1 л/с (P<0,001), на выдохе до 3,3±0,8 л/с при значении показателя в контрольной группе 4,3±0,1 л/с (P<0,001). Следует подчеркнуть, что в этой группе курильщиков все показатели, учитываемые нами, были достоверно снижены. Обследованных нами мужчин, злоупотребляющих курением, со стажем от 5 до 10 лет можно считать больными хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) I стадии (легкой степени тяжести), так как на этой стадии болезни согласно классификации, принятой Всероссийским обществом пульмонологов, ОФВ₁ варьирует от 70 до 80% от должных величин. У курильщиков со стажем курения более 10 лет имеются признаки ХОБ II стадии, так как основным симптомом ХОБ на этой стадии является снижение ОФВ₁ до 70% от должной величины. Таким образом, все лица, злоупотребляющие курением, нуждаются в самом пристальном внимании врача, прежде всего, для создания у них сильной мотивации к прекращению курения. Полученные нами результаты подтверждают литературные данные, что курение оказывает отрицательное воздействие на функцию внешнего дыхания, усугубляющееся с возрастом курильщика и количеством выкуриваемых сигарет [4,15]. Следует отметить, что обратная пропорциональная зависимость вентиляционной функции легких от стажа курения является наиболее вероятной причиной увеличения заболеваемости ХОБЛ с возрастом среди мужчин.

Показано, что при действии табачного дыма разрушаются альвеолярные макрофаги с высвобождением из них окислительных веществ и лизосо-

мальных ферментов, способствующих не только повреждению тканей легких, но и их инфицированию. Исследование бронхоальвеолярного лаважа у курильщиков показало 2-3-кратное увеличение нейтрофилов. При этом время прохождения их через капилляры увеличивалось в результате уменьшения способности к деформации под воздействием оксидантов табачного дыма. Большое количество полиморфноядерных нейтрофилов адгезировалось в местах повреждения легочных кровеносных сосудов. Нейтрофилез лаважной жидкости у курящих людей играет патогенетическую роль в развитии обструктивного бронхита и эмфиземы легких вследствие повышенного содержания нейтрофильной эластазы, протеолитическое действие которой ведет к развитию пневмофиброза и потере эластичности альвеолярных стенок. Причем тонкие эластические волокна межальвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках бронхов. В результате происходит сужение просвета респираторных путей, особенно резко выраженное в бронхиолах, лишенных хрящевого остова. Возникает обструктивный синдром, в основе которого лежит не спазм бронхиальной мускулатуры, а нарушение равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами. При этом, в отличие от бронхиальной астмы, нарушение проходимости респираторных путей носит не приступообразный характер, а нарастает постепенно.

У молодых курильщиков обнаружены плоскоклеточная метаплазия в эпителии дыхательных путей, хронические воспалительные инфильтраты и небольшие увеличения соединительной ткани в стенках дыхательных

путей. В старших возрастных группах, кроме того, была выявлена и атипичная плоскоклеточная метаплазия. Это неудивительно, поскольку табачный дым содержит вещества, повреждающие клеточные мембраны, что подтвердили эксперименты с культурой легочных фибробластов человека. При вдыхании табачного дыма наблюдается уменьшение синтеза поверхностно-активных фосфолипидов, необходимых для синтеза сурфактанта. При длительном воздействии химических компонентов табачного дыма эпителиальные клетки метаплазируются и могут стать предшественниками раковых клеток. Нарушение мукоцилиарного клиренса способствует колонизации бактериальной флоры. С присоединением респираторной инфекции патологический процесс дыхательных путей приводит к появлению типичных клинических признаков обструктивного бронхита. Резкое снижение КИО₂ под влиянием табачного дыма является следствием нарушения процессов газообмена, что неизбежно приводит к тканевой гипоксии и нарушению внутриклеточного обмена, и прежде всего метаболических процессов, связанных с реакциями окислительного фосфорилирования.

Таким образом, табакокурение представляет собой важный фактор риска развития хронических заболеваний дыхательных путей. Результаты исследования функции внешнего дыхания у лиц, злоупотребляющих курением, свидетельствуют о значительной обструкции у них дыхательных путей.

Табачный дым относится к наиболее агрессивным, так называемым «про-оксидантным поллютантам». В нем содержится ряд химически активных компонентов: никотин, формальдегид, бензопирены, оксид азота, кадмий, уретан, хлорид винила и др., которые оказывают прямое действие не только на поверхностный слой бронхоальвеолярного секрета и эпителиальные клетки легкого, но и на внутреннюю среду организма, вызывая усиление свободнорадикального окисления.

Согласно полученным нами данным у обследованных нами курящих мужчин снижение всех показателей ФВД сочеталось с интенсификацией свободнорадикальных реакций. На это указывает увеличение концентрации малонового диальдегида – маркера перекисного окисления липидов. У мужчин, злоупотребляющих курением, содержание МДА в крови было увеличено на 30% по сравнению со здоровыми некурящими лицами. Интен-

фикации ПОЛ может способствовать и наличие гипоксии, так как согласно полученным нами данным у курильщиков коэффициент использования кислорода был достоверно понижен по сравнению с некурящими (табл.3).

спортивной функцией крови, но и с антиоксидантной защитой организма. От снабжения тканей кислородом зависит тканевой метаболизм, в частности, интенсивность свободнорадикального окисления липидов. Полученные нами

Таблица 3

Влияние курения на показатели АОЗ

Показатель	Здоровые	Курящие (стаж курения больше 5 лет)
АОА, %	51,3 ± 0,7	55,6 ± 1,2
МДА, нмоль/мл	1,26 ± 0,06	1,76 ± 0,10*
СОД, мкг/г Нв	1,50 ± 0,03	1,96 ± 0,08*
Каталаза, мкг/г, Нв	7,36 ± 0,10	7,98 ± 0,36
Мочевая кислота, мкмоль/л	161,3 ± 7,5	226,5 ± 16,5*
Общий билирубин, мкмоль/л	5,74 ± 0,30	6,07 ± 0,48
Общий холестерин, мкмоль/мл	4,32 ± 0,05	4,42 ± 0,12

* P<0,05 по сравнению со здоровыми некурящими лицами.

Токсическое действие продуктов ПОЛ проявляется в инактивации антипротеаз. При этом окислительная инактивация α1-антитрипсина предшествует эластазозависимому повреждению тканей *in vivo*. Это было продемонстрировано исследованиями, показывающими, что предшествующая обработка малой неповреждающей дозой перекиси водорода значительно увеличивает чувствительность изолированных легких к повреждению, вызванному перфузией с нейтрофильной эластазой. Активация свободнорадикальных реакций сопровождается снижением активности β-адренэргических и повышением α-адренэргических и холинэргических рецепторов, что часто приводит к развитию бронхоспазма у курильщиков с большим стажем [20].

Интенсификация ПОЛ у курильщиков сопровождается компенсаторной активацией эндогенной антиоксидантной системы организма. Общая антиоксидантная активность плазмы крови так же, как активность антиоксидантных ферментов, у курильщиков была выше, чем у некурящих (табл.3). Уровень мочевой кислоты – низкомолекулярного эндогенного антиоксиданта, в крови курящих мужчин, был повышен статистически значимо. Ингибирующим эффектом на стадии разветвления цепей липоперекисления обладает и билирубин, концентрация которого также возрастала у лиц, злоупотреблявших курением.

Анализ полученных нами данных свидетельствует, что показатели ФВД сопряжены не только с процессами газообмена в легких и кислородотран-

с портной функцией крови, но и с антиоксидантной защитой организма. От снабжения тканей кислородом зависит тканевой метаболизм, в частности, интенсивность свободнорадикального окисления липидов. Полученные нами данные о снижении показателей функции внешнего дыхания при параллельном увеличении концентрации МДА в крови, увеличении активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах позволяют предположить, что у лиц, злоупотребляющих курением, формируется более высокий стационарный уровень ПОЛ, активирующий ферментативную систему антиоксидантной защиты и истощающий пул природных антиоксидантов. Результаты наших исследований согласуются с литературными данными. В работе Kalra J. с соавт. [21] показано спонтанное возрастание генерации перекиси водорода из моноцитов курильщиков *in vitro*. Альвеолярные макрофаги, полученные из лаважной жидкости здоровых курильщиков, высвобождали больше супероксид аниона, чем альвеолярные макрофаги, полученные из лаважной жидкости здоровых некурящих людей.

Заключение. Адаптация человека к условиям Севера вызывает морфофункциональные изменения легочной ткани, связанные с физиологическими защитными реакциями в ответ на действие низкой температуры вдыхаемого воздуха. Результаты наших исследований свидетельствуют, что в процессе длительной адаптации к холодному климату органы дыхания у двух основных этнических групп населения г. Якутска приобрели некоторые морфофункциональные различия, которые повлияли на показатели функции внешнего дыхания. Так, у практически здоровых мужчин якутской национальности отмечены статистически значимое понижение ЖЕЛ, теста Тиффно,

МВЛ, а также повышение резерва дыхания и коэффициента использования кислорода, по сравнению с таковыми у мужчин русской национальности. Особенности показателей ФВД у практически здоровых мужчин якутской национальности, вероятно, связаны с увеличением рабочей зоны газообмена и расширением артерий малого круга кровообращения.

Курение представляет собой важный фактор риска развития хронических заболеваний дыхательных путей. Результаты исследования функции внешнего дыхания у лиц, злоупотребляющих курением, свидетельствуют о значительной обструкции дыхательных путей у курящих. На фоне курения нарастает гипоксия, нарушается оксигенация крови и транспорт кислорода к тканям, о чем свидетельствует статистически достоверное уменьшение значения коэффициента использования кислорода у курящих, по сравнению с некурящими. Табачный дым относится к наиболее агрессивным «прооксидантным поллютантам». Полученные нами данные о снижении показателей функции внешнего дыхания при параллельном увеличении малонового диальдегида, увеличении содержания супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах позволяют предположить, что у лиц, злоупотребляющих курением, формируется более высокий стационарный уровень ПОЛ, что увеличивает опасность повреждения мембранных структур, развития воспалительного процесса в легочной ткани и формирования хронических обструктивных заболеваний легких. Степень обструкции дыхательных путей у курильщиков возрастает прямо пропорционально стажу курения. У обследованных нами мужчин со стажем табакокурения от 5 до 10 лет уже появляются признаки хронического обструктивного бронхита I стадии (ОФВ1 71,2±6,6%), а у курильщиков со стажем курения более 10 лет имеются признаки ХОБ II стадии (ОФВ1 63,8±5,8%). Таким образом, все лица, злоупотребляющие курением, нуждаются в самом пристальном внимании врача, прежде всего, для создания у них сильной мотивации к прекращению курения.

Литература

1. Бабанов С.А. Распространенность табакокурения среди городского населения Самары и факторы, ее определяющие / С.А. Бабанов // Терапевтический архив.-2008. - №1. - С. 69-73.

Babanov S.A. The prevalence of smoking among the urban population of Samara and

- the factors determining it / S.A. Babanov // *Therapeutic Archive*. - 2008. - №1. - P. 69-73.
2. Горбунов Н.В. Медико-социальные аспекты табакокурения среди студентов-медиков / Н.В. Горбунов, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // *Астраханский медицинский журнал*. - 2012. - Volume 7, № 3. - P. 126-129.
- Gorbunov N.V. Medical and social aspects of smoking among medical students / N.V. Gorbunov, O.S. Polunina, L.P. Voronina // *Astrakhan Medical Journal*. - 2012. - Volume 7, № 3. - P. 126-129.
3. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии / Л.Б. Ким. - Новосибирск: Наука, 2015. - 216 с.
- Kim L.B. Oxygen transport during human adaptation to the conditions of the Arctic and cardiorespiratory pathology / L.B. Kim - Novosibirsk, "Science", 2015. - 216p.
4. Курение, риск сердечно-сосудистой смерти в мужской когорте и социальный градиент / Е.В. Акимова, В.Ю. Смазнов, М.М. Каюмова, В.А. Кузнецов // *Профилактик. заболеваний и укрепление здоровья*. - 2007. - №3. - С. 23-27.
- Smoking, risk of cardiovascular death in the male cohort and social gradient / E.V. Akimova, V.Yu. Smaznov, M.M. Kayumova, V.A. Kuznetsov // *Disease Prevention and Health Promotion*. - 2007. - №3. - P. 23-27.
5. Масленикова Г.Я. Профилактика и снижение курения табака в практическом здравоохранении / Г.Я. Масленикова, Р.Г. Органов // *Профилактическая медицина*. - 2010. - Т. 13, № 6. - С. 11-20.
- Maslennikova G.Ya. Prevention and reduction of tobacco smoking in practical healthcare / G.Ya. Maslennikova, R.G. Organov // *Preventive medicine*. - 2010. - V. 13, № 6. - P. 11-20.
6. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии. - М., 2016. - 35 с.
- Guidelines for using the method of spirometry. - M., 2016. - 35 p.
7. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера / А.П. Милованов. - Новосибирск, 1981. - 172 с.
- Milovanov A.P. Adaptation of the pulmonary circulation of a person in the North / A.P. Milovanov. - Novosibirsk, 1981. - 172 p.
8. Миронова Г.Е. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии) / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. - Красноярск, 2003. - 169 с.
- Mironova G.E. Chronic obstructive bronchitis in the Far North (The value of antioxidant status and antioxidant therapy) / G.E. Mironova, E.P. Vasiliev, B.T. Velichkovsky - Krasnoyarsk. - 2003. - 169 p.
9. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин [и др.] // *Лабораторное дело*. - 1988. - №5. - С. 59-62.
- Assessment of antioxidant activity of blood plasma / G.I. Klebanov, I.V. Babenkova, Yu.O. Teselkin [et al.] // *Laboratory work*. - 1988. - №5. - P. 59-62.
10. Профилактика вредных привычек среди детей и подростков / А.А. Александров, Е.И. Иванова, В.Б. Розанов М.Б. Котова // *Профилактик. заболеваний и укрепление здоровья*. - 2008. - №2. - С. 31-35.
- Prevention of bad habits among children and adolescents / A.A. Alexandrov, E.I. Ivanova, V.B. Rozanov M.B. Kotova // *Disease Prevention and Health Promotion*. - 2008. - №2. - P. 31-35.
11. Сахарова Г.М. Противодействие табачной эпидемии – сохранение здоровья людей / Г.М. Сахарова, Н.С. Антонов // *Профилактическая медицина*. - 2010. - Т. 13, №6. - С. 3-7.
- Sakharova G.M. Countering the tobacco epidemic - maintaining people's health / G.M. Sakharova, N.S. Antonov // *Preventive medicine*. - 2010. - T. 13, №6. - P. 3-7.
12. Состояние иммунной защиты и бронхиальной проходимости при отказе от курения / Н.И. Голуб, Н.А. Дидковский, Т.К. Шмелева [и др.] / 3 Национальный конгресс по БОД. - СПб., 1992. - С. 664.
- The state of immune defense and bronchial patency when quitting smoking / N.I. Golub, N.A. Didkovsky, T.K. Shmeleva [et al.] / 3 National AML Congress. - St. Petersburg, 1992. - P. 664.
13. Хемолуминесцентные методы в профилактической и клинической медицине. Методические рекомендации / Б.Т. Величковский, Л.Г. Коркина, З.П. Черемисина, Т.Б. Суслова. - М., 1990.
- Chemoluminescent methods in preventive and clinical medicine. Methodical recommendations / B.T. Velichkovsky, L.G. Korkina, Z.P. Cheremisina, T.B. Suslova. - M., 1990.
14. Хронический обструктивный бронхит. Методические рекомендации Всероссийского общества пульмонологов для врачей. - М., 2003.
- Chronic obstructive bronchitis. Methodical recommendations of the All-Russian Society of Pulmonologists for doctors. - M., 2003.
15. Чучалин А.Г. Болезни легких курящего человека / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова // *Хронические обструктивные болезни легких*. - СПб., 1998. - С. 338-365.
- Chuchalin A.G. Diseases of the lungs of the smoking person / A.G. Chuchalin, G.M. Sakharova // *Chronic obstructive pulmonary disease*. - SPb. - 1998. - P. 338-365.
16. Шишкин Г.С. Функциональные состояния внешнего дыхания здорового человека / Г.С. Шишкин, Н.В. Устюжанинова. - Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. - 329 с.
- Shishkin G.S. Functional conditions of external respiration of a healthy person / G.S. Shishkin, N.V. Ustyuzhaninova. - Novosibirsk: Publishing House of the SB RAS, 2012. - 329 p.
17. Cigarette tar content and symptoms or chronic bronchitis: results of the Scottish Heart Health Study / C.A. Brown, I.K. Crombie, W.C. Smith [et. al.] // *J. -Epidemiol. -Community. -Health*. - 1991. - 45(4). - P. 287-290.
18. Buist A.S. Risk factors for COPD / A.S. Buist // *Eur. Respir. Rev.* - 1996. - V.6, N39. - P.253-258.
19. Combined effect of grain farming and smoking on lung function and the prevalence of chronic bronchitis / Y. Chen, S.L. Horne, H.H. McDuffie, J.A. Dosman // *Int. J. - Epidemiol.* - 1991. - Jun. - 20(2). - P.416-23.
20. Janus E.D. Smoking, lung function and α-antitrypsin deficiency / E.D. Janus, N.T. Phillips, R.W. Carrell // *Lancet*. - 1985. - Vol.1, №842. - P.152-194.
21. Kalra J. Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers / J. Kalra, A.K. Chaudhary, K. Prasad // *Int. J. Exp. Pathol.* - 1991. - Vol.72. - P.1-7.
22. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA study) / Ph. Leunberger, J. Schwartz, U. Ackermann-Leibrich [et al.] // *Am. J. Resp. Critic. Care Med.* - 1994. - Vol.150. - P.1221-1222.
23. Pryor W.A. Biological effects of cigarette smoke, wood smoke and the smoke from plastics: The use of electron spin resonance / W.A. Pryor // *Free radical Biol. and Med.* - 1992. - P.659-676.
24. Repine J. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / J. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997. - V.156. - P.341-357.
25. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation / A.Z. Reznick, C.E. Cross, M. Hu, Y.J. Suzuki [et al.] // *Biochem.J.* - 1992. - 286. - P.607-611.
26. Richards R. Cigarette smoke, metabolism and lung target cells. The international monitor / R. Richards - 1991. - V.2, №4. - P. 103-107.
27. Simecek C. Reflection of passive exposure to smoking in the home on the prevalence of chronic bronchitis in non-smokers / C. Simecek // *Czech Med.* - 1980. - 3(4). - P. 308-10.
28. Uchiyama M., Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Michara // *Anal. Biochem.* - 1978. - Vol.86, №1. - P. 271-278.

И.С. Пинелис, Ю.И. Пинелис, М.С. Малезжик, И.Д. Ушницкий

ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.15

УДК 616.31-0:612.66

Приведены результаты сравнительного исследования хронического генерализованного пародонтита (ХГП) средней степени тяжести у больных пожилого и старческого возраста. Развитие ХГП средней степени тяжести у людей пожилого и старческого возраста сопровождается активацией гуморального иммунитета с избыточным синтезом всех иммуноглобулинов в крови и слюне, установлена подавленность комплементарной активности, анализ показателей общего и местного иммунитета указывает на отличия между больными пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пародонтит, ротовая жидкость, пожилой и старческий возраст, иммунитет, гемостаз.

The results of comparative study of chronic generalized periodontitis (CGP) of average severity in elderly and senile patients are reported. The development of CGP of medium severity in elderly and senile people is accompanied by activation of humoral immunity with excessive synthesis of all immunoglobulins in blood and saliva, the pressure of complementary activity is established, analysis of indicators of general and local immunity indicates differences between elderly and senile patients.

Keywords: periodontitis, oral fluid, elderly and senile age, immunity, hemostasis.

В Государственном докладе о положении граждан старшего поколения в Российской Федерации [4] отмечено, что к 2055 г. доля пожилых людей существенно возрастет – до 40-55 % от всего населения страны, что потребует внесения существенных корректировок в медицинское и социальное обеспечение здравоохранения [1, 10, 12].

Процессы старения человека, несомненно, отражаются на состоянии структур и тканей полости рта [3, 5, 15, 17]. У людей старше 60 лет в связи с развивающимися возрастными изменениями отмечается вялое и длительное течение стоматологических заболеваний, нередко приводящих к хронизации процесса и требующих более продолжительных, чем у лиц молодого и среднего возраста, сроков лечения [6, 9, 11, 13, 14]. У лиц пожилого возраста эти явления усугубляются снижением регенеративной и компенсаторной способности слизистой оболочки полости рта [2, 7, 14].

В частности, одной из важных проблем остается раскрытие механизмов регуляции динамического постоянства внутренней среды полости рта челове-

ка в различные возрастные периоды [12]. Не вызывает сомнения определяющая роль четкой работы факторов местной защиты ротовой полости в обеспечении ее нормального функционирования [8]. При этом важным звеном в реализации этих процессов являются барьерные общеорганизменные неспецифические функции, обеспечивающие включение одного из защитных механизмов гомеостатического характера в ответ на различные патологические состояния [3, 5].

Цель исследования: на основании комплексного клинко-лабораторного исследования определить динамику показателей клеточного и гуморального иммунитета, влияние базисной терапии на их восстановление у больных с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) пожилого и старческого возраста с патологиями сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования. В течение 2003–2011 гг. обследовано 448 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в возрасте 60–89 лет, поступивших в Госпиталь ветеранов войн и труда г.Читы и Дом ветеранов труда «Милосердие» пос. Атамановка Забайкальского края для проведения профилактического лечения по поводу ишемической болезни сердца.

Критерии включения: больные пожилого (от 60 до 74 лет) и старческого (от 75 до 89 лет) возраста с ХГП средней степени тяжести и наличием клинических проявлений ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II

функционального класса, хроническая сердечная недостаточность IIA стадии, гипертоническая болезнь I–II стадии).

Критерии исключения: больные моложе 60 лет с ХГП средней степени тяжести, имеющие острые заболевания и обострение хронических соматических заболеваний, провоцирующие развитие заболеваний пародонта и усугубляющие их тяжесть, а также эндокринную патологию, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы (кроме указанных в критериях включения).

Все больные были разделены на 2 группы с учетом рекомендаций ВОЗ:

– 1-я группа сравнения – 204 чел. в возрасте 60–74 года, которым назначен комплекс стандартного лечения ХГП;

– 2-я группа сравнения – 190 чел. в возрасте 75–89 лет, которым назначен комплекс стандартного лечения ХГП.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, не имевших на момент исследования острых и хронических заболеваний пародонта, а также соматической патологии. Значения показателей, полученные при их обследовании, приняты за норму. Проведено исследование врожденного и адаптивного иммунитета, определение уровня иммуноглобулинов, уровня цитокинов, исследование системы комплемента и гемостаза.

Традиционное лечение больных с ХГП в возрасте 60 – 89 лет включало: обучение гигиене полости рта; проведение профессиональной гигиены и санации полости рта; антисептическую

Читинская государственная медицинская академия: ПИНЕЛИС Иосиф Семенович – д.м.н., проф., зав. кафедрой, pinelis1@mail.ru, ПИНЕЛИС Юрий Иосифович – д.м.н., проф., pinelism@mail.ru, МАЛЕЖИК Маргарита Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры, rita.malezchik@mail.ru; УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru.

Таблица 1

Динамика значений показателей системы комплемента в крови больных ХГП пожилого и старческого возраста [Me (25–75 %₀₀)]

Показатель	Контроль (n = 20)	Пожилой возраст (n=60)		Старческий возраст (n=50)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КПК, у.е.	89,75 (89,40; 91,05)	80,40* (80,20; 80,88)	83,10*▲ (82,50; 83,40)	80,10* (78,50; 81,30)	84,20*▲ (81,80; 85,20)
С1-ингибитор, мкг/мл	546,17 (536,3; 552,8)	369,70* (348,1; 370,6)	451,65*▲ (446,1; 461,9)	408,50* (402,2; 419,3)	441,70*▲ (437,2; 449,6)
С3а, нг/мл	408,25 (402,4; 415,03)	642,75* (640,1; 667,9)	589,20*▲ (584,3; 597,6)	626,90* (603,5; 643,2)	561,90*▲ (554,9; 572,5)
С5а, нг/мл	4,50 (4,50; 4,60)	5,20* (5,20; 5,30)	4,90*▲ (4,90; 5,10)	5,35* (4,90; 5,73)	4,75 (4,48; 5,10)

Примечание. В табл. 1-6 n – число обследованных; * – различия значений по сравнению с контролем (критерий Манна–Уитни); ▲ – различия значений по сравнению с исходным уровнем (критерий Вилкоксона); ■ – различия значений между группами.

обработку тканей пародонта раствором ромазулана, 0,06%-ным раствором хлоргексидина, 1%-ным раствором перекиси водорода; наложение нетвердеющей повязки, в состав которой входили дикаин, гепарин, преднизолон, синтомицин, на 20 мин; по показаниям – закрытый юретаж патологических карманов, ротовые ванночки раствором «Ротокана» 3 раза в день, аутомассаж с гелем «Метрогил-Дента» – 2 раза в день в течение 5 дней. Одновременно проводили рациональное протезирование или наложение ортопедических шинирующих аппаратов. Кроме того, пациенты получали противовоспалительные, десенсибилизирующие и антибактериальные препараты в течение 10-12 дней.

Статистическая обработка результатов выполнена с применением программы STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США) и определением статистической значимости различий при $p < 0,05$. При сравнении количественных показателей использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах. Исследуемые параметры представлены в виде медианы (Me [25-й; 75-й перцентили]). Значимость различий между группами по количественным признакам оценивали при помощи критерия Манна–Уитни (U-тест). Значимость различий по сравнению с исходным уровнем оценивали при помощи критерия Вилкоксона.

Все исследования у людей выполнены с их информированного согласия и соответствовали этическим принципам, предъявляемым статьей 24 Конституции Российской Федерации, Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000 ред.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266, и этическим стандартам Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований GCP (ГОСТ Р 52379-2005).

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных пожилого и старческого возраста с ХГП в крови и ротовой жидкости общая гемолитическая активность снижается. Между тем содержание С3а-фрагмента комплемента в крови увеличивается по отношению к контролю на 59 и 52 % соответственно (табл. 1).

Однако если в ротовой жидкости больных пожилого возраста уровень

С3а возрастал на 27 %, то в старческом возрасте он снижался на 30 %. Увеличение его концентрации свидетельствует об активации системы комплемента и ускоренном расщеплении С3-компонента, активность которого при воспалении в полости рта увеличивается. Фрагмент С3а обладает способностью индуцировать макрофаги с выделением монокинов. Возможно, через этот механизм система комплемента вносит свой вклад в нарастание уровня провоспалительных цитокинов в слюне и крови при воспалительных заболеваниях пародонта (табл. 2).

приводит к стойким и необратимым последствиям патологии пародонта, в старческом возрасте она более выражена, чем в пожилом.

Выявленная до начала лечения подавленность комплементарной активности крови у больных пожилого возраста и после курса базисной терапии не претерпевала серьезных изменений, следовательно, неспецифический уровень защиты оставался уязвимым. В частности, общая комплементарная активность и уровень С5а-фрагмента комплемента остаются низкими, а уровни С1-ингибитора

Таблица 2

Динамика значений показателей системы комплемента в ротовой жидкости больных ХГП пожилого и старческого возраста [Me (25–75 %₀₀)]

Показатель	Контроль (n = 10)	Пожилой возраст (n = 60)		Старческий возраст (n = 50)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КПК, у.е.	6,07 (5,86; 6,20)	3,12* (2,90; 3,12)	4,72*▲ (4,57; 5,23)	3,52* (3,51; 3,52)	3,98*▲ (3,77; 4,28)
С1-ингибитор, мкг/мл	32,93 (32,77; 33,16)	12,40* (11,8; 14,85)	22,36*▲ (19,43; 23,25)	13,70* (12,13; 16,73)	23,53*▲ (22,36; 26,12)
С3а, нг/мл	49,14 (49,03; 49,40)	62,09* (60,07; 63,82)	65,80*▲ (64,90; 68,40)	33,60*■ (30,83; 34,80)	36,50*▲ (35,80; 38,55)
С5а, нг/мл	6,30 (5,33; 6,58)	3,30* (2,90; 3,55)	4,60*▲ (3,80; 4,85)	3,35* (2,90; 4,00)	4,05*▲ (3,80; 5,28)

Концентрация С1-ингибитора в ротовой жидкости при воспалении пародонта у больных пожилого и старческого возраста снижена почти в 3 раза, а в крови – на 48 и 42 % соответственно. Такая концентрация может свидетельствовать о напряженном регулировании его активации либо о недостаточном синтезе.

Таким образом, у больных ХГП обеих групп установлена подавленность комплементарной активности, что

и С3а-фрагмента – повышенными, у больных старческого возраста также почти не изменяется, за исключением снижения содержания С5а-фрагмента комплемента (табл. 1). Активность компонентов комплемента в ротовой жидкости больных после стандартного лечения практически не изменялась (табл. 2).

Показатели общего и местного иммунитета при ХГП у людей пожилого и старческого возраста сопровождаются

Таблица 3

**Динамика значений показателей клеточного и гуморального иммунитета у
больных ХГБ пожилого и старческого возраста
[Ме (25–75 %₀₀)]**

Показатель	Контроль (n = 25)	Пожилой возраст (n = 70)		Старческий возраст (n = 80)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лимфоциты, %	34,0 (34,0; 35,0)	31,50 (27,0; 34,75)	34,50 (32,0; 37,75)	34,00 (32,00; 34,0)	36,00* (35,0; 38,0)
Лимфоциты, абс./мкл	2380,00 (2333,5; 2395)	1723,0* (1575,0; 1847,0)	1878,0* (1764; 1998)	2075,50* (2031,8; 2140,0)	2217,00* (2193,8; 2238,3)
Моноциты, %	7,00 (6,0; 7,0)	6,00 (4,00; 7,00)	7,0 (5,00; 8,00)	7,00 (7,00; 8,00)	7,00 (6,00; 7,00)
Моноциты, абс./мкл	444,00 (405,5; 460,0)	371,0 (292,5; 410,0)	412,0* (342,5; 456,5)	469,00* (454,0; 481,0)	407,50* (396,0; 425,3)
Гранулоциты, %	54,00 (51,0; 56,5)	68,0* (64,25; 71,0)	68,0* (62,25; 71,0)	65,00* (63,0; 66,0)	61,00* (59,0; 65,0)
Гранулоциты, абс./мкл	4270,00 (4205; 4362,5)	3248,0* (2983,0; 3482,0)	3465,0* (3170; 3597)	5124,0* (4985,0; 5245,0)	4652,00* (4532,5; 4748,0)
CD3+CD19-, %	79,40 (78,85; 79,90)	80,10 (76,20; 82,15)	74,85* (72,40; 77,80)	70,30* (68,5; 70,9)	70,60* (70,50; 71,25)
CD3+CD19-, абс./мкл	1832,00 (1785,5; 1932)	1683,5* (1468,3; 1775,5)	1568,0* (1446,0; 1668,0)	1486,00* (1446,0; 1490,0)	1623,50* (1560,3; 1686,0)
CD4+, %	48,20 (47,65; 48,35)	39,75* (37,7; 44,15)	43,8* (41,35; 45,8)	39,10* (38,40; 39,55)	40,40* (39,58; 40,8)
CD4+, абс./мкл	1117,00 (1080,5; 1135)	859,0* (768,0; 902,5)	964,0* (879,0; 987,0)	822,50* (815,5; 834,0)	909,00* (897,0; 919,0)
CD8+, %	30,10 (29,20; 30,35)	21,20* (18,9; 24,6)	23,75* (22,33; 26,05)	18,45* (16,65; 19,83)	33,75* (32,83; 34,28)
CD8+, абс./мкл	686,00 (666,0; 714,0)	279,0* (263,5; 315,5)	324,5* (289,0; 346,5)	251,0* (234,0; 289,0)	434,00* (419,5; 453,0)
CD4+/CD8+	1,70 (1,70; 1,80)	3,09* (2,30; 2,80)	2,98* (2,03; 2,40)	3,27 (2,96; 3,58)	2,1 (1,89; 2,24)
CD3+CD16+CD56+, %	4,60 (4,25; 4,80)	6,85* (6,23; 7,63)	6,95* (6,20; 7,28)	9,60* (9,15; 10,4)	8,70* (7,9; 8,9)
CD3+CD16+CD56+, абс./мкл	110,00 (106,0; 115,0)	170,0* (159,0; 183,25)	168,5* (163,0; 174,75)	197,50* (190,0; 207,25)	161,00* (153,0; 168,0)
CD3-CD16+CD56+, %	10,60 (10,4; 11,0)	10,90 (9,10; 12,30)	11,25 (9,95; 12,80)	21,20* (18,4; 21,7)	14,80* (13,1; 15,7)
CD3-CD16+CD56+, абс./мкл	252,00 (233,0; 267,5)	223,50 (210,0; 244,50)	231,0 (210,0; 250,25)	513,00* (501,0; 524,0)	435,50* (412,0; 446,0)
CD3-19+, %	8,50 (8,25; 8,7)	6,80* (5,90; 7,70)	7,25* (6,43; 7,60)	12,50* (11,7; 12,8)	11,80* (10,9; 12,4)
CD3-19+, абс./мкл	210,00 (199,5; 216,5)	102,0* (90,5; 156,5)	116,0* (96,0; 163,0)	226,00* (217,0; 228,0)	234,00* (221,0; 240,0)
CD3+HLA-DR+, %	4,20 (4,10; 4,55)	5,80* (5,00; 6,55)	5,20* (4,65; 6,05)	2,40* (2,10; 2,70)	3,20* (2,60; 3,40)
CD3+HLA-DR+, абс./мкл	92,00 (88,5; 97,0)	109,50* (95,5; 127,5)	106,0* (93,75; 120,0)	81,00* (81,0; 83,0)	83,00* (82,0; 84,0)
CD4+CD25+, %	8,10 (7,8; 8,45)	19,95* (17,3; 21,35)	16,3* (15,2; 17,1)	21,10* (19,4; 21,9)	18,50* (18,1; 19,28)
CD4+CD25+, абс./мкл	187,00 (182,0; 193,0)	347,0* (298,75; 366,5)	318,0* (308,0; 329,0)	391,00* (373,0; 398,0)	356,00* (350,0; 371,3)
HLA-DR+, %	80,30 (79,8; 80,65)	74,70* (72,93; 76,40)	76,3* (72,1; 78,9)	63,00* (60,6; 65,4)	67,80* (65,85; 70,85)
HLA-DR+, абс./мкл		297,00 (288,3; 311,8)	308,0 (293,0; 319,0)	259,00 (237,0; 286,0)	299,00* (283,5; 315,5)
CD3+/CD19+	10,70 (10,4; 11,0)	15,40* (14,25; 16,68)	11,6* (11,0; 12,3)	8,40* (7,95; 8,9)	9,30* (8,90; 9,7)
IgA, мг/мл	1,80 (1,70; 1,88)	3,00* (2,90; 3,20)	2,80 (2,6; 3,0)	2,90* (2,80; 3,03)	2,80* (2,80; 3,00)
IgM, мг/мл	1,85 (1,65; 2,05)	2,90* (2,80; 3,15)	2,80* (2,55; 2,80)	2,80* (2,6; 2,8)	2,40* (2,2; 2,6)
IgG, мг/мл	12,60 (12,3; 12,7)	21,60* (21,25; 22,10)	16,90* (15,4; 18,1)	21,45* (20,8; 21,8)	16,45* (16,2; 17,2)
IL-1α, пкг/мл	23,50 (23,0; 26,25)	147,00* (142,5; 149,0)	74,6* (72,5; 79,0)	149,00* (140,0; 151,0)	96,6* (94,2; 99,0)
IL-4, пкг/мл	12,00 (10,0; 13,5)	27,90* (27,8; 27,9)	32,4* (31,5; 34,0)	27,0* (26,0; 28,0)	34,1* (32,5; 34,9)
IL-8, пкг/мл	16,50 (16,0; 17,0)	26,30* (25,41; 26,7)	23,4* (22,3; 24,2)	30,0* (29,0; 31,0)	26,5* (24,5; 27,9)

ся снижением числа клеток, несущих маркеры CD4+ и CD8+, а также коэффициентов CD4+/CD8+ и CD3+/CD19+. Одновременно наблюдается активация клеточного (увеличение количества клеток CD4+CD25+, Т-зависимых и Т-независимых NK) и гуморального иммунитета с избыточным синтезом всех основных классов иммуноглобулинов в крови и ротовой жидкости. В большей степени показатели общего и местного иммунитета нарушаются у больных старческого возраста.

Нарушения, выявленные у больных пожилого возраста в разных звеньях иммунитета, не претерпевали существенных изменений после стандартного лечения. Так, возросло и достигло нормы число лимфоцитов, моноцитов, соотношение CD3+/CD19+. Несколько увеличилось количество CD4+, уменьшилось – CD3+CD19-, снизилась концентрация IgG, но все они не достигли значений контроля (табл. 3).

Показатели клеточного и гуморального иммунитета больных старческого возраста после лечения несколько отличались от таковых у больных пожилого возраста. В частности, возросло абсолютное число лимфоцитов, а их процентное содержание превысило норму. Количество CD3+CD19-, CD4+, CD8+, CD3+HLA-DR+, HLA-DR+ также стало выше, но не достигло нормы. Вместе с тем отмечалось уменьшение количества моноцитов, гранулоцитов, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+, CD4+CD25+, а также концентрации IgG и IgM. Однако их значения оставались выше нормы. Заметно возросло соотношение CD3+/CD19+ и CD4+/CD8+, продолжало увеличиваться и количество В-клеток, тогда как уровень IgA не изменился (табл. 3). У больных повысилось, но оставалось ниже нормы количество CD4+, HLA-DR+, соотношение CD3+/CD19+ и CD4+/CD8+. Снизились и приблизились к значениям нормы число CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+ и CD4+CD25+-клеток, а также концентрация IgA, IgG и IgM. Кроме того, в этой группе больных почти на 30 % снизилась концентрация IgA и IgG, а уровень IgM достиг нормы (табл. 3).

Установлено, что содержание в плазме крови IL-1α у лиц пожилого и старческого возраста превышало норму почти в 7, IL-4 – в 2,5 раза, а IL-8 – в 1,5 и 2 раза соответственно. У больных пожилого возраста в плазме крови на фоне терапии произошло снижение концентрации IL-1α в 2 раза. И даже при таком резком уменьшении она превышала норму в 3 раза. Содерж-

Таблица 4

Динамика содержания иммуноглобулинов и интерлейкинов в ротовой жидкости у больных ХГП пожилого и старческого возраста [Ме (25–75%₀₀)]

Показатель	Контроль (n = 15)	Пожилой возраст (n=35)		Старческого возраста (n=25)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgG, мг/мл	0,20 (0,13; 0,21)	0,39* (0,38; 0,41)	0,40* (0,38; 0,42)	0,40* (0,37; 0,41)	0,40* (0,38; 0,42)
IgM, мг/мл	0,026 (0,022; 0,026)	0,072* (0,068; 0,074)	0,032* (0,029; 0,037)	0,074* (0,068; 0,078)	0,036* [▲] (0,031; 0,037)
IgA, мг/мл	0,040 (0,04; 0,04)	0,099* (0,098; 0,101)	0,047* (0,042; 0,052)	0,100* (0,098; 0,102)	0,047* [▲] (0,044; 0,052)
sIgA, мг/мл	10,98 (10,73; 12,44)	34,50* (33,47; 34,73)	26,80* [▲] (26,49; 28,1)	34,96* (33,78; 36,25)	27,15* [▲] (26,5; 28,19)
IL-1α, пкг/мл	8,90 (8,15; 9,58)	13,48* (13,48; 14,32)	7,08* [▲] (6,6; 7,45)	13,56* (13,56; 14,32)	7,08* [▲] (6,6; 7,35)
IL-4, пкг/мл	20,45 (20,25; 21,4)	320,30* (301,5; 329,45)	182,20* [▲] (172,2; 231,8)	327,20* (313,4; 331,8)	216,5* [▲] (192,2; 231,8)
IL-8, пкг/мл	15,92 (14,18; 17,14)	26,30* (25,41; 26,7)	23,60* [▲] (23,2; 23,9)	28,73* (27,94; 29,55)	26,55* (25,42; 28,8)

жение IL-4 продолжало увеличиваться и превысило контрольное значение почти в 3 раза. Концентрация IL-8 несколько снизилась, но тоже была далека от нормы (табл. 3).

У больных старческого возраста в крови на фоне терапии снизилась концентрация IL-1α в 1,5 раза. И даже при таком резком снижении она оставалась выше нормы в 4 раза. Содержание IL-4 продолжало увеличиваться и превысило контрольное значение почти в 3 раза. Концентрация IL-8 несколько снизилась, но тоже была далека от нормы (табл. 3).

В ротовой жидкости больных отмечено увеличение концентрации IgA в 2,5, IgG – в 2, а IgM и sIgA – в 3 раза по сравнению с контролем. Содержание в ротовой жидкости больных пожилого возраста IgM и IgA после базисной терапии достигло контрольных значений, а концентрации sIgA и IgG практически не изменились. Уровень IL-4, хотя и уменьшился, но оставался выше контроля в 9 раз. Содержание IL-1α сократилось в 2 раза и достигло референтных значений, концентрация IL-8 практически не изменилась (табл. 4). У больных старческого возраста содержание IgA после базисной терапии достигло контрольного значения. Концентрация sIgA, IgM и IgG оставалась высокой. Уровень IL-4, хотя и уменьшился, но был выше контроля в 10 раз. Содержание в ротовой жидкости IL-1α сократилось в 2 раза и достигло нормы, концентрация IL-8 практически не изменилась (табл. 4).

Таким образом, у больных ХГП средней степени тяжести пожилого и старческого возраста под воздействием стандартного лечения коррекция показателей иммунитета происходит в недостаточном объеме. В ротовой жидкости снизилась концентрация IgA до нормы, в то время как содержание sIgA осталось по-прежнему высоким, что свидетельствует о необходимости синтеза секреторного компонента IgA слизистой оболочкой полости рта. Уровень IgG не изменялся. В крови значимой динамики показателей иммунитета не произошло, но все же уменьшение содержания IL-1α и увеличение IL-4 после лечения характеризуют частичное купирование воспалительного процесса. Однако сохранившийся высокий уровень IgG указывает на продолжающуюся активацию гуморального звена иммунитета. Сохранившиеся после лечения изменения в иммунитете свидетельствуют о высокой антигенной нагрузке местного и общесоматического характера.

Проведенные исследования показателей общего и местного гемостаза у больных пожилого и старческого возраста с ХГП средней степени тяжести наблюдается гиперкоагуляция (табл. 5), о чем свидетельствует укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени, причем в группе больных старческого возраста сильнее уменьшено тромбиновое время и удлинено фибринолиз. Индуцированное свертывание сопровождается нарастанием уровня фибриногена, угнетением фибринолиза и высокой концентрацией растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК), являющимися маркерами тромбинемии.

После стандартного лечения в крови больных пожилого возраста уменьшилась гиперкоагуляция, МНО достигло референтного значения, сохранилось ускоренное частичное

тромбопластиновое время. Последнее указывает на то, что внешний путь активации свертывания, обусловленный тканевыми фрагментами, остается иницированным. Время лизиса фибринового сгустка оставалось удлинённым, а концентрация фибриногена и продуктов его деградации – высокой. Динамика показателей системы гемостаза у больных старческого возраста после лечения имела изменения, аналогичные таковым у больных пожилого возраста, за исключением МНО, которое оставалось на исходном уровне (табл. 5).

Установлено, что у больных пожилого и старческого возраста прокоагулянтная активность слюны выше, чем у здоровых лиц (укорочено протромбиновое и тромбиновое время, АЧТВ). Значимых различий между возрастными группами не обнаружено (табл. 6).

Способность ротовой жидкости ока-

Таблица 5

Динамика показателей системы гемостаза у больных ХГП пожилого и старческого возраста [Ме (25–75%₀₀)]

Показатель	Контроль (n = 15)	Пожилой возраст (n=30)		Старческий возраст (n=25)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МНО	1,05 (1,0; 1,10)	1,20* (1,20; 1,20)	1,10 (0,96; 1,26)	1,20* (1,13; 1,20)	1,20* (1,11; 1,21)
АЧТВ, с	43,10 (40,5; 44,9)	32,90* (29,80; 35,0)	39,00* [▲] (38,0; 39,5)	32,50* (28,15; 34,25)	37,60* [▲] (36,43; 38,65)
Тромбиновое время, с	17,20 (17,2; 17,3)	15,20* (14,60; 15,6)	15,90* [▲] (15,8; 16,5)	14,50* [■] (14,13; 14,60)	15,40* [▲] (14,98; 15,58)
Фибриноген, г/л	2,75 (2,3; 3,0)	6,30* (5,9; 6,5)	5,55* [▲] (5,5; 5,8)	6,40* (5,83; 6,65)	5,90* (5,80; 6,08)
РФМК, мг/100 мл	3,00 (2,9; 3,0)	8,15* (8,00; 9,00)	6,30* [▲] (6,00; 6,5)	8,20* (8,00; 8,60)	6,40* [▲] (6,13; 6,70)
Фибринолиз, мин	141,0 (138,0; 147,0)	191,50* (188,0; 200,0)	178,00* [▲] (176,0; 179,0)	195,00* (193,0; 199,5)	177,00* [▲] (175,0; 180,0)

зывать влияние на фибринолиз с возрастом угнетается. Возможно, это связано со снижением общей протеазной активности слюны и увеличением концентрации ингибиторов фибринолиза. В ротовой жидкости больных признаки гиперкоагуляции после базисной терапии сохранялись. В частности, прокоагулянтный потенциал несколько снижался, а ее фибринолитическая активность оставалась по-прежнему угнетенной (табл. 6). Положительная динамика прокоагулянтного потенциала ротовой жидкости связана не только с уменьшением гиперкоагуляции в кровотоке, но и с действием местной терапии.

Результаты исследования системы гемостаза свидетельствуют о том, что в крови больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести старше 60 лет наблюдается гиперкоагуляция. Концентрация соединений, обладающих прокоагулянтной активностью, в ротовой жидкости у них выше, чем у здоровых лиц, а фибринолитическая активность угнетается. Такая ситуация опасна развитием тромбозов осложненных, также на этом фоне может легко возникнуть рецидив воспаления.

Выводы. У больных ХГП пожилого и старческого возраста под воздействием базисной терапии восстановление показателей иммунитета происходит в недостаточном объеме. При хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести у больных пожилого и старческого возраста наблюдается системная поликлональная активация В-лимфоцитов. Причиной тому могут быть бактериальная эндотоксемия и аутоиммунные процессы. Иммунопатология выражается дисбалансом в системе комплемента, нарушением функции Т-лимфоцитов, снижением интенсивности клеточного и усилением гуморального иммунитета, поликлональной активацией В-лимфоцитов. Выявленные нарушения в иммунном ответе при данном заболевании являются основополагающим, но не единственным патогенетическим механизмом, объясняющим течение воспалительного процесса.

Литература

1. Блашкова С.Л. Разработка критериев качества патогенетической терапии хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / С.Л. Блашкова. – Казань, 2010. – 38 с.
2. Блашкова С.Л. Development of the criteria of the quality of the pathogenetic therapy of chronic generalized parodontitis: the author's abst. dis.

Влияние ротовой жидкости больных ХГП пожилого и старческого возраста на свертывание крови и фибринолиз после лечения [Ме (25–75 %₉₀)]

Показатель, %	Контроль (n = 15)	Пожилой возраст (n = 30)		Старческий возраст (n = 20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Протромбиновое время	75,80 (74,63;78,6)	61,10* (59,0; 63,0)	65,90*▲ (62,1; 69,5)	59,00* (58,0; 61,35)	67,10*▲ (64,4; 67,9)
АЧТВ	80,10 (79,8;81,80)	60,20* (58,3; 61,0)	70,10*▲ (67,95;70,8)	60,00* (57,2; 60,35)	69,20*▲ (67,3; 70,75)
Тромбиновое время	80,28 (78,8;82,81)	63,40* (62,2; 65,3)	68,30*▲ (65,6;70,65)	63,30* (62,2; 63,85)	68,50*▲ (65,7; 70,65)
Фибринолиз	73,50 (73,0;75,75)	87,0* (84,0; 89,0)	83,00*▲ (82,0; 83,5)	88,00* (85,0; 89,0)	83,00*▲ (82,0; 84,0)

... Dr. med. sciences / S.L. Blashkova. – Kazan, 2010. – 38 p.

2. Голдобин Д.Д. Нарушения на системном и локальном уровнях при хроническом пародонтите, взаимосвязь с оксидантными изменениями / Д.Д. Голдобин, А.Л. Локтионова, Н.А. Быстрова, И.В. Евсегнеева // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 47–51.

Goldobin D.D. Disorders at the systemic and local levels in chronic periodontitis, the relationship with oxidative changes / D.D. Goldobin, A.L. Loktionova, N.A. Bystrova, I.V. Evsegneeveva // Im-munology - 2017. -V. 38, №1. - P. 47-51.

3. Денисов А.Б. Механизмы патологических и приспособительных процессов при заболеваниях слюнных желез : экспериментальное исследование : дис. ... д-ра мед. наук / А.Б. Денисов. – М., 2007. – 38 с.

Denisov A.B. Mechanisms of pathologic and adaptive processes with the diseases of the salivary glands: the experimental study: dis. ... Dr. of med. sciences: / A.B. Denisov. – M., 2007. – 38 p.

4. Здравоохранение в России. 2017 г. Статистический сборник. – М., 2017 г. – 48 с.

Public health in Russia. 2017. Statistical handbook. – M., 2017. – 48 p.

5. Изучение пептидных биорегуляторов в клинике / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, С.О. Давыдов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – №6. – 38–9 с.

Study of peptide bioregulators in the clinic / B. I. Kuznik, N. N. Tsybikov, S. O. Davydov [et al.] // Advances in gerontology. – 2017. – №6. – 38–9 p.

6. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, А.А. Иванова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №1(61). – С. 83–86.

Clinical and epidemiological characteristics of pathological processes of periodontal tissues of an inflammatory and destructive nature / I.D. Ushnitsky, A.V. Ivanov, A.A. Ivanova [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2018. - V.61. - №1. - P. 83-86.

7. Пинелис Ю.И. Адаптационные возможности защитных систем организма при хроническом генерализованном пародонтите у людей пожилого возраста / Ю.И. Пинелис // Академ. журнал Западной Сибири. – 2011. – №2. – С. 36–7.

Pinelis Yu. I. Adaptation possibilities of protective systems of an organism at chronic generalized periodontitis in the elderly / Yu. I. Pinelis Academ. journal of Western Siberia. – 2011. – № 2. – 36–7 p.

8. Пинелис Ю.И. Резистентность полости

рта у людей пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс] / Ю.И. Пинелис // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 153–161. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/2/28>.

Pinelis Yu.I. Resistance of the cavity of mouth the people of elderly and senile age have the elec-tronic resource of / Yu.I. Pinelis //Transbaik-al medical herald. – 2014. – № 2. – P. 153–161. – Re-gime of the access: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/2/28>.

9. Попков В.Л. Патоморфологическая характеристика лечебного эффекта «Мексидол» у больных с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета второго типа / В.Л. Попков, В.К. Леонтьев, Л.А. Фаустов // Пародонтология. – 2007. – № 1. – С. 20–25.

Popkov V.L. Pathomorphological characteristic of the therapeutic effect of meksidol in patients with chronic generalized parodontitis against the background of second type diabetes mellitus / V.L. Popkov, V.K. Leont'yev, L.A. Faustov // Parodontology. – 2007. – № 1. – P. 20–25.

10. Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения Дальневосточного региона / М.Б. Сувырина, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №3(63). – С. 71–74.

The frequency and structure of the pathological processes of periodontal tissues of an inflammatory and destructive nature in the population of the Far Eastern region / M.B. Suvyrina, I.D. Ushnit-sky, A.V. Yurkevich [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2018. - V.63. - №3. - P.71-74.

11. Тебллова Л.М. Остеоиммунология и пародонтит / Л.М. Тебллова, К.Г. Гуревич // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т.58, №3. – С.67–72.

Tebloeva L.M. Osteoimmunology and parodontitis / L.M. Tebloeva, K.G. Gurevich // Pathologic physiology and experimental therapy.- 2014. - V.58. - №3. - P. 67-72.

12. Туровская Е.В. Здоровье лиц пенсионного возраста как медико-социальная проблема: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Туровская. – Волгоград, 2012. – 24 с.

Turovskaya E.V. Health of the persons of pension age as the medico- social problem: the author's abst. dis. ... cand. med. sciences / E.V. Turovskaya. – Volgograd, 2012. – 24 p.

13. Ушницкий И.Д. Стоматологические заболевания и их профилактика у жителей Севера / И.Д. Ушницкий, В.П. Зеновский, Т.В. Вилова. – М.: Наука, 2008. – 172 с.

Ushnitsky I.D. Dental diseases and their prophylaxis among inhabitants of the North / I.D. Ushnitsky, V.P. Zenovsky, T.V. Vilova. - M.: Science, 2008. - 172 p.

14. Хавинсон В.Х. Молекулярные основы пептидергической регуляции старения / В.Х. Хавинсон. - СПб.: Наука, 2015. - 170 с.

Khavinson V. Kh. Molecular basis of the pep-

tidergic regulation of ageing / V. Kh. Khavinson. - Saint-Petersburg.: Science, 2015. - 170 p.

15. Clinical use of peptide bioregulators. Effective current approaches in anti-aging medicine and gerontology / B. Kuznik, S. Davydov, N. Tsybikov [et al.] // International Symposium of Experts. - 2018 (Stockholm, Sweden). - 53-64.

16. Molecular changes in the gingival epithe-

lium associated with necrotizing ulcerative periodontitis: a case report /B. Dannewitz [et al.]// J. Periodontol. Restorat. Dent. - 2006. - V. 26. - № 2. - P.191-196.

17. Revazova Z. Comparative evaluation of the clinical efficacy of non-surgical treatment of periodontal disease / Z. Revazova, L. Tebloeva, I. Bobr // Europ. J. Oral Maxillofac. Surg. - 2015. - 103.

ПИТАНИЕ НА СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.16

УДК 612[66+821] +616.89

Л.И. Константинова, Е.И. Семёнова, А.В. Ефремова,
Г.Е. Миронова, Е.Д. Охлопкова, Л.Д. Олесова,
А.И. Яковлева, А.А. Григорьева

АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ СПОРТСМЕНОВ-ЕДИНОБОРЦЕВ В УСЛОВИЯХ ЯКУТИИ

Проведён анализ фактического питания борцов вольного стиля в зависимости от сезона года с учетом суточного расхода энергии.

Полученные данные дают основание заключить, что суточная калорийность пищевого рациона не возмещает суточный расход энергии спортсменов. Химический состав питательных веществ суточного рациона спортсменов в количественном и качественном отношении не соответствует нормативам, рекомендуемым для борцов вольного стиля.

Ключевые слова: вольная борьба, суточный расход энергии, белки, жиры, углеводы.

The authors analyzed dietary intake of freestyle wrestlers depending on the season, taking into account the daily energy expenditure.

The obtained data conclude that the daily food ration calorie does not reimburse the daily energy consumption of athletes. The chemical composition of nutrients in the daily diet of athletes quantitatively and qualitatively does not correspond to the standards recommended for freestyle wrestlers.

Keywords: wrestling, daily consumption of energy, proteins, fats, carbohydrates.

Введение. Современный спорт с его предельными физическими, психическими и эмоциональными нагрузками, длительными и интенсивными тренировками относится к наиболее выраженным стрессовым воздействиям на организм человека. При интенсивных физических нагрузках резко возрастает скорость обменных процессов, увеличивается потребность в витаминах, макро- и микроэлементах. С потерей значительного количества элементов с потом, слюной и продуктами выделительной системы нарушается их баланс в организме, вызывая определенные физиологические

и патологические сдвиги. Следует отметить, что организм спортсменов, тренирующихся в условиях Севера, испытывает дополнительные нагрузки, так как существование человека в экстремальных климатогеографических условиях сопряжено с повышением основного обмена, что требует дополнительных энергетических затрат, вследствие этого повышается роль жиров и формируется так называемый «полярный метаболический тип» [15].

Климатическую экстремальность условий проживания человека в Якутии создают: среднегодовая отрицательная температура; недостаток или полное отсутствие (полярная ночь) солнечной радиации зимой; низкое абсолютное содержание водяных паров в атмосфере; высокий уровень возмущенности естественно-природного геомагнитного поля; расположение в зоне повсеместного развития многолетнемерзлых пород. Исследованиями ряда авторов показано, что у человека в условиях Севера нередко нарушается микронутриентный и электролитный гомеостаз [1, 19]. В связи с этим роль питания в повышении спортивной работоспособности и устранении утомления у спортсменов, прожи-

вающих и тренирующихся на Севере, значительно возрастает.

Целью настоящего исследования была оценка фактического питания борцов вольного стиля в зависимости от сезона года с учетом суточного расхода энергии.

Задачи исследования:

- 1) рассчитать суточный расход энергии борцов;
- 2) изучить фактическое питание борцов.

Материалы и методы исследования. Набор материала для исследования был проведен среди спортсменов-единоборцев ГУ «Школы высшего спортивного мастерства» (ШВСМ) г. Якутска. Нами обследовано 63 спортсмена-якута в возрасте от 20 до 25 лет. Учитывались антропометрические показатели: рост (в метрах), масса тела (в кг), индекс массы тела (рассчитывали по формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$), индекс Рорера.

Суточный расход энергии определяли в килокалориях (ккал) на основании хронометража учебно-тренировочного дня с подсчетом энерготрат. При этом учитывалось, что суточный расход энергии складывается из отдельных видов деятельности спортсменов, основного обмена, специфического динамиче-

ЯНЦ КМП: **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Аграфна Владимировна** – к.б.н., с.н.с., a.efremova01@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с. – руковод., elena_ohlopkova@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., oles@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – врио н.с., nastiagrigoryeva@gmail.com; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru.

ческого действия пищи и неучтенных энергозатрат [7].

Фактическое питание оценивали анкетно-опросным методом суточного (24-часового) воспроизведения питания с использованием Атласа потребления продуктов питания, разработанного Институтом питания РАМН с параллельным анализом меню-раскладок столовой института, в которой питаются студенты [8,9]. Расчет химического состава индивидуального суточного рациона проводили по таблицам химического состава пищевых продуктов с учетом потерь пищевых веществ при кулинарной обработке продуктов питания с последующей статистической обработкой результатов исследований [21].

Полученные данные были статистически обработаны с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 17.0. Для всех показателей в каждой группе были вычислены средние арифметические величины (M) и ошибки средних величин (m). Уровень значимости считали достоверным при $p \leq 0,05$. Определение достоверности различий осуществлялось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни. Для выявления сопряженности показателей вычисляли коэффициент линейной корреляции Спирмана.

Результаты и обсуждение. Известно, что анатомо-антропологические особенности спортсменов зависят от этнической принадлежности, физических нагрузок и функциональных систем организма. Приспособление организма к различным факторам среды

представляет собой длительный процесс, направленный на формирование экологического типа, обеспечивающего целостность организма и оптимальные условия для его жизнедеятельности. Длительная адаптация человека к экстремальным климатогеографическим условиям Севера повлияла на его морфометрические показатели. Так, антропометрическим признаком северного экотипа является низкорослость [23].

Анализ антропометрических данных (средние показатели роста $1,67 \pm 0,03$ м, массы тела - $69,91 \pm 5,68$ кг) показал, что среди 63 обследованных нами спортсменов преобладают лица с брахиморфным соматотипом. Такой соматотип характеризуется средним (22% из числа обследованных) или низким (67% из числа обследованных) ростом, относительно длинным туловищем, широкими плечами, большой окружностью груди.

Относительно высокие значения индекса массы тела ($24,65 \pm 1,18$) и индекса Рорера ($14,71 \pm 0,58$) свидетельствуют о большой плотности тела, что связано с высокими показателями силы мышц-сгибателей предплечья, разгибателей бедра и туловища (становой силой) обследованных нами высококвалифицированных борцов вольного стиля. Установлено, что борцы с большими обхватными размерами и весом тела более результативны [10]. Значение массы тела (как собственной, так и соперника) в борьбе настолько велико, что для уравнивания шансов на победу в этом виде спорта введены весовые категории.

Борьба относится к ациклическим видам спорта и характеризуется сложной-координированной двигательной деятельностью, осуществляемой в условиях дефицита пространства и времени, часто при ограниченном обзоре и затрудненном дыхании. В процессе интенсивной мышечной деятельности спортсмены расходуют большое количество энергии, что требует оптимального и своевременного восполнения энергетических затрат. По нормативам, энергозатраты у борцов должны составлять 4500-5500 ккал (70 ккал/кг массы тела) [17]. В табл. 1 приведены данные, отражающие суточный расход энергии спортсменами – борцами вольного стиля при различных видах деятельности.

Из данных, представленных в таблице, видно, что наибольший процент от суточных энергозатрат приходится на повышение спортивного мастерства – около 40%. С учетом основного обмена и специфического динамического действия пищи общие суммарные суточные энергозатраты во время учебно-тренировочного процесса составили 5609,28 ккал/сут, а во время учебно-тренировочных сборов – 5687,16 ккал/сут. Некоторое увеличение суммарных суточных энергозатрат спортсменов в июне-августе объясняется увеличением энергозатрат во время пассивного и активного отдыха, что является спецификой летних учебно-тренировочных сборов. Пересчет на 1 кг массы тела в среднем составил 80 ккал. Полученные нами результаты не противоречат литературным данным. По данным О.В. Григорьевой [5], у студентов-

Таблица 1

Суточный бюджет времени и расход энергии при различных видах деятельности спортсменов

Вид деятельности	Суточный бюджет времени	Энергозатраты, ккал/ч	В % от суточных энергозатрат	Суточный бюджет времени	Энергозатраты (ккал)	В % от суточных энергозатрат
	учебно-тренировочный процесс (сентябрь – май)			учебно-тренировочные сборы (июнь – август)		
Сон, отдых лежа	9 ч	581,65	17,13	8 ч	517,02	14,91
Прием еды	60 мин	90,26	2,66	60 мин	90,26	2,61
Личная гигиена (умывание, душ, сауна)	40 мин	97,65	2,87	50 мин	122,06	3,52
Пассивный отдых (беседа, чтение, подготовка к занятиям, ТВ, интернет)	3 ч 20 мин	307,91	9,06	5 ч 10 мин	477,26	13,76
Хозяйственная работа (стирка, уборка)	1 ч	130,01	3,83	1 ч	130,01	3,75
Активный отдых (ходьба в помещении, прогулка, проезд в автотранспорте)	3 ч	478,15	14,08	5 ч	796,92	22,99
Учеба	3 ч	377,12	11,10	-	-	-
Интенсивные физические нагрузки	3 ч	1333,62	39,27	3 ч	1333,62	38,46
ИТОГО:	24 ч	3396,35	100%	24 ч	3467,15	100%

Таблица 2

Фактический и рекомендованный суточный продуктовый набор борцов вольного стиля ШВСМ, г

Продукты	Лето (n=18)	Осень (n=11)	Зима (n=14)	Весна (n=20)	Норма*
Мясо (говядина, жеребятина, оленина, свинина, курица)	211,4 (40,3)	132,3 (20,5)	160 (18,3)	191,4 (37,4)	300
Мясопродукты (холодец, котлеты, сардельки)	100 (13,1)	78,6 (16,5)	81,1 (18,1)	113,2 (9,4)	50
Субпродукты говяжьи (язык, печень, потроха)	20,9 (2,4)	20 (3,5)	20,8 (3,7)	18,7 (2,8)	100
Рыба	100 (8,8)	100 (12,0)	150 (12,5)	97,7 (5,2)	90
Яйцо	47 (15,5)	47 (11,5)	47 (14,3)	47 (10,2)	47
Масло сливочное	20,6 (1,7)	15,5 (1,5)	40 (1,4)	35 (2,5)	80
Масло растительное	20 (0,8)	20 (1,2)	20 (1,4)	20 (1,1)	-
Молочные продукты (молоко, кефир)	300 (30,0)	300 (27,5)	300 (10,1)	300 (18,8)	600
Сметана	26,7 (2,2)	16,4 (3,0)	20,8 (2,1)	30,5 (1,3)	30
Сливки (куорчэх – взбитые с ягодами)	-	100±27,45	-	-	-
Сыры	9,8 (1,6)	18,6 (3,0)	10 (2,0)	10 (1,5)	30
Крупы	208,9 (28,2)	284,5 (16,2)	175,0 (14,2)	238,4 (11,4)	90
Овощи	94,4 (9,7)	160,9 (15,2)	100 (13,5)	65,2 (5,2)	400
Картофель	97,8 (8,7)	100 (6,5)	88,4 (7,1)	150,0 (10,9)	300
Фрукты свежие	262,8 (11,6)	300 (10,7)	67,2 (3,9)	73,3 (6,1)	500
Сладкое (сахар, конфеты и др.)	29,8 (5,1)	29,2 (4,9)	38,2 (3,4)	27,9 (4,2)	100
Мучные кондитерские изделия (булочка, кекс, корж и др.)	110,3 (6,5)	125,5 (3,4)	132,2 (6,5)	65,4 (5,0)	130
Макаронные изделия	96,1 (5,5)	183,6 (7,9)	186,1 (4,8)	150 (9,1)	-
Хлеб	237,2 (5,8)	189,1 (7,6)	105,0 (4,2)	154,2 (3,9)	350
Соки (натуральные, консервированные, морс, компот из с/х)	200 (17,0)	200 (21,3)	125,0 (7,2)	164,5 (6,5)	400
Напитки (чай черный, чай зеленый, кофе)	1275,0 (51,5)	1304,5 (72,1)	1019,4 (90,4)	1027,4 (47,0)	-
Вода	1750,0 (46,4)	1150,0 (30,1)	3800,00	5600,00	2000
Кока-кола	100,0 (18,9)	18,2 (1,8)	58,3 (5,5)	45,2 (3,6)	-
Мед	10 (0,8)	10 (1,2)	10 (1,4)	10 (1,3)	-
Орехи	70 (6,0)	70 (6,5)	70 (8,8)	70 (5,7)	-
ККАЛ	4234,3	4359,6	3999,3	3993,0	

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения в формате М (SD); * – рекомендуемый продуктовый набор для спортсменов – борцов вольного стиля (приказ №325 от 21.10.12 Минспорта РФ, приложение №10).

единоборцев уровень суточных энергозатрат равнялся 4310,2±62,1 ккал, а пересчет на 1 кг массы тела составил 59,04±7,12 ккал [5]. Но у высококвалифицированных спортсменов они могут быть выше [11,20].

Высокие энергетические затраты, связанные со спецификой подготовки высококвалифицированных спортсменов-единоборцев, должны восполняться оптимальным питанием. Рациональное питание является одним из важнейших направлений в улучшении физической работоспособности спортсменов и достижении ими высоких результатов в соревновательной деятельности. Обследованные нами

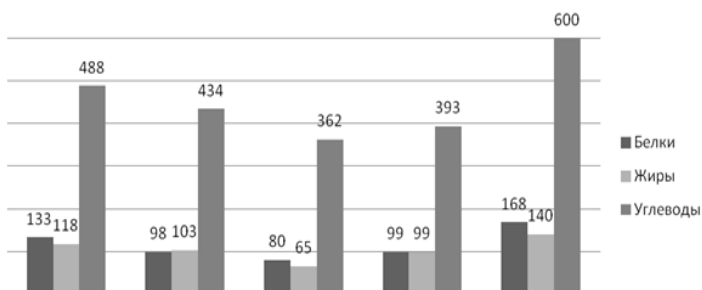
спортсмены находились на организованном четырехразовом питании в столовой ШВСМ. Вместе с тем, некоторые борцы, кроме питания в столовой, дополнительно перекусывали, как правило, через 2-3 ч после ужина (поздний ужин в 21-22 ч). В ежедневном рационе спортсменов присутствовали основные продукты питания: мясо и мясопродукты, рыба, молоко и молочные продукты, хлеб и мучные кондитерские изделия, различные виды круп, макаронные изделия, фрукты и овощи. В табл. 2 представлен основной суточный набор продуктов питания обследованных нами борцов вольного стиля в зависимости от сезона года.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют, что все продукты суточного набора во все сезоны года не соответствовали рекомендуемым нормативам. Так, наибольшее количество мяса (211,38 (40,3) г) спортсмены употребляли в летний период. Вместе с тем, его содержание в летнем рационе было в 1,4 раза меньше рекомендуемых величин. Наибольшее потребление молочной продукции спортсменами отмечено в осенний период года, однако оно было в 6,2 раза меньше рекомендуемого количества в день. Следует отметить, что молочные продукты, присутствующие в рационе спортсменов, не отличались разнообразием. Основными молочными продуктами были молоко и кефир. Сливочное масло, сметана, сыры, рыба потреблялись спортсменами в очень низких количествах в течение всего года. Яйца в достаточном количестве в суточном рационе присутствовали только в весеннее время года.

Фрукты в течение года спортсмены употребляли меньше рекомендуемых норм. Наибольшее потребление фруктов было отмечено в летнее время и составило 262,78 (11,6) г, что было в 1,9 раза меньше нормы. Овощи спортсмены потребляли в 5,5 раза меньше нормы в течение года. Общее количество углеводов восполнялось в основном за счет круп, хлеба и мучных кондитерских изделий. Сухофрукты, орехи и мед спортсмены употребляли в очень малых количествах. Суточная калорийность пищевого рациона борцов зависела от продуктового набора. В летний период калорийность рациона была наиболее высокой и составила 4234,3 ккал, осенний – 4359,6 ккал, зимний – 3999,3 ккал, весенний – 3993,0 ккал. Согласно полученным нами данным, средний показатель энергетической ценности суточного рациона борцов во все сезоны года составлял 4146,53 ккал, что на 13% ниже расчетной средней величины для данных спортсменов. Анализ сезонной динамики энергетической ценности рационов питания спортсменов показал, что энергетическая ценность фактического питания спортсменов покрывала основной обмен (ОО) и энергию, затраченную на интенсивные физические нагрузки только в летнее и осеннее время, а в зимнее и весеннее время года не соответствовала энергозатратам. Вместе с тем следует отметить, что с помощью хронометражного табличного метода суточный расход энергии может быть получен только ориентировочно. Приводимые

в таблицах энерготраты имеют относительное значение, так как расход энергии при выполнении даже одного вида работы может колебаться по разным причинам в зависимости от состояния организма, уровня тренированности и других факторов.

Расчет химического состава основных питательных веществ показал, что суточное потребление их спортсменами существенно отличалось от рекомендованных норм. Нами выявлено недостаточное поступление белков, жиров и углеводов во все сезоны года. Содержание основных пищевых веществ в суточном рационе питания борцов вольного стиля представлено на рисунке.



Содержание основных пищевых веществ в суточном рационе питания борцов вольного стиля (г)

Учебно-тренировочный процесс и участие в соревнованиях (республиканских, всероссийских и международных) требуют значительной мышечной работы, которая сопровождается усиленным распадом белков. Поэтому диета спортсменов должна содержать достаточное количество легкоусвояемого полноценного белка. При этом белки животного происхождения должны составлять 55-70% от общего их количества в рационе [4,13]. По нормативам для борцов на 1 кг веса в сутки рекомендуется употребление 2,4-2,5 г белков, 2,0-2,1 г жиров и 9-10 г углеводов. Масса тела наших спортсменов составила в среднем $69,91 \pm 5,68$ кг, следовательно, они должны употреблять в сутки 168 г белков. Данные, представленные на рисунке, показывают, что наиболее низкие количества основных компонентов пищи приходятся на зимний период. Так, дефицит белка в суточном рационе спортсменов (по сравнению с рекомендуемыми величинами) составил 53%. Даже в летний период, когда в суточный рацион входило наибольшее количество компонентов пищи, потребность в белке удовлетворялась только на 78%.

Известно, что обмен белка тесно связан с обменом других нутриентов, в частности калия, кальция и некоторых витаминов. При низком содержании белка в рационе в организме возрастает потеря калия и кальция, повышается суточная экскреция с мочой некоторых водорастворимых витаминов, несмотря на адекватное поступление их с пищей [16]. В единичных работах, посвященных спортивной биохимии, показано, что в сыворотке крови спортсменов Крайнего Севера снижен уровень магния и аскорбиновой кислоты [12].

Недостаточное содержание углеводов в рационе является фактором, лимитирующим физическую работоспособность спортсменов, поскольку

мышечная усталость может быть связана с истощением запасов гликогена в мышцах. При массе тела обследованных нами спортсменов ($69,91 \pm 5,68$ кг) количество углеводов в суточном рационе у них должно составлять

минимум 630 г, но даже в летний период потребность в углеводах удовлетворялась только на 78% (рисунке). Потребность в липидах у этих спортсменов в зимнее время удовлетворялась на 46%, в весеннее и осеннее время – на 70, летнее – на 84%, если учесть, что суточная потребность для них из расчета 2 г на 1 кг веса составляет 140 г.

Дефицит макро- и микронутриентов отрицательно сказывается на самочувствии спортсменов и их спортивных результатах. В связи с этим необходимо использование специальных продуктов спортивного питания и витаминно-минеральных препаратов в зависимости от интенсивности физических нагрузок, этапа тренировочного процесса и сезона года.

Большое значение для адаптации к физическим нагрузкам имеет соотношение основных компонентов питания – белков, жиров и углеводов, так как даже полная обеспеченность энергетических потребностей организма за счет одного или двух компонентов (преимущественно жиров или углеводов), при недостаточном поступлении других, например, белков, может стать причиной изменения обмена

веществ в организме. Современными исследованиями установлено, что оптимальное соотношение белков, жиров и углеводов в рационе спортсменов должно составлять 1:0,8:4, в процентном выражении это соответствует 15:24:61 (по калорийности) [2,6,18,22,26]. Фактическое весовое соотношение белков, жиров, углеводов (Белки:Жиры:Углеводы) суточного рациона обследованных нами спортсменов по сезонам года составило: в летний период года 1,1:0,9:3,7; осенний – 0,9:1,05:4,4; зимний – 1,2:0,8:4,5; весенний – 1:1:4. Распределение белков, жиров и углеводов в процентном соотношении к калорийности суточного рациона спортсменов в зависимости от сезона года было следующим: в летний период – 15:30:55; осенний – 13:30:57; зимний – 14:25:61; весенний период – 14:31:55. Приведенные данные свидетельствуют, что фактическое питание спортсменов по количественному и качественному составу пищевых веществ (белкам, жирам, углеводам) не соответствует нормативам, рекомендуемым для борцов. Результаты наших исследований согласуются с литературными данными [20,23,24].

Количественный и качественный анализ суточных рационов свидетельствует о превышении потребления жиров, причем за счет жиров животного происхождения, что создает предпосылки для нарушения липидного обмена у спортсменов и возникновения патологических состояний, например, болезней органов сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Относительное увеличение доли жиров, особенно в осенний период года, при низком содержании углеводов в суточных рационах спортсменов связано с большим потреблением кислорода и может привести к накоплению кетоновых тел в крови [25]. Кроме того, физические нагрузки в условиях холодного климата увеличивают уровень потребления кислорода, что ведет к ускорению окислительных процессов. Чрезмерная активация перекисного окисления липидов при употреблении жирной пищи является важнейшим дезадаптационным фактором, уменьшает двигательные возможности организма, его выносливость, снижает физическую работоспособность и, следовательно, отрицательно сказывается на спортивных показателях. В немногочисленных работах показано, что снижение работоспособности у спортсменов Якутии связано с накоплением продуктов перекисного окисления в организме спортсменов [14].

Заключение. Среди высококвалифицированных борцов вольного стиля якутской национальности преобладают лица с брахиморфным соматотипом. Такой соматотип характеризуется средним или низким ростом, относительно длинным туловищем, широкими плечами, большой окружностью груди. Относительно высокие значения индекса массы тела и индекса Рорера борцов вольного стиля свидетельствуют о большой плотности тела, что связано с высокими показателями силы мышц-сгибателей предплечья, разгибателей бедра и туловища (становой силой).

Суммарные суточные энерготраты борцов вольного стиля соответствуют нормативам, рассчитанным для борцов. Суточная калорийность пищевого рациона у борцов вольного стиля была ниже рекомендованных норм и не соответствовала энергетическим затратам во все сезоны года. Нарушено также соотношение основных пищевых нутриентов: белков, жиров и углеводов. При анализе количественной и качественной полноценности питания спортсменов были обнаружены снижение потребления белков, особенно в зимнее время, относительное превышение потребления жиров, причем за счет жиров животного происхождения, что является недопустимым, поскольку ухудшает спортивные результаты и создает предпосылки для нарушения липидного обмена. В то же время углеводов в рационах содержалось недостаточно, что является фактором, который существенно лимитирует физическую работоспособность, поскольку углеводы являются основным источником энергии для организма спортсменов. Таким образом, базовые рационы питания борцов вольного стиля Школы высшего спортивного мастерства г. Якутска не соответствовали принципам рациональности и сбалансированности, что может привести к снижению работоспособности и скорости восстановительных процессов и, как следствие, к ухудшению эффективности тренировочных занятий, если не будет проведена коррекция.

При организации рационального питания спортсменов, занимающихся спортом в условиях Севера, необходимо учитывать общие принципы организации питания, специфику вида спорта, сезон года, интенсивность физических нагрузок и этап тренировочного процесса.

Разработка норм питания спортсменов Крайнего Севера должна проводиться на уровне министерств и ве-

домств, к которым относится ШВСМ г. Якутска, а утвержденные нормы потребления энергии и пищевых веществ должны соответствовать затратам борцов вольного стиля.

При организации питания в Школе высшего спортивного мастерства г. Якутска необходимо использование специальных продуктов спортивного питания и витаминно-минеральных препаратов с целью оптимизации питания в зависимости от интенсивности физических нагрузок, этапа тренировочного процесса и сезона года. Применение специальных продуктов спортивного питания, витаминно-минеральных препаратов и контроль эффективности их использования должны осуществляться спортивным врачом. Вопросы, касающиеся применения специальных продуктов спортивного питания и витаминно-минеральных препаратов, должны входить в общую образовательную программу по воспитанию культурно-гигиенических навыков здорового питания.

Литература

1. Авцын А.П. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.
2. Avtsyn A.P. Human pathology in the North / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov. – M.: Medicine, 1985. – 416 p.
3. Альциванович К.К. О питании при занятиях спортом / К.К. Альциванович. – Минск: Современный литератор, 2001. – 299 с.
4. Alciyanovich K.K. On nutrition in sports / K.K. Alciyanovich. – Minsk: Modern writer, 2001. – 299 p.
5. Анализ количественной и качественной полноценности пищевых рационов спортсменов циклических видов спорта в подготовительном периоде / Н.В. Вдовенко, А.М. Иванова, Е.А. Лошкарева, Н.В. Панюшкина // Спортивная медицина. Материалы III Всероссийского конгресса «Медицина для спорта – 2013»: материалы конференций. – С. 65-66.
6. Analysis of quantitative and qualitative usefulness of food rations of cyclical sports athletes in the preparatory period / N.V. Vdovenko, A.M. Ivanova, E.A. Loshkareva, N.V. Panyushkina // Sports medicine. Materials of the III all-Russian Congress "Medicine for sport-2013": conference materials. – P. 65-66.
7. Борисова О.О. Питание спортсменов. – М.: Советский спорт, 2007. – 131 с.
8. Borisova O.O. Nutrition of athletes / O.O. Borisova. – M.: Soviet sport, 2007. – 131 p.
9. Григорьева О.В. Работоспособность студентов-спортсменов, специализирующихся в единоборствах, при регуляции массы тела с использованием пищевых биологически активных добавок: Дис. ... к-та пед. наук / О.В. Григорьева. – М., 2003. – 145 с.
10. Grigoryeva O.V. The performance of student-athletes, specializing in martial arts, in the regulation of body weight with the use of biologically active food additives: dissertation of candidate of pedagogical sciences / O.V. Grigoryeva. – M., 2003. – 145 p.
11. Карелин А.О. Правильное питание при занятиях спортом и физкультурой. – СПб.: Издательство «Дилла», 2003. – 256 с.
12. Karelin A.O. Proper nutrition in sports and physical culture / A.O. Karelin. – SPb.: «Dilya» Publishing House, 2003. – 256 p.
13. Лантев А.П. Руководство к практическим занятиям по гигиене / А.П. Лантев, И.Н. Малышева. – М.: Физкультура и спорт, 1975. – 176 с.
14. Laptev A.P. Guide to practical classes in hygiene / A.P. Laptev, I.N. Malysheva. – M.: Physical culture and sport, 1975. – 176 p.
15. Мартинчик А.Н. Альбом порций продуктов и блюд / А.Н. Мартинчик, А.К. Батуринов, В.С. Баева. – М., 1995. – 68 с.
16. Martinchik A.N. Album of portions of products and dishes / A.N. Martinchik, A.K. Baturin, V.S. Baeva. – M. – 1995. – 68 p.
17. Мартинчик А.Н. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания, №1-19/14-17 / А.Н. Мартинчик, А.К. Батуринов, А.И. Феоктистова. – М., 1996. – 32 с.
18. Martinchik A.N. Methodological recommendations for assessing the amount of food consumed by the method of 24-hour (daily) food reproduction, No. 1-19/14-17 / A.N. Martinchik, A.K. Baturin, A.I. Feoktistova. – M., 1996. – 32 p.
19. Мартиросов Э.Г. Морфофункциональная организация и спортивные достижения борцов высокой квалификации: Автореф. дис. – к-та пед. наук / Э.Г. Мартиросов. – М., 1968. – 25 с.
20. Martirosov E.G. Morphofunctional organization and sports achievements of highly qualified wrestlers: author. ... diss. of candidate of pedagogical sciences / E.G. Martirosov. – M., 1968. – 25 p.
21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации МР 2.3.1.2438-08.
22. Norms of physiological needs in energy and food substances for various population groups of the Russian Federation MP 2.3.1.2438-08.
23. Олесова Л.Д. Потребности организмов спортсменов в аскорбиновой кислоте в условиях Крайнего Севера / Л.Д. Олесова, Г.Е. Миронова // Якутский медицинский журнал. – 2004. – № 2 (6). – С. 16-21.
24. Olesova L.D. Needs of the body of young athletes in ascorbic acid in the conditions of the Far North / L.D. Olesova, G.E. Mironova // Yakut medical journal. – 2004. – №2 (6). – P. 16-21.
25. Особенности питания спортсменов / М.Н. Волгарев, К.А. Коровников, Н.И. Яловая [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 1985. – № 1. – С. 34-39.
26. Features of nutrition of athletes / M.N. Volgarev, K.A. Korovnikov, N. I. Yalovaya [et al.] // Theory and practice of physical culture. – 1985. – №1. – P. 34-39.
27. Охлопкова Е.Д. Состояние про- и антиоксидантного равновесия у борцов вольного стиля и боксеров на разных этапах тренировочного цикла / Е.Д. Охлопкова, Г.Е. Миронова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С. 19-22.
28. Okhlopova E.D. State of pro- and antioxidant balance in freestyle wrestlers and boxers at different stages of the training cycle / E.D. Okhlopova, G.E. Mironova // Yakut medical journal. – 2009. – №4. – P. 19-22.
29. Панин Л.Е. Гомеостаз человека в условиях высоких широт / Л.Е. Панин // 13 Международный конгресс по приполярной медицине. – Новосибирск, 2006. – С. 14.
30. Panin L.E. Human homeostasis in high latitude conditions / L.E. Panin // 13 international

congress on circumpolar medicine. – Novosibirsk, 2006. – P. 14.

16. Покровский А.А. Рекомендации по питанию спортсменов / А.А. Покровский. – М.: Физкультура и спорт, 1975. – 170 с.

Pokrovsky A.A. Recommendations for nutrition of athletes / A.A. Pokrovsky. – M.: Physical culture and sport, 1975. – 170 p.

17. Пшендин А.И. Рациональное питание спортсменов / А.И. Пшендин. – СПб.: ГИОРД, 2000. – 234 с.

Pshendin A.I. Rational nutrition of athletes / A.I. Pshendin. – SPb.: GIORД, 2000. – 234 p.

18. Роль факторов питания при интенсивных физических нагрузках спортсменов / В.М. Воробьева, Л.Н. Шатнюк, И.С. Воробьева [и др.] // Вопросы питания. – 2011. – Т. 80, №1. – С. 70-87.

The role of nutrition factors in intensive physical activity of athletes / V.M. Vorobyova, L.N. Shatnyuk, I.S. Vorobyova [et al.] // Questions of nutrition. – 2011. – Vol. 80, №1. – P. 70-87.

19. Сазонов Н.Н. Йодная недостаточность в Якутии / Н.Н. Сазонов // Якутский медицинский журнал. – 2003. – №4. – С. 14-18.

Sazonov N.N. Iodine deficiency in Yakutia / N.N. Sazonov // Yakut medical journal. – 2003. – №4. – P. 14-18.

20. Семёнова Е.И. Состояние фактического питания спортсменов Чурапчинского государственного института физической культуры и спорта (ЧГИФКиС) / Е.И. Семёнова, С.С. Сосина // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №2(22). – С. 65-67.

Semenova E.I. State of actual nutrition of athletes of the Churapchinsky state Institute of physical culture and sports / E.I. Semenova, S.S. Sosina // Siberian medical journal. – 2007. – №2(22). – P. 65-67.

21. Скурихин И.М. Химический состав российских пищевых продуктов: справочник / И.М. Скурихин, В.А. Тутельян. – М., 2002. – 236 с.

Skurikhin I.M. Chemical composition of Russian food products: reference book / I.M. Skurikhin, V.A. Tutelyan. – M. – 2002. – 236 p.

22. Слинейкер Р. Серьезные тренировки для спортсменов на выносливость: Пер. с англ. / Р. Слинейкер, Р. Браунинг. – Мурманск: Тулома, 2007. – 328 с.

Sleamaker R. Serious training for endurance athletes: trans. from English. / R. Sleamaker, R. Browning. – Murmansk: Tuloma, 2007. – 328 p.

23. Степанова Г.К. Морфологические и функциональные признаки адаптированности

молодых мужчин разных этносов Республики Саха (Якутия): Автореф. дис. д-ра мед. Наук / Г.К. Степанова. М., 2005. – 38 с.

Stepanova G.K. Morphological and functional signs of adaptability of young men of different ethnic groups of the Republic of Sakha (Yakutia): author. ... diss. of doctor of medical sciences / G.K. Stepanova. – M., 2005. – 38 p.

24. Фактическое питание и физическое состояние спортсменов сборной России по санному спорту / К.В. Выборная, Г.А. Азизбекян, Е.А. Рожкова и [др.] // Вопросы питания. – 2011. – Т. 80, №1. – С. 78-80.

Actual nutrition and physical condition of athletes of the Russian luge team / K.V. Vybornaya, G.A. Azizbekyan, E.A. Rozhkova, et al. // Questions of nutrition. – 2011. – Vol.80, №1. – P. 78-80.

25. Филатов А. Теория и практика жиросжигания / А. Филатов. – 2008. – 116 с.

Filatov A. Theory and practice of fat burning / A. Filatov. – 2008. – 116 p.

26. Lemon P.W. Effects of exercise on protein requirements / P.W. Lemon // Journal of Sports Science. 1991. – №9. – P. 53-70.

Lemon P.W. Effects of exercise on protein requirements / P.W. Lemon // Journal of Sports Science. – 1991. – №9. – P. 53-70.

Л.Г. Романова, Н.В. Покатилова, В. Бальтер, Э. Крюбези

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ИЗУЧЕНИИ ПИТАНИЯ ЯКУТОВ С XVII ПО XIX в.

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.17

УДК 392.8+903+550.4

Статья имеет целью ознакомить читателя с опытом применения методов гуманитарных и естественных наук для реконструкции питания древних якутов. Использованы этнографические тексты, археологический материал, анализ стабильных изотопов углерода $\delta^{13}\text{C}$ и водорода $\delta^2\text{H}$ на костном коллагене людей, животных и рыб. Отмечаются преимущества и недостатки использования данного анализа. Проведено исследование на наличие токсичных веществ в волосах погребенных.

Ключевые слова: Якутия, антропология питания, погребальная еда, анализ стабильных изотопов, токсичные вещества, методологические подходы в изучении питания.

Article is intended to acquaint the reader with experience in applying the methods of the human and natural sciences for the reconstruction of the diet of the ancient Yakuts. Ethnographic texts, archaeological material, analysis of the stable carbon isotopes $\delta^{13}\text{C}$ and nitrogen $\delta^{15}\text{N}$ on the bone collagen of humans, animals and fish were used. The advantages and disadvantages of using this analysis are noted. Detection of toxic substances in the hair of the deceased was made.

Keywords: Yakutia, anthropology of food, funeral meal, stable isotope analysis, toxin detection, methodological approaches in food studies.

Введение. Антропология питания получила свое развитие с 30-х гг. прошлого столетия и на сегодняшний день является активно развивающейся от-

раслью, для которой характерен междисциплинарный подход, использующий средства как гуманитарных, так и естественных наук. Пища является важнейшим элементом материальной культуры народа, а питание рассматривается как социокультурный феномен. Его эволюцию можно понять только в совокупности всех исторических, социально-экономических, культурных и даже политических факторов, которые участвуют в развитии общества. В питании отражаются развитие торговли и экономики, социальное структурирование, изменения в образе жизни, вкусы потребителя и способ потребления, народная медицина и традиционные обычаи, концепция мира народа и его взаимодействие с окружающей сре-

дой. Многосложный характер питания делает его открытым одновременно гуманитарным и биологическим наукам.

Якутия представляет особый интерес, поскольку, с одной стороны, высокая сохранность погребений и костных останков делает возможным не только изучение сопроводительного материала, но также и проведение биохимических анализов, а с другой стороны, эти результаты дополняются большим количеством этнографических работ и исторических документов. Важнейшие изменения в истории Якутии произошли в 1620-1630 гг., когда русские казаки проникли на среднюю Лену и присоединили новую территорию к Российской Империи. Это привело к развитию местной торговли с русски-

РОМАНОВА Любомира Григорьевна – аспирант Университета Тулузы 3 им. П. Сабатье, лаб. UMR 5288 AMIS, ст. препод. СВФУ им. М.К. Аммосова, liubomiraromanova@gmail.com; **ПОКАТИЛОВА Надежда Володаровна** – д. филол. н., проф., гл.н.с., и.о. зав. отделом ИГИ и МНС СО РАН, проф. СВФУ; **БАЛЬТЕР Венсан** – д.естеств.н. (PhD, HDR), с.н.с. Национального центра науч. исслед., Высшая Нормальная Школа Лиона, Ун-т им. Клод Бернар Лион 1; **КРЮБЕЗИ Эрик** – д.естеств.н. (PhD, HDR), д.м.н., проф. Ун-та Тулузы 3 им. П. Сабатье.

ми, а через них и к международному обмену, в частности через китайско-русские торговые пункты в Кяхте, а затем и в Нерчинске. В результате якуты, питание которых было основано на продуктах животноводства, охоты, рыбалки и собирательства, получили доступ к разнообразным товарам, в том числе к муке, сахару, чаю и табаку. В течение последующих столетий под влиянием новых продуктов, роль некоторой традиционной пищи и ее приготовления была уменьшена или вовсе исчезла (к примеру, с появлением зерновых утратило значение изготовление муки из сосновой коры, было значительно сокращено производство кумыса из молока кобылы, а вместо него стали потреблять большое количество чая). Изменения в питании привели к эволюции не только пищевых моделей, но также и символического значения пищи, ее использования в религиозных ритуалах (например, саламат, каша на основе муки и сливок, стал неотъемлемым элементом обряда кормления огня). На сегодняшний день изучение питания древних якутов носит описательный характер, между тем археологический и биологический подходы позволяют определить особенности диеты конкретных индивидов.

Материалы и методы. Этнографическое изучение. Питание якутов было описано в сообщениях путешественников начиная с XVII в. В конце XIX в. увеличивается количество этнографической литературы, посвященной пище. Появляются исследования, описывающие особенности питания в определенных географических районах [3] и различия в социальных группах [5]. Пища изучается в качестве подношения духам и погребальной обрядности [11]. Описывается развитие земледелия [8, 10], традиционные виды деятельности [9]. Позднее появляются специальные труды, посвященные пище якутов. В одном из них речь идет о пище якутов до развития земледелия [6]. В другой работе описаны обычаи и способы потребления традиционной пищи, включая и продукты, завезенные русскими, в частности пшеничный хлеб, представлен сопоставительный анализ с тюрко-монгольскими народностями [4].

Анализ археологических данных. В своей работе мы изучили 145 захоронений, раскопанных Саха-французской археологической экспедицией на территории Республики Саха (Якутия) с 2002 по 2015 г. Территория всех погребений была разделена на четыре географические зоны: Центральная

Якутия, Вилюйская группа районов, Верхоянский район и район р. Индигирка (Оймяконский улус). По результатам комплексного изучения, состоящего из радиоуглеродного анализа, дендрохронологии и анализа сопроводительного материала, погребения были отнесены к четырем хронологическим периодам: 1) до 1700 г., когда еще не отмечается русское присутствие, 2) 1700-1750 гг., условно названный «золотым веком» в связи с увеличением ассортимента сопроводительного инвентаря, который клали в гроб с усопшим или в могилу, 3) 1750-1800 гг., время некоего кризиса, связанного, скорее всего, с опустошительными эпидемиями и истреблением пушных зверей, служивших товаром для торговли и средством для уплаты ясака – налога, и 4) после 1800 г., когда христианство стало повсеместным, что вызвало трансформацию погребальной практики: захоронения этого времени, за исключением нескольких, не содержат сопроводительный материал [15]. Объектом нашего исследования становятся мясные и молочные остатки, найденные в этих погребениях. Наличие вечной мерзлоты на территории всей Якутии способствует удовлетворенной сохранности биологического материала в погребениях, что, в свою очередь, позволяет получать полноценные пробы для проведения биохимических анализов для определения питания якутов.

Анализ стабильных изотопов углерода и азота ($\delta^{13}\text{C}$ и $\delta^{15}\text{N}$). Суть данного метода заключается в выражении «мы то, что мы едим», другими словами, он помещает потребителя в пищевую цепочку. Метод состоит в извлечении коллагена из костей, который затем анализируется в масс-спектрометре. Костный коллаген возобновляется очень медленно, особенно у взрослых, что означает, что данные изотопного анализа отражают питание в среднем за последние 5-7 лет жизни захороненного [25]. Углерод и азот содержат два стабильных изотопа: «легкие», содержащие меньше нейтронов в ядре (C^{12} и N^{14}), и «тяжелые» изотопы (C^{13} и N^{15}). Концентрация последних используется для реконструкции питания конкретных индивидов. Различия в изотопном составе передаются по пищевой цепочке, при этом на каждом этапе происходит обогащение азотом на 3-5‰ и углеродом, примерно, на 1-2‰ [13, 14, 16, 19, 20]. Поглощение углерода определяется по типу фотосинтеза: растения, которые используют C_3 фотосинтез,

имеют низкую концентрацию: их изотопная подпись варьируется от -24‰ до -34‰, тогда как растения C_4 располагаются между -6‰ и -19‰ [23]. Изотопное значение углерода не одинаково для морских и наземных растений, поскольку содержание C^{13} в морской воде на 7‰ выше, чем в осадочной воде. Вследствие этого морские растения имеют более высокие значения изотопов углерода, чем растения фотосинтеза C_3 [20]. Значения растений пресной воды, а следовательно, и пресноводных рыб, могут быть очень разнообразными в зависимости от местных условий [14, 17]. Причиной этого различия может быть температура воды, особенно в глубоких озерах, проникновение солнечного света [18]. Чаще всего прослеживаются следующие значения азота: от 2 до 7‰ для наземных травоядных, от 7 до 12 ‰ для наземных хищников и от 12 до 20‰ для морских позвоночных [14].

Выявление никотина и теина в волосах. В волосах сохраняются молекулы, с которыми мы так или иначе имели контакт. Во время роста они накапливают внутри своей протеиновой структуры данные, соответствующие нашему питанию и окружающей среде. Необходимо отметить, что один сантиметр волоса содержит информацию об одном месяце условий жизни индивида [21]. В последние годы анализ волос успешно используется в клинических и судебных экспертизах для определения потребления наркотиков и других токсичных продуктов [24].

Результаты и обсуждение. Этнографические данные о питании якутов. В первых сочинениях путешественников в качестве пищи описываются растения, сосновая кора, дичь, в том числе птицы и грызуны, рыба и молочные продукты [2]. Отмечается распространение табака и алкоголя среди местного населения [1, 7]. В работах XIX в. основными продуктами питания названы хлеб, мясо, молочные продукты, рыба и чай [12]. Кумыс отделяется от остальных молочных продуктов, отмечаются большая роль растительной пищи и распространение чая и хлеба [9]. Озерная рыба (карась и голянь) считается пищей для бедняков, а кобылье мясо – самым почетным [5]. Учитывая разнообразие географических условий Якутии, А. Саввин [6] предлагает различать четыре региона по типу питания их жителей: 1) южные районы: Центральная Якутия, бассейны рек Вилюй и Олекма, где сосредоточены 92-93% якутского населения. Главными видами

деятельности являются скотоводство и коневодство, а значит в диете преобладают мясные и молочные продукты; 2) равнины нижней Лены и Вилюя, а также Индигирки и Колымы, характеризующиеся наличием озер. В этом районе преобладает рыболовство. Рыба и молочные продукты составляют основу питания; 3) горные районы на территориях Верхоянска, Момы, Оймякона и часть Саккырыра. Основными видами деятельности в этих местностях являются коневодство и охота. Мясо потребляется часто, но рыболовство и собирательство также играют важную роль; 4) Крайний Север, покрывающий побережье севернее 68-70° долготы. Основной едой здесь являются рыба и дичь.

Погребальная еда у якутов. Остатки еды были обнаружены в одной трети из всех изученных погребений (55/145), при этом если до XIX в. пища в них встречается в 43-69% случаев, то после 1800 г. только 7% погребений содержат остатки еды. Речь идет в основном о мясных и молочных остатках, лежащих непосредственно на земле или содержащихся в посуде. Тризна может находиться внутри или снаружи гроба, чаще всего в ногах погребенного, реже рядом с головой. В большинстве случаев мясо положено с костью, иногда попадают кусочки мяса без костей в посуде или на деревянной шпалке. В основном речь идет о конине или жеребятине, исключение составляют говядина или мясо дичи: зайца, утки или журавля. Молочные продукты имеют густую и/или жирную консистенцию: это могут быть кисломолочный продукт суorat или тар, в этом случае они содержатся в кытыйа, либо сливки или масло, налитые в берестяной туяс, матаарчах или чороон (разного вида посуда). Посуда может быть прикрыта кожей, берестой или дощечкой. Нередко в кытыйа положена деревянная ложка. В погребении Омук 1, датируемом XIX в., была обнаружена металлическая тарелка с молочно-ягодным содержимым. В местности Дьарама были обнаружены три детских захоронения, содержащих незначительное количество рыбных костей.

Представленные остатки пищи позволяют говорить о еде как части погребально-поминальной обрядности. Якуты верили, что душа отправляется в долгое опасное путешествие, чтобы достичь другой мир, где существует жизнь после смерти, похожая на земную жизнь с ее материальными нуждами. Однако необходимо иметь в виду,

что положенная в могилу еда не обязательно отражает повседневное питание погребенного при жизни. Также мы не всегда имеем возможность восстановить полную картину погребального обряда. В частности, пустая посуда изначально могла содержать молочную еду жидкой консистенции, которая выветрилась со временем и не дошла до наших дней.

Возможности биохимических исследований в изучении питания.

При реконструкции питания человека необходимо сначала проанализировать изотопный состав возможных участников трофической цепи. Для этого нами были проанализированы остатки костей животных, положенные в качестве тризны в погребениях, а также, за недостатком археологических свидетельств, современные речные и озерные рыбы. Коллаген, извлеченный из бедренной кости погребенных, был исследован у 61 индивида. Преимущество метода стабильных изотопов заключается в точной количественной оценке питания конкретных индивидов и особей. Он позволяет определить тип окружающей среды, в которой существовали анализируемые, и главный источник их питания: растения, рыба или наземное животное. Несмотря на достоинства этого метода, существуют и некоторые недостатки. Так, он не дает возможность различить разные типы животного белка, потребленного индивидом, поскольку мясо и молочные продукты имеют одинаковое изотопное значение. Кроме того, представляет сложность определение питания, основанного на пресноводной рыбе, поскольку ее изотопное значение может быть близким к наземным животным [19]. Анализы подтвердили преимущественно мясо-молочное питание древних якутов, с некоторыми районными особенностями. Так, наиболее низкие показатели стабильных изотопов азота были обнаружены в Верхоянском и Оймяконском районах, где $\delta^{15}\text{N}$ равен $10,0 \pm 0,5\text{‰}$ (1SD, n=15), что говорит о питании, основанном на мясе и молоке животных. В отличие от северных районов в Вилюйском районе были отмечены высокие показатели $\delta^{15}\text{N}$ ($11,7 \pm 0,9\text{‰}$, 1SD, n=9). Образцы из Центральной Якутии показывают широкий спектр значений $\delta^{15}\text{N}$, который варьируется от 9,5 до 11,9‰ ($11,0 \pm 0,7\text{‰}$, 1SD, n=34). Эти данные указывают на важную роль рыбы в питании индивидов из этих двух регионов. Сравнение диеты между взрослыми мужчинами и женщинами не показало различий. Средние значения, как

$\delta^{15}\text{N}$, так и $\delta^{13}\text{C}$, оказались одинаковыми для мужчин ($\delta^{13}\text{C} = -20,4 \pm 0,4\text{‰}$ и $\delta^{15}\text{N} = 10,8 \pm 0,8\text{‰}$, 1SD, n=25) и для женщин ($\delta^{13}\text{C} = -20,4 \pm 0,3\text{‰}$ и $\delta^{15}\text{N} = 10,8 \pm 0,8\text{‰}$, 1SD, n=21), что подтверждает схожие пищевые практики для обоих полов. Вопреки этнографическим данным, утверждающим о преимущественно рыбном питании бедного слоя населения, изотопные данные это не показывают. Однако вариативность стабильных изотопов азота и углерода намного ниже у индивидов, имеющих богатое погребение с большим количеством артефактов ($\delta^{13}\text{C} = -20,4 \pm 0,1\text{‰}$ и $\delta^{15}\text{N} = 11,2 \pm 0,5\text{‰}$, 1SD, n=9). Это свидетельствует о том, что у них было более стабильное питание, чем у индивидов из других социальных групп [22].

Для выявления потребления чая и табака нами были проанализированы 47 образцов волос погребенных. Мы используем анализ волос для выявления и/или измерения концентрации а) никотина или котинина, его первичного метаболита и б) трех метилксантинов (кофеина, теофиллина и теобромина). Содержание первого позволяет узнать, курил ли человек при жизни или был «пассивным курильщиком». Три метилксантина являются стимулирующими составляющими чая и позволяют выявить и/или измерить потребление чая древними якутами. Анализ хорошо сохраненного материала и применение специальных методов выявления позволяют сегодня надежно и точно определить дозировку этих токсичных веществ. На данном этапе работы мы можем утверждать о нерегулярном потреблении чая и табака якутами с конца XVII в.

Заключение. Антропология питания, находящаяся на стыке биологии и гуманитарных наук, является на сегодняшний день активно развивающейся отраслью науки. Традиционно питание древних народностей было изучено историками и археологами благодаря письменным и материальным источникам, но сегодня возможности биологических и биохимических анализов на человеческих образцах открывают новую перспективу в изучении условий жизни и питания в прошлом. Этнографическая литература с XVII по XX в. свидетельствует о питании якутов, основанном на продуктах скотоводства. Охота, рыбалка и собирательство имеют вспомогательную роль, которая зависит от географического района. В литературе подчеркивается важность молочно-растительной пищи. Отмечается изменение питания якутов с при-

ходом на территорию края русских, с введением новых продуктов питания и развитием сельского хозяйства. Анализ археологического материала свидетельствует о важности погребальной еды в захоронениях до массовой христианизации в XIX в. Она состоит преимущественно из конины/жеребятины и молочных продуктов. Анализ стабильных изотопов азота и углерода на костном коллагене указывает на трофический уровень индивида, т.е. его положение в пищевой цепи. Исследованные образцы показывают потребление мяса, молока и рыбы. Наконец, впервые потребление чая и табака становится объектом специального изучения. В рамках данной статьи даются методологические основы анализа токсичных веществ в волосах погребенных, который показывает нерегулярное потребление данных продуктов якутами с конца XVII в.

Каждый из представленных методов, использованных для реконструкции питания якутов, имеет свои преимущества и недостатки, что обосновывает интерес к комплексному изучению питания. Так, этнографическая литература дает общую информацию, придает контекст и необходима для интерпретации результатов анализов. При анализе археологического материала необходимо помнить о его избирательном характере, он не всегда отражает повседневное питание погребенного при жизни. Метод стабильных изотопов позволяет определить особенности питания конкретных индивидов, а анализ группы дает представление о различиях между людьми разных полов и социального положения. Однако не делает различий между потреблением мяса и молока, не показывает роль растительной пищи, разнообразие которой мы можем узнать только из этнографических источников. Сравнение результатов различных дисциплин помогает проследить за эволюцией питания у якутов во всей его сложности и многообразии.

Литература

1. Георги И.Г. Описание всех обитающих в Российском государстве народов: их житейских обрядов, обыкновений, одежд, жилищ, упражнений, забав, вероисповеданий и других достопамятностей. Ч.II: О народах татарского племени и других не решенного еще происхождения Северных Сибирских / И.Г. Георги. – СПб., 1799. – 178 с.
2. Georgi I.G. Description of everyone living in Russian state: their everyday rites, customs, clothing, housing, exercise, fun, religion and other memorials. P.II: About the peoples of the Tatar nation, and others with undecided origin of the Northern Siberia / I.G. Georgi. – SPb. – 1799 p.
3. Линденау Я.И. Описание народов Сибири (первая половина XVIII века) / Я.И. Линденау. – Магадан: Магаданское книжное издательство, 1983. – 176 с.
4. Lindenaу Ya.I. Description of the peoples of Siberia (first half of the 18th century) / Ya.I. Lindenaу. – Magadan: Magadan Book Publishing. – 1983.
5. Маак Р. Вилюйский округ Якутской области. Ч.3 / Р.Маак. – СПб., 1887. – 192 с.
6. Maak R. Vilyuisk district of the Yakut. Part 3 / R. Maak. – SPb. – 1887.
7. Николаев-Сомоготто С.И. Пища якутов (в свете соседних культур) / С.И. Николаев-Сомоготто. – Якутск: Якутский край, 2009. – 168 с.
8. Nikolaev-Somogotto S.I. Yakut food (in the light of neighboring cultures) / S.I. Nikolaev-Somogotto. – Yakutsk: Yakutskij kraj. – 2009. – 168 p.
9. Приклонский В.Л. Материалы по этнографии якутов Якутской области / В.Л. Приклонский // Известия Восточ.-Сибирского отд. Императорского русс. Географич. Об-ва. – Иркутск, 1887. – № 18. – С. 1-43.
10. Prikloński V.L. Materials on ethnography of the Yakuts of the Yakutsk region / V.L. Prikloński // Izvestiya VSO IRGO. – 1887. – №18. – P.1-43.
11. Саввин А.А. Пища якутов до развития земледелия (опыт историко-этнографической монографии) / А.А. Саввин. – Якутск: ИГИ АН РС (Я), 2005. – 376
12. Savvin A.A. Yakut food before the development of agriculture (experience of historical and ethnographic monograph) / A.A. Savvin. – Yakutsk: IGI AN RS (Ya), 2005. – 376 p.
13. Сарычев Г.А. Путешествие флота капитана Сарычева по Северо-Восточной части Сибири, Ледовитому морю и Восточному океану, в продолжение осьмилет, при Географической и Астрономической морской Экспедиции, бывшей под начальством Флота Капитана Биллингса, с 1785 по 1793 год / Г.А. Сарычев. – СПб.: типография Шнора, 1802. – 192 с.
14. Sarychev G.A. The voyage of Captain Sarychev's fleet through the North-Eastern part of Siberia, the Arctic Sea and the Eastern Ocean, for eight years, during the Geographic and Astronomical Marine Expedition, under the command of the Captain Billings Fleet, from 1785 to 1793 / G.A. Sarychev. – SPb.: Tipografiya Shnora, 1802. – 192 p.
15. Сергеев К. Народы России. Якуты / К. Сергеев; ред. Н. Харузин. – М.: Типография Об-ва распротр. полезных книг, 1898. – С. 5-40.
16. Sergeev K. The peoples of Russia. Yakuts / K. Sergeev. – M.: Tipografiya Obshhestva rasprostraneniya poleznykh knig, 1898. – P. 5-40.
17. Серошевский В.Л. Якуты. Опыт этнографического исследования. Т.1. / В.Л. Серошевский. – СПб.: Типография Главного Управления Уделов, 1896. – 720 с.
18. Seroshevskij V.L. Yakuts. Ethnographic research experience. V.1 / V.L. Seroshevskij. – SPb.: Tipografiya Glavnogo Upravleniya Udelov, 1896. – 720 p.
19. Трошанский В.Ф. Землепользование и земледелие у якутов / В.Ф. Трошанский // Сибирские вопросы. – СПб., 1908. – № 33-34. – С. 5-15.
20. Troshhanskij V.F. Land use and agriculture by the Yakuts / V.F. Troshhanskij // Sibirskie voprosy. – SPb., 1908. – №33-34. – P.5-15.
21. Трошанский В.Ф. Эволюция черной веры (шаманства) у якутов / В.Ф. Трошанский. – Казань: Типо-литография Казанск. ун-та, 1903. – 212 с.
22. Troshhanskij V.F. The evolution of the black faith (shamanism) among the Yakuts / V.F. Troshhanskij. – Kazan': Tipolitografiya Kazanskogo universiteta, 1903. – 212 p.
23. Шиманский А.И. Пища якутов / А.И. Шиманский // Известия ВСО ИРГО. – Иркутск: Типография Н. Н. Синицина, 1885. – Т. 16. – С. 310-319.
24. Shimanskij A.I. The food of the Yakuts / A.I. Shimanskij // Izvestiya VSO IRGO, 1885. – V. 16. – P. 310—319.
25. Ambrose S.H. The isotopic ecology of East African mammals / S.H. Ambrose, M. J. De Niro // Oecologia. – 1986. – № 69. – P. 395-406.
26. Bocherens H. Isotopes stables et reconstitution du régime alimentaire des hominidés fossiles / H. Bocherens // Bulletins et mémoires de la Société d'anthropologie de Paris, Nouvelle Série. – 1999. Vol. 11, №3-4. P. 261-287.
27. Crubézy E. Vainqueurs Ou Vaincus ? / E. Crubézy, D Nikolaeva. – Paris : Odile Jacob. 2017. – 246 p.
28. De Niro M.J. Influence of diet on the distribution of carbon isotopes in animals / M. J. De Niro, S. Epstein // Geochimica et Cosmochimica Acta. – 1978. – №42. – P. 495-506.
29. Diet reconstruction of prehistoric hunter-gatherers in the lake Baikal region / M.A. Katzenberg, V. I. Bazaliiskii, O. I. Goriunova [et al.] // Prehistoric Hunter-Gatherers of the Baikal Region, Siberia: bioarchaeological studies of past life ways. – Philadelphia: University of Pennsylvania Press. – 2010. – P. 175-192.
30. Hecky R.E. Contributions of Benthic Algae to Lake Food Webs as Revealed by Stable Isotope Analysis / R.E. Hecky, R.H. Hesslein // Journal of the North American Benthological Society. – 1995. – №14 (4). – P.631-653.
31. Hedges R.E.M. Nitrogen isotopes and the trophic level of humans in archaeology / R.E.M. Hedges, L. M. Reynard // Journal of Archaeological Science. – 2007. – № 34. – P. 1240-1251.
32. Herrscher E. Alimentation d'une population historique. Analyse des données isotopiques de la nécropole Saint-Laurent de Grenoble (XIII-Xe siècle, France) / E. Herrscher // Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris. – 2003. – №15 (3-4). – P. 149-269.
33. Pecoraro V. Measurement of hair growth under physiological conditions / V. Pecoraro, I.P.L. Astore // Hair and hair disease. – Berlin: Springer-1990. – P. 237-254.
34. Romanova L. Diet of autochthonous populations in Yakutia using isotopic, ethnographic, historical and archaeological data / L. Romanova, V. Balter, L. Simon, P. Gerard, N. Pokatilova, E. Crubezy // Journal of Archaeological Science: Reports. – 2019. – № 28.
35. Smith B.N. Two categories of 13C/12C ratios for higher plants / B.N. Smith, S. Epstein // Plant Physiology. – 1971. – №47. – P. 380-384.
36. The anatomical mummies of Mombello: detection of cocaine, nicotine, and caffeine in the hair of psychiatric patients of the early 20th century / F. Musshoff, H. Fels, A. Carli, D. Piombino-Mascoli // Forensic Science International. – 2017. – №270. – P. 20-24.
37. Tykot R.H. Isotope analyses and the histories of maize / R.H. Tykot // Histoire of Maize: Multidisciplinary Approaches to the Prehistory, Linguistics, Biogeography, Domestication, and Evolution of Maize. – Academic Press (Elsevier). – 2006. – P. 131-142.

Т.Е. Бурцева, Н.И. Дуглас, С.С. Слепцова, Н.М. Гоголев,
Т.Ю. Павлова, Е.А. Борисова, И.С. Бульший,
М.П.Слободчикова

ОСНОВНЫЕ ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.18

УДК 616-053.2(571.56)

Представлены ключевые индикаторные показатели службы охраны здоровья матери и ребенка за 2000-2018 гг. в арктических районах Республики Саха (Якутия) и в целом в РС (Я) и Российской Федерации. Проведен анализ показателя младенческой и материнской смертности в РС(Я), в том числе в Арктической зоне. Отмечено, что по данным официальной медицинской статистики, показатель младенческой и материнской смертности в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) достиг исторического минимума.

Ключевые слова: младенческая смертность, материнская смертность, Якутия, Арктическая зона.

The article presents the key indicators of the maternal and child health service for 2000-2018 in the Arctic regions of the Republic Sakha (Yakutia) and in general in the RS (Ya) and the Russian Federation. The article analyzes the indicator of infant and maternal mortality in the RS (Ya), including in the Arctic zone. It is noted that according to the official medical statistics, the infant and maternal mortality rate in the Arctic zone of the Republic Sakha (Yakutia) has reached a historical minimum.

Keywords: infant mortality, maternal mortality, Yakutia, Arctic zone of Russia.

Введение. До настоящего времени Республика Саха (Якутия) остается одним из самых изолированных и труднодоступных регионов России, особенно в Арктической зоне. В числе принципиально важных вопросов остается проблема организации медицинской помощи населению в Арктической зоне Российской Федерации.

Младенческая и материнская смертность – это индикаторные и основные демографические показатели, наиболее наглядно отражающие уровень развития страны, региона и системы здравоохранения.

Региональная программа развития детского здравоохранения в Республике Саха (Якутия) на 2019-2024 гг. включает в себя создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи. Ключевыми индикаторами данной программы в разделе охраны здоровья матери и ребенка являются:

1. Снижение уровня младенческой смертности в Республике Саха (Якутия) до 4,2 на 1000 родившихся живыми к 2024 г.

2. Достижение доли преждевременных родов (22-37 недель) в перинатальных центрах до 55,0% в 2024 г. путем повышения эффективности службы родовспоможения и детства.

3. Снижение детской смертности в возрасте 0-4 лет на 1000 родившихся живыми до 5,9 в 2024 г.

4. Снижение детской смертности в возрасте 0-17 лет на 100 000 детей соответствующего возраста до 55,0 в 2024 г.

Уже на этапе реализации региональной программы следует отметить существенные положительные результаты при достижении индикаторов эффективности.

Материалы и методы исследования. Арктическая зона Республики Саха (Якутия) представлена 13 заполярными и приполярными районами (улусами): Абыйский, Аллаховский, Анабарский национальный (долганско-эвенкийский), Булунский, Верхнеколымский, Верхоянский, Жиганский национальный эвенкийский, Момский, Нижнеколымский, Оленекский эвенкийский национальный, Среднеколымский, Усть-Янский, Эвено-Бытантайский национальный.

Нами проведен анализ медико-демографических показателей по охране здоровья матери и ребенка за 2000-2018 гг. по РС (Я) и по арктиче-

ским районам республики. Для анализа использовалась база данных государственного учреждения «Якутский республиканский медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия)» (выпуски сборников статистических материалов "Основные показатели состояния здоровья населения, деятельности и ресурсы учреждений здравоохранения Республики Саха Якутия" за 2003, 2006, 2008, 2013, 2018 и 2019 гг.). В эту базу данных включены все случаи рождения, смерти, первичной и общей заболеваемости населения за 2000-2018 гг. Проведен контент-анализ данных.

Учитывая методическую важность возрастного аспекта в настоящем исследовании, нами выбран возрастной интервал, который соответствует мировой практике изучения младенческой смертности и характеру собираемых сведений органов государственной статистики РФ, а именно: от 0 до 1 года (или до 1 года). Для проведения исследования выбрана арктическая группа районов как наиболее труднодоступная.

Сведения об оценке численности населения за 2000-2018 гг. приводятся по постоянному населению. Общие коэффициенты рождаемости и смертности рассчитываются как отношение соответственно числа родившихся живыми и числа умерших в течение календарного года к среднегодовой численности населения, которая рав-

Медицинский институт СВФУ М.К. Аммосова: **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф., в.н.с.-зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru, **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, **ГОГОЛЕВ Николай Михайлович** – к.м.н., директор института, **ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна** – к.м.н., доцент, **БОРИСОВА Елена Афраимовна** – к.м.н., доцент, **БУЛЬШИЙ Ирина Сергеевна** – аспирант, **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – препод. СПбГПМУ.

Таблица 1

Показатель рождаемости в арктических районах РС (Я) и в целом в РС (Я) и РФ за 2000-2018 гг., на 1000 населения

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018
Абыйский	15,4	10,6	15,1	13,6	9,6	13,6	12,5
Аллаиховский	15,3	17,3	12,4	19,6	18,1	14,7	13,6
Анабарский	19,7	20,3	17,9	20,5	20,8	21,8	16,2
Булунский	14,6	11,9	15,2	14	14,1	14,3	11,4
Верхнеколымский	10,0	10,1	10,3	11,7	12,0	11,0	8,8
Верхоянский	15,0	15,5	18,7	19,8	18,3	16,8	13,5
Жиганский	12,6	19,9	22,4	22,8	17,9	18,0	16,9
Момский	17,3	19,2	17,9	23,2	18,0	17,6	14,4
Нижнеколымский	11,6	12,8	14,3	17,9	15,5	12,9	14,5
Оленекский	11,6	13,7	24,1	22,1	22,5	22,8	23,6
Среднеколымский	13,9	12,8	17,5	19,3	15,1	16,3	13,4
Усть-Янский	9,0	10,3	11,9	17,9	17,6	15,5	13,2
Эвено-Бытантайский	22,6	11,5	16,8	16,1	18,3	17,9	22,0
Средняя по арктическим районам	14,5	14,3	16,5	18,3	16,6	16,2	14,3
по РС (Я)	13,5	14,3	16,8	17,1	16,0	14,5	13,7
по РФ	8,7	10,2	12,4	13,3	12,9	11,5	10,9

Примечание. Показатели в табл. 1-5 взяты из упомянутых статистических сборников.

Таблица 2

Абсолютная численность родов в арктических районах РС (Я) и в целом в РС (Я) за 2000-2018 гг.

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018
Абыйский	64	40	57	15	14	21	13
Аллаиховский	50	45	27	13	13	5	5
Анабарский	51	65	31	15	29	32	6
Булунский	135	107	118	66	74	54	33
Верхнеколымский	57	51	47	23	37	25	21
Верхоянский	246	184	214	133	115	79	39
Жиганский	42	58	69	59	50	37	34
Момский	68	69	54	39	24	33	6
Нижнеколымский	98	68	51	38	42	19	24
Оленекский	58	34	58	16	17	10	12
Среднеколымский	117	78	123	89	57	61	30
Усть-Янский	100	78	80	72	50	61	30
Эвено-Бытантайский	26	9	8	3	3	2	2
Итого по арктическим районам	1112	886	937	581	525	439	255
Доля, %	8,4	6,4	5,9	3,5	3,4	3,2	1,9
РС (Я)	13147	13656	15905	16379	15425	13686	13375

на средней арифметической из величин численности населения на начало данного и начало следующего года.

По полученным подсчетам сформирована динамика младенческой смертности. Определена тенденция повышения или понижения данного показателя по районам, по арктическим районам в целом и по РС (Я). Используются методы сравнительного анализа и описательная статистика.

Представлены 3-уровневая система оказания медицинской помощи беременным и роженицам, учитывающая специфику региона и коечный фонд.

Детальный анализ медико-демографических показателей дает возможность оценить эффективность использования ресурсов здравоохранения и положительные индикаторы эффективности реализации крупных федеральных и региональных программ охраны здоровья матери и ребенка.

Результаты и обсуждение. Организация и деятельность службы родовспоможения и медицинской помощи детям в Республике Саха (Якутия) представлена следующим образом. В республике функционирует 741 акушерская койка, обеспеченность койками составила 31,0 на 10 тыс. женщин фертильного возраста (2017г. – 31,3). Из общего числа коек для беременных и рожениц – 339 с обеспеченностью 14,2 на 10 000 (2017г. – 15,0), коек для беременных с патологией – 402 с обеспеченностью 16,8 (2017г. – 16,3). Коек гинекологического профиля - 402, обеспеченность ими составила 8,1 на 10 000 женского населения (2017г. - 8,0).

Обеспеченность акушерскими койками в Республике Саха (Якутия) на 01.01.2018г. составила 31,0, что превышает среднероссийский показатель (РФ в 2017г. – 17,99). Это обусловлено масштабами территории республики, отдаленностью труднодоступных населенных пунктов от медицинских организаций и отсутствием транспортной инфраструктуры, особенно в Арктической зоне республики.

Обеспеченность акушерами-гинекологами в 2018 г. составила 5,7 на 10 тыс. женского населения (2017 г. – 5,6). Физических лиц врачей акушеров-гинекологов - 284, из них имеют квалификационную категорию 62,7% (2017 г. – 62,7%), в том числе высшую – 38,4 (2017 г. – 35,9), первую – 16,2 (2017г. – 14,9), вторую – 8,1% (2017 г. – 12%). Сертификат специалиста имеют 99,6% акушеров-гинекологов (2017 г. – 99,3%).

В республике согласно приказу МЗ и СР РФ от 02 октября 2009г. №808н

«Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» с 2011г. организована трехуровневая система оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и новорожденным. В 2013г. согласно приказу № 572н от 12 ноября 2012г. МЗ РФ оказание медицинской помощи по профилю акушерства проводится по уровням:

I уровень - 29 родильных отделений с 283 койками, что составляет 38,2% в структуре акушерского коечного фонда,

II уровень - 6 родильных отделений

с 218 койками (29,4%) (Алданская, Ленская, Мегино-Кангаласская, Мирнинская, Нерюнгринская, Хангаласская центральные районные больницы),

III уровень - 2 перинатальных центра с 240 койками (32,4%) в составе Республиканской больницы №1-Национального центра медицины и Якутской республиканской клинической больницы.

Коечный фонд педиатрической службы Республики Саха (Якутия) представлен соматическими (педиа-

Таблица 3

Доля нормальных родов в арктических районах РС (Я) и в целом в РС (Я) за 2000-2018 гг., %

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018
Абыйский	50,0	75,0	43,9	86,7	78,6	95,2	76,9
Аллаиховский	98,0	71,1	51,9	100,0	53,8	20,0	60,0
Анабарский	70,6	49,2	71,0	73,3	75,9	56,3	33,3
Булунский	31,1	37,4	65,3	39,4	75,7	81,5	81,8
Верхнеколымский	71,9	68,6	74,5	43,5	89,2	72,0	71,4
Верхоянский	78,5	23,4	39,7	85,7	85,2	77,2	33,3
Жиганский	80,9	82,8	71,0	83,1	84,0	78,4	79,4
Момский	52,9	26,1	46,3	30,8	45,8	69,7	83,3
Нижнеколымский	81,4	58,8	68,6	84,2	78,6	52,6	91,7
Оленекский	82,8	43,8	79,3	100,0	82,4	70,0	83,3
Среднеколымский	81,2	38,5	71,5	67,4	40,4	32,8	26,7
Усть-Янский	15,0	25,6	73,8	94,4	72,0	75,4	90,0
Эвено-Бытантайский	42,3	88,9	100,0	100,0	66,7	100,0	50,0
Итого по арктическим районам РС (Я)	64,3	53,0	65,9	76,0	71,4	67,8	66,2
РС (Я)	33,7	42,7	50,0	52,3	51,2	48,6	47,9

Таблица 4

Показатель младенческой смертности в арктических районах РС (Я) и в целом РС (Я) и РФ за 2000-2018 гг., на 1000 родившихся живыми

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	‰
Абыйский	25,0	20,4	14,9	15,2	25,6	0	0	
Аллаиховский	30,8	38,6	0	18,9	0	25,0	0	
Анабарский	95,9	47,5	18,2	13,3	0	13,0	0	
Булунский	13,8	17,9	16,0	0	16,0	0	10,5	
Верхнеколымский	15,9	0	0	0	19,6	0	0	
Верхоянский	20,4	15,4	12,5	8,8	0	5,2	0	
Жиганский	12,5	0	20,8	0	26,3	0	0	
Момский	22,7	0	12,0	51,5	10,3	0	0	
Нижнеколымский	22,5	0	41,5	12,7	14,7	0	0	
Оленекский	27,4	17,9	20,2	11,4	22,2	0	0	
Среднеколымский	7,1	22,7	7,2	20,7	0	8,2	10,0	
Усть-Янский	22,5	0	20,8	0	17,9	18,0	10,8	
Эвено-Бытантайский	54,1	0	0	0	0	0	0	
Средняя по арктическим районам РС (Я)	28,5	13,9	14,2	11,7	13,1	5,3	2,4	-26,1
по РС (Я)	17,6	10,6	7,2	7,6	7,2	5,1	5,0	-12,6
по РФ	15,3	11,0	7,5	6,5	6,0	5,6	5,1	-10,2

Таблица 5

Случаи материнской смертности в арктических районах РС (Я) и в РС (Я) в целом за 2000-2018 гг., абс. числа

Район	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018
Абыйский	-	-	-	-	-	-	-
Аллаиховский	-	-	-	-	-	-	-
Анабарский	-	-	-	-	-	-	-
Булунский	1	-	-	-	-	-	-
Верхнеколымский	-	-	-	-	-	-	-
Верхоянский	-	-	-	-	-	-	-
Жиганский	-	-	-	-	-	-	-
Момский	1	-	-	-	-	-	-
Нижнеколымский	-	-	-	-	-	-	-
Оленекский	-	-	-	-	-	-	-
Среднеколымский	-	1	-	-	-	-	-
Усть-Янский	-	-	-	-	-	-	-
Э-Бытантайский	-	-	-	-	-	-	-
Итого по арктическим районам РС (Я)	2	1	-	-	-	-	-
РС (Я)		4	4	4	-	1	2

трическими) (719) и специализированными круглосуточными (703) койками по 22 профилям. В 2018 г. количество коек педиатрического профиля увеличилось по сравнению с 2017 г. на 3% – с 1380 до 1422. В отчетном году прибавилось на 4,8% педиатрических соматических коек (до 719), на 1,3% специализированных коек (до 703). Из общего числа коек педиатрического профиля удельный вес соматических коек составил 50,6%, специализированных – 49,4%.

Обеспеченность педиатрическими (соматическими) койками в 2018 г. составила 27,2 на 10 000 детского населения (2017 г. – 26,3), специализированными педиатрическими койками – 26,6 (2017 г. – 26,6).

Как показано в табл. 1, показатель рождаемости выше в Арктической зоне РС (Я) и в целом в РС (Я), чем в РФ. Причем в арктических районах РС (Я) данный показатель выше, чем в РФ, на 31%. Наибольшие показатели рождаемости отмечаются в 2018 г. в Оленекском (23,6‰), Эвено-Бытантайском (22,0), Жиганском (16,9‰) районах. Показатель рождаемости выше, чем в РФ, в 2 и более раза.

Несмотря на высокие показатели рождаемости в арктических районах, доля родов в арктических районах РС (Я) в динамике с 2000г. снизилась с 8,4% до 1,9, что соответствует миграционному оттоку населения (табл. 2).

Как показано в табл. 3, доля нормальных родов в арктических районах РС (Я) относительно стабильна, так, в 2000 г. средняя по арктическим районам РС (Я) была равна 64,3%, в 2018 г. – 66,2%. В то время как среднереспубликанский показатель был существенно ниже: в 2000 г. – 33,7%, в 2018 – 47,9.

Анализ показателя младенческой смертности в разрезе Арктической зоны РС (Я) выявил, что данный показатель до 2016 г. был выше, чем по республике в целом и в РФ, однако в 2018 г. он достиг своего исторического минимума – 2,4‰ (табл. 4). Это результат реализации сильной республиканской программы по маршрутизации беременных и рожениц в РС (Я). Понятно, что все арктические районы имеют численность населения до 10 000 чел., поэтому при расчете показателя младенческой смертности срабатывает закон малых чисел и даже 1 случай младенческой смертности дает высокие показатели в целом. Также следует отметить положительный факт, что в 2018 г. целый ряд районов Арктической зоны (10) не допускали

случаев младенческой смертности: Абыйский, Аллаиховский, Анабарский, Верхнеколымский, Верхоянский, Жиганский, Момский, Нижнеколымский, Оленекский, Эвено-Батантайский. Несомненно, это результат огромного консолидированного труда медицинских работников на местах в районах республики, а также врачей службы охраны материнства и детства Перинатального и Педиатрического центров РБН^{№1}-НЦМ, ЯРКБ и врачей санитарной авиации.

Как показано в табл. 5, в динамике с 2000 г. отмечается резкое снижение материнской смертности в арктических районах РС (Я). С 2010 г. не отмечено ни одного случая материнской смер-

ности. Это также результат эффективности организации 3-уровневой системы оказания помощи беременным и роженицам, мониторинга беременных и рожениц. В то время как в других районах республики зарегистрировано 2 случая в 2018 г.

Выводы. Проведенный анализ медико-демографических показателей за исследуемый период с 2000 по 2018 г. в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) выявил следующие положительные тенденции:

- 1) высокие средние показатели рождаемости (18,4‰),
- 2) высокая доля нормальных родов (66,2%),
- 3) стойкое снижение среднего

показателя младенческой смертности до 2,0 ‰,

4) отсутствие случаев материнской смертности,

5) эффективные способы использования ресурсов здравоохранения и положительные индикаторы эффективности.

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).

И. В. Аверьянова

ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КАРДИОРИТМА У ЮНОШЕЙ МАГАДАНСКОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ХОЛОДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.19

УДК 612.176+612.014.43+612.899

Изучены кардиогемодинамика и вариабельность сердечного ритма в состоянии покоя и при локальном холодном воздействии у лиц с различным исходным типом вегетативной регуляции.

Полученные результаты указывают на то, что юноши с преобладанием парасимпатической направленности в регуляции сердечного ритма на предъявленную холодную пробу демонстрируют высокую устойчивость автономной регуляции, что проявлялось отсутствием статистически значимых сдвигов по всем изученным показателям кардиоритма и может свидетельствовать о холодоустойчивости данного контингента.

Ключевые слова: юноши, холодный тест, показатели сердечно-сосудистой системы, кардиоритм.

Cardiohemodynamics and variability of heart rhythm at rest and at local cold influence in individuals with different initial types of vegetative regulation are studied.

The obtained results indicate that young men with a predominance of parasympathetic orientation in the heart rhythm regulation demonstrate high stability of autonomic regulation to the presented cold test, which was manifested by the absence of statistically significant shifts in all studied cardiorhythm indicators and may indicate the cold resistance of this contingent.

Keywords: young men, cold test, cardiovascular system indicators, heart rhythm.

Введение. К настоящему времени накоплен значительный материал о физиологии человека и животных при разных формах адаптации к низким температурам окружающей среды [4,10,14]. Холодовая проба – это один из распространенных тестов, используемых для функциональной оценки состояния микрососудистого русла. Он связан с созданием локальной гипотермии ткани в зоне ее контакта с охлаждающим предметом небольшой площади, низкая температура которого

поддерживается в течение необходимого периода времени [11]. Анализ литературы указывает на достаточную степень изученности структуры периферического компонента вазомоторных реакций на относительно кратковременные острые локальные охлаждения разных сегментов тела, а также нейрогуморальных и местных механизмов регуляции сосудистого тонуса [3]. Также на достаточно высоком уровне изучены физиологические механизмы реагирования сердечно-сосудистой системы на холод [5]. Умеренное общее охлаждение, как правило, приводит к нарастанию системного артериального давления крови, сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, что связывается с повышением симпатической активности

ВНС и общим спазмом сосудов на периферии тела [9]. В этой связи были изучены особенности перестроек показателей системной кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма в состоянии покоя и при локальном холодном воздействии у лиц с различным исходным типом вегетативной регуляции.

Материал и методы исследования. Всего было обследовано 54 юношей в возрасте от 17 до 19 лет, являющихся студентами Северо-Восточного государственного университета (г. Магадан). Фоновые записи показателей кардиоритма, гемодинамики проводились в покое в положении лежа на кушетке, после чего другая контактная кисть погружалась на 4 мин в емкость с водой температурой в пределах 4 °С.

Кардиоритм записывался с помощью прибора «Варикард» и программного обеспечения VARICARD-KARDi с учетом методических рекомендаций группы Российских экспертов [1]. В дальнейшем анализировались следующие показатели variability сердечного ритма (BCP): мода (Mo, мс) – наиболее часто встречающееся значение R-R интервала; разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов (MxDMn, мс); число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов (pNN50, мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN, мс); амплитуда моды при ширине класса 50 мс (AMo50%, мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); суммарная мощность спектра сердечного ритма (TP, мс²); мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,4–0,15 Гц (дыхательные волны) (HF, мс²); мощность спектра низкочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,15–0,04 Гц (LF, мс²); мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,04–0,015 Гц (VLF, мс²). Показатели систолического (САД, мм рт.ст.) и диастолического (ДАД, мм рт.ст.) артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) регистрировались автоматическим тонометром Nessei DS-1862 (Япония) в состоянии покоя (лежа) и на пике холодовой пробы.

Типы вегетативной регуляции определяли в состоянии покоя на основании значений следующих показателей: MxDMn, SI, TP, где диапазон зейтении (нормотонии) для MxDMn мы учитывали равным от 200 до 300 мс, для SI – от 70 до 140 усл. ед., для TP – от 1000 до 2000 мс² [6]. Если исследуемые показатели MxDMn и TP находились ниже данных диапазонов, то вегетативный баланс был оценен как симпатотонический, при повышении величин данного коридора – как ваготонический. Напротив, относительно показателей SI при повышении его значений более 140 усл. ед. (с учетом 2 других показателей) вегетативный баланс оценивался как с симпатикотонической направленностью, а понижение менее 70 усл. ед. – ваготонической. В связи с многочисленностью в выборке симпатотоников функциональные показатели юношей данного типа в этой серии исследований не анализировались. В выборку для статистического анализа

включались лица с нормотоническим и ваготоническим типами вегетативной регуляции. Все обследования проводились в помещении с комфортной температурой 19–21 °С, в первой половине дня. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медико-биологических исследований при СВНЦ ДВО РАН (№ 004/013 от 10.12.2013). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей, а параметрических – как среднее значение и его ошибка (M±m). В случае сравнения связанных выборок статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок с нормальным распределением и непараметрического критерия Уилкоксона для выборок с распределением, отличающимся от нормального. При сравнении несвязанных выборок статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок с параметрическим распределением и непараметрического критерия Манна–Уитни для выборок с распределением, отличающимся от нормального. Критический уровень значимости (p) в

работе принимался равным 0,05; 0,01; 0,001 [2].

Результаты и обсуждение. Основные показатели variability сердечного ритма у юношей – вагонормотоников г. Магадана в состоянии покоя и на пике выполнения холодовой пробы представлены в табл. 1. Полученные результаты не дали нам возможность провести адекватный анализ перестроек показателей кардиоритма в ответ на пробу ввиду разнонаправленных реакций показателей кардиоритма. Исходя из этого, нами была проведена дифференциация обследуемой группы по исходному типу вегетативного баланса, в результате чего было выделено две группы юношей: 1-я – нормотоники (n=19) и 2-я – ваготоники (n=35).

Из приведенных данных видно (табл. 2), что обследованные молодые люди двух групп, различающиеся по исходному типу вегетативного баланса в состоянии покоя, имеют ряд различий как в фоновых показателях кардиоритма, так и в показателях на пике холодовой пробы. При анализе результатов установлено, что группа нормотоников относительно испытываемых ваготоников в состоянии фона характеризуется статистически значимыми различиями практически по всем анализируемым характеристикам BCP, что и обуславливает дифференцирование по исходному вегетативному типу.

Из приведенных данных видно, что на пике выполнения холодовой пробы юноши-нормотоники по сравнению с ваготониками характеризуются меньшими величинами MxDMn, RMSSD, pNN50, Mo, всех спектральных показателей кардиоритма: TP, HF, LF,

Таблица 1

Перестройки показателей кардиоритма в ответ на холодовую пробу в общей группе (вагонормотоники)

Изучаемый показатель	Этап эксперимента		Уровень значимости различий
	фон	холодовая проба	
HR, уд./мин	65,3 (59,5;72,9)	68,2 (62,9;74,8)	p<0,001
MxDMn, мс	344,0 (303,0;447,0)	384,0 (324,0;450,5)	p<0,05
RMSSD, мс	63,5 (46,1;82,9)	58,8 (45,7;76,1)	p=0,25
pNN50, %	40,2 (21,2;57,2)	36,0 (21,4;46,7)	p<0,001
SDNN, мс	71,1 (53,7; 86,8)	75,7 (62,8;92,8)	p<0,01
Mo, мс	888,0 (825,0; 1034,0)	856,0 (766,5;962,5)	p<0,001
AMo50, мс	30,3 (23,2; 37,5)	27,5 (23,8;33,1)	p<0,05
SI, усл. ед.	44,9 (28,6; 73,3)	46,1 (27,3;61,2)	p=0,17
TP, мс ²	3463,2 (2540,0; 4893,6)	3968,4 (2527,0;4973,5)	p=0,41
HF, мс ²	1466,5 (769,9; 2415,8)	1491,2 (790,5;2226,5)	p=0,40
LF, мс ²	1171,0 (703,8; 1827,9)	1380,1 (931,3;2112,5)	p=0,18
VLF, мс ²	647,3 (395,0; 839,6)	650,6 (391,9;1270,3)	p=0,08

Таблица 2

Основные показатели кардиоритма у юношей г. Магадана в ответ на холодовую пробу с различным исходным типом вегетативного баланса

Изучаемый показатель	Нормотоники		Уровень значимости различий фон-проба	Ваготоники		Уровень значимости различий фон-проба	Уровень значимости различий фон нормотоники – фон ваготоники	Уровень значимости различий проба нормотоники – проба ваготоники
	фон	холодовая проба		фон	холодовая проба			
MxDMn, мс	344,9 (272,2;374,1)	325,1 (263,4;401,0)	p<0,37	378,0 (328,0;479,1)	423,1 (353,0;496,0)	p=0,17	p<0,05	p<0,05
RMSSD, мс	57,8 (38,8;61,3)	36,1 (26,7;64,1)	p<0,05	71,1 (47,1;88,5)	65,8 (54,5;75,3)	p=0,33	p<0,05	p<0,05
pNN50, %	33,2 (15,5;38,3)	13,1 (6,8;30,3)	p<0,05	44,9 (21,6;59,9)	40,8 (30,4;48,2)	p=0,23	p<0,05	p<0,05
SDNN, мс	67,7 (53,6;71,2)	70,4 (47,5;94,6)	p=0,23	75,1 (64,6;92,3)	81,2 (70,2;99,1)	p=0,22	p<0,05	p=0,55
Mo, мс	831,1 (751,6;912,4)	709,6 (657,7;715,1)	p<0,05	915,3 (791,2;979,3)	878,0 (773,0;962,0)	p=0,18	p<0,05	p<0,001
AMo50, мс	33,4 (28,1;37,1)	35,9 (18,0;52,2)	p=0,87	26,2 (22,3;37,5)	26,0 (20,5;30,6)	p=0,49	p<0,05	p=0,68
SI, усл. ед.	76,8 (39,8;80,7)	92,8 (30,7;146,9)	p<0,05	37,6 (24,2;67,3)	33,5 (24,5;48,6)	p=0,53	p<0,05	p<0,05
TP, мс ²	3201,9 (2379,2;4670,1)	1814,9 (1003,1;4813,2)	p<0,05	3897,0 (3376,1;4938,8)	3969,9 (3097,4;4775,2)	p=0,96	p<0,05	p<0,05
HF, мс ²	1523,6 (521,1;1862,0)	813,2 (342,9;2193,7)	p<0,05	2049,1 (829,2;2805,2)	1705,6 (1007,3;2279,7)	p=0,11	p<0,05	p<0,05
LF, мс ²	1418,1 (908,3;1646,9)	853,6 (623,6;2026,3)	p<0,05	1200,1 (728,1;1882,5)	1299,9 (955,3;2051,5)	p=0,48	p<0,05	p<0,05
VLF, мс ²	516,2 (477,7;677,1)	276,2 (157,2;577,3)	p<0,05	565,7 (379,1;1293,2)	712,0 (418,9;1187,8)	p=0,43	p=0,73	p<0,05

VLF и более высокими показателями HR и SI. Перестройки показателей variability сердечного ритма на холодовую пробу имели выраженные различия у обследуемых двух групп. Так, представители из числа нормотоников в ответ на предъявленную холодовую пробу характеризовались снижением RMSSD, pNN50, Mo, TP, HF, LF, VLF на фоне повышения HR и SI. В группе юношей-ваготоников ни по одному проанализированному показателю кардиоритма в ответ на холодовую пробу значимой динамики отмечено не было.

В табл. 3 представлены основные показатели сердечно-сосудистой системы у обследованных нами юношей в состоянии покоя и на пике холододового воздействия с учетом исходного типа вегетативного баланса. Из приведенных данных видно, что у юношей-нормотоников в состоянии покоя отмечались статистически значимо более высокие показатели систолического, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. Кратковременное холододовое воздействие у представителей двух групп вызвало существенное увеличение систолического и диастолического артериального давления, где более выраженная гипертензивная реакция САД была характерна для нормотоников с одновременным увеличением ЧСС, а повышение ДАД имело более выраженный характер в группе ваготоников.

Анализ динамики основных характеристик variability сердечного ритма выявил ряд отличий в ответных реакциях на кратковременное холододовое воздействие в группах, имеющих различия в исходном типе вегетативного баланса. Так, в группе с исходным нормотоническим типом вегетативного баланса была отмечена выраженная динамика практически всех изученных характеристик кардиоритма в ответ на холододовую пробу. Отмечено снижение активности парасимпатического звена регуляции, о чем свидетельствовало статистически значимое уменьшение показателей MxDMN, RMSSD, pNN50 и Mo, что проявлялось на фоне роста активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, на что указывает статистически значимое увеличение SI и ЧСС. Анализ спектральных параметров ВСП указывает на снижение всех составляющих общей мощности спектра и, соответственно, показателя TP в ответ на охлаждение кисти рук у представителей 1-й группы. Так, снижение HF-компоненты общей мощности спектра (на 43%) является отражением уменьшения активности дыхательных волн и активности парасимпатического отдела ВНС при проведении холододовой пробы. Такое снижение парасимпатической активности во время пробы в соответствии с основополагающими положениями теории акцентированного симпатико-парасимпатического антагонизма [17] направлено на обеспечение симпатической активации (что проявляется в увеличении SI и ЧСС), так как основной функцией симпатической нервной системы при изменении факторов среды является поддержание адекватного кровообращения [7].

Также в ответ на данный тип воздействия у обследуемых из группы

Таблица 3

Основные показатели сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя и на пике холододовой пробы у юношей г. Магадана с различным исходным вегетативным балансом

Изучаемый показатель	Этап эксперимента		Уровень значимости различий фон-проба
	фон	холодовая проба	
Нормотоники			
САД, мм рт. ст,	137,7±2,9 *	146,3±3,1*	p<0,05
ДАД, мм рт.ст,	71,8±3,1*	77,7±3,4*	p<0,05
ЧСС, уд./мин	72,5±3,9*	81,9±3,1*	p<0,05
Ваготоники			
САД, мм рт. ст,	129,1±2,1	135,2±2,5	p<0,01
ДАД, мм рт.ст,	66,1±2,0	73,3±1,7	p<0,001
ЧСС, уд./мин	65,6±2,8	67,3±2,7	p=0,67

* Различия между группами ваготоников и нормотоников.

нормотоников было зафиксировано снижение LF- и VLF-составляющих общего спектра. В настоящее время снижение LF-компоненты сердечного ритма при повышении артериального давления рассматривается как показатель барорефлекторной дисфункции, что, по-видимому, за счет активации симпатического звена и обуславливает столь выраженное увеличение САД, а также увеличение ЧСС у лиц из числа нормотоников. В то время как снижение VLF на нагрузочное воздействие свидетельствует о постнагрузочном энергодефиците [8].

На табл. 3 видно, что в состоянии покоя средние величины САД, ДАД и ЧСС оказались статистически значимо ниже в группе ваготоников, что может рассматриваться как более экономичный и эффективный режим функционирования сердечно-сосудистой системы. При этом необходимо отметить, что в группе нормотоников значения систолического артериального давления в положении лежа приближались к верхней границе нормы, что свидетельствует о высоком нормальном артериальном давлении у представителей данной выборки [19].

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что паттерн перестроек кардиоритма, показателей сердечно-сосудистой системы в ответ на холодовое воздействие зависит от исходного типа вегетативного баланса. У обследуемых, характеризующихся исходным ваготоническим типом вегетативной регуляции, в процессе кратковременного холодового воздействия значимой динамики характеристик кардиоритма зафиксировано не было, на фоне повышения САД и ДАД с сохранением ЧСС, не отличающейся от фоновых величин. В данном случае мы можем говорить о барорефлекторной регуляции перестроек сердечно-сосудистой системы в ответ на холодовое воздействие у лиц из числа ваготоников, что проявляется отсутствием динамики LF-компоненты сердечного ритма, которая как отражатель барорефлекторной функции может свидетельствовать о рефлекторном поддержании ЧСС на уровне её значений в состоянии покоя в момент повышения артериального давления [13]. В то же время в группе нормотоников выраженные перестройки показателей сердечно-сосудистой системы в виде значительной гипертензивной реакции САД и повышения ЧСС сочетались со снижением активности парасимпатического звена и активации

симпатического звена в регуляции сердечного ритма. При этом снижение LF-компоненты сердечного ритма при повышении артериального давления и ЧСС может свидетельствовать о барорефлекторной дисфункции [15], а снижение VLF на нагрузочное воздействие может отражать наличие постнагрузочного энергодефицита в ответ на холодовую пробу [8]. Снижение активности парасимпатического звена в регуляции кардиоритма в группе нормотоников, исходя из положений теории акцентированного симпатико-парасимпатического антагонизма [17], по-видимому, направлено на обеспечение симпатической активации для обеспечения адекватного кровообращения в ответ на холодовую пробу [7]. По данным ряда исследователей, адаптационные перестройки характеристик вариабельности сердечного ритма при длительном воздействии холода проявляются уменьшением симпатической активности и сопутствующим повышением парасимпатической активации [12, 16] и переходом вегетативного баланса в сторону парасимпатического преобладания в регуляции сердечно-сосудистой системы, что, как считают авторы, свидетельствует о повышенной холодоустойчивости [14, 18]. Полученные результаты в целом согласуются с нашими данными, где показано, что юноши с преобладанием парасимпатической направленности в регуляции сердечного ритма на предъявленную холодовую пробу демонстрируют высокую устойчивость автономной регуляции, что проявлялось отсутствием статистически значимых сдвигов по всем изученным показателям кардиоритма.

Литература

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – Т. 24. – С. 65-83. <http://www.vestiar.ru/article.jsp?id=1267>
2. Боровиков В. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. (2-е издание) / В. Боровиков. – СПб.: Питер. 2003. – 688с. <http://www.statosphere.ru/books-arch/statistica-books/bor-kat.html>
3. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодовых воздействиях (обзор). Сообщение 1 / М.И. Бочаров // Вестник

Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2015. – №1. – С. 5-15. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23266367>

Bocharov M. I. Thermoregulation in cold environments (review). Report I / M. I. Bocharov // Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences. – 2015. – Vol. 1. – P. 5-15.

4. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Медицина, 1980. – 192 с. <https://www.twirpx.com/file/807375/>

Kaznacheev V.P. Modern Aspects of Adaptation / V.P. Kaznacheev. – Novosibirsk: Medicina, 1980. – 192 p.

5. Кошечев В.С. Физиология и гигиена индивидуальной защиты человека от холода / В.С. Кошечев. – М.: Медицина, 1981. – 288 с. <https://search.rsl.ru/ru/record/01001057887>

Koscheev V.S. Physiology and hygiene of a person's individual protection from the cold / V.S. Koscheev. – M.: Medicine, 1981. – 288 p.

6. Максимов А.Л. Перестройки вариабельности кардиоритма у лиц с различными исходными типами вегетативной регуляции в процессе ререспирации / А.Л. Максимов, И.В. Аверьянова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, №5. – С. 606-617. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25950101>

Maksimov A.L. Heart rate variability changes demonstrated by individuals with different vegetative regulation types in origin under rerespiration session / A.L. Maksimov, I.V. Averyanova // Phys. J., I.M. Sechenova. – 2016. – Vol. 102, №5. – P. 606-617.

7. Мартынов И.Д. Ранняя диагностика нарушений регуляции гемодинамики в ортостазе / И.Д. Мартынов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, №5. – С. 30-34. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27193008>

Martynov I.D. Early diagnosis of dysregulation of hemodynamics in orthostasis / I.D. Martynov // Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2016. – Vol.1, №5. – P. 30-34.

8. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике / А.Н. Флейшман. – Новосибирск: Медицина, 2009. – 194 с. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19551641>

Fleishman A.N. Heart rate variability and slow hemodynamic fluctuations: nonlinear phenomena in clinical practice / A.N. Fleishman – Novosibirsk: Medicina, 2009. – 194 p.

9. Шабаетв Р.Р. Адренергические механизмы сопряжения сосудистых функций кишечника при гипотермии организма / Р.Р. Шабаетв, Ю.А. Кудряшов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1987. – № 4. – С. 45-48.

Shabaev R.R. Adrenergic mechanisms of conjugation of the intestine vascular functions at hypothermia of the body / R.R. Shabaev, Yu.A. Kudryashov // Pathological physiology and experimental therapy. – 1987. – Vol. 4. – P. 45-48.

10. Bachmann P. Validation of an automated bilateral feet cold pressor test / P. Bachmann, X. Zhang, M.F. Larra, D. Rebeck // International Journal of Psychophysiology. – 2018. – Vol. 124. – P. 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.10.013>

11. Davis T.R.A. Chamber cold acclimatization in man / T.R.A. Davis // J Appl Physiol. – 1961. –

Vol. 16. – P. 1011-1015. <https://doi.org/10.1152/jappl.1961.16.6.1011>

12. Eckberg D.L. How Should Human Baroreflexes Be Tested? / D. L. Eckberg, J.M. Fritsch // *Physiology*. – 1993. – Vol. 8, № 1. – P. 7-12. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1993.8.1.7>

13. Farrace S. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic / S. Farrace, M. Ferrara, C. De Angelis, R. Trezza [et al.] // *International Journal of Psychophysiology*. – 2003. – Vol. 49, №1. – P.17-27. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(03)00074-6)

14. Goldstein D.S. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac

sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes / D.S. Goldstein, O. Benth, M.Y. Park, Y. Sharabi // *Experimental Physiology*. – 2011. – Vol. 96, № 12. – P. 1255-1261. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.056259>

15. Autonomic Nervous System and Adrenal Response to Cold in Man at Antarctica / K. Harinath, K. Harinath, A.S. Malhotra [et al.] // *Wilderness & Environmental Medicine*. – 2005. – Vol. 16, №2. – P. 81-91. <https://doi.org/10.1580/pr30-04.1>

16. LeBlanc J. Autonomic nervous system and adaptation to cold in man / J. LeBlanc, S. Dulac, J. Cote, B. Girard // *J Appl Physiol*. – 1975. – Vol. 39. P. 181-186. <https://doi.org/10.1152/jappl.1975.39.2.181>

17. Levy M.N. Neural control of cardiac function / M.N. Levy // *Baillieres Clin. Neurol.* – 1997. – Vol. 6. – P. 227-244. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3855-0_4

18. Mathew L. Cold-induced vasodilation and peripheral blood flow under local cold stress in man at altitude / L. Mathew, S.S. Purkayastha, W. Selvamurthy, M.S. Malhotra // *Aviat Space Environ Med*. – 1977 – Vol. 48. – P. 497-500.

19. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). ESC/ESH Guidelines // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 00. – P. 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy3391.

Н.В. Аввакумова, Л.Г. Чибыева, Н.Н. Васильев,
Л.В. Дайбанырова

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.20

УДК 616.3-008.1-022-07

Проведен анализ клинико-эндоскопической картины язвенной болезни (ЯБ) у больных в изучаемых этнических группах в условиях Крайнего Севера. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки выявлена в обеих этнических группах чаще у мужчин. У коренного населения ЯБ выявлялась преимущественно в среднем трудоспособном возрасте, чаще с локализацией язвы в желудке. У больных с длительным язвенным анамнезом степень обсеменения слизистой оболочки Нр снижается. При этом слабая обсемененность в группе больных из коренного населения встречается чаще, чем у некоренного.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болевой синдром, диспепсические расстройства, слизистая оболочка желудка, *Helicobacter pylori*.

The analysis of the clinical and endoscopic picture of peptic ulcer disease (UD) in patients in the studied ethnic groups in the Far North conditions was carried out. Duodenal ulcer was detected in both ethnic groups, more often in men. In the indigenous population UD was detected mainly in the middle working age, more often with the localization of an ulcer in the stomach. In patients with a long ulcer history, the degree of HP contamination in the mucous membrane is reduced. At the same time, weak contamination is more frequent in the group of patients from the indigenous population than in non-indigenous one.

Keywords: gastric and duodenal ulcer, pain syndrome, dyspeptic disorders, gastric mucosa, *Helicobacter pylori*.

Введение. Актуальность исследования обусловлена тем, что объектом исследования являются часто и длительно болеющие кислотозависимыми заболеваниями (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронические гастриты, язвенная болезнь) больные.

В последнее время многочисленными исследованиями подтверждается наличие определенной взаимосвязи между *Helicobacter pylori* (НР-ассоциированными и гастродуоденальными заболеваниями). Среди

взрослых, страдающих хроническим гастритом (ХГ), НР выявляют в более 80% случаев, язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) – в 70-85, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – в 90-95% случаев [1,3,4].

Данные международных эпидемиологических исследований, проведенных около 20 лет назад, показали, что частота обнаружения *Helicobacter pylori* среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) составляет 95%. Больные, страдающие язвенной болезнью желудка, в 60% случаев инфицированы НР. Соответственно НР негативные ЯБДК определяется у 5%, а НР негативная ЯБЖ – у 40% пациентов с язвенной болезнью [2, 6].

Целью исследования явилось комплексное изучение основных клинико-эндоскопических и морфофункциональных особенностей эрозивно-

язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в различных этнических группах, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы исследования. Клинические проявления ЯБ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, были сопоставлены у больных различных этнических групп коренной и некоренной принадлежности, проживающих в условиях Крайнего Севера. Из 98 больных, включенных в исследование, 1-ю группу составили 51 коренной житель (80%- якуты), 2-ю группу – 47 некоренных жителей Якутии (европеоиды).

Рассматриваемые группы больных были однородными по возрасту, по полу, по этнической принадлежности. В группе коренных жителей мужчин было 27, женщин – 24, в группе некоренных – мужчин 34, женщин 13. Возраст обследованных пациентов

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **АВВАКУМОВА Надежда Владимировна** – к.м.н., доцент, nvnpnvavvacum@yandex.ru, **ЧИБЫЕВА Людмила Григорьевна** – д.м.н., проф., **ДАЙБАНЫРОВА Лилия Владимировна** – к.м.н., доцент; **ВАСИЛЬЕВ Николай Николаевич** – к.м.н., гл. врач ГБУ РС (Я) «Якутская городская клиническая больница».

от 18 до 68 лет. Всего мужчин было 61 чел. (62,2%), женщин – 37 (37,8%). Возрастная группа от 21 года до 40 лет наиболее представительная – 62 (63,3%) больных. Пациентов пожилого и старческого возраста было 7 чел. (7,1%), молодого возраста до 20 лет – 29 (29,6%). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки выявлена чаще у мужчин в обеих этнических группах, чем у женщин, $P < 0,05$ соответственно.

В комплекс первичного обследования входила эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС). Исследование сочеталось с прицельной биопсией, при которой бралось не менее 2 кусочков: из слизистой антрального отдела и из тела желудка; при наличии эрозий и язв из слизистой оболочки (СО) – не менее 4 кусочков.

Гистологически наличие НР определяли с использованием диагностической иммуноферментной тест-системы «ХеликоБест-антитела». Для подтверждения эрадикации *H. pylori* у больных наряду с гистологическим методом использовался быстрый уреазный тест с наборами URE-Hp-тест-Pliva-Lachema (Брно, Чехия).

При оценке результатов гистологического исследования на *H. pylori* согласно Сиднейской классификации выделялись три степени обсемененности слизистой оболочки желудка: слабая – до 20, средняя – от 20 до 50 и высокая – более 50 микробных тел в поле зрения.

Результаты и обсуждение. При анализе клинических проявлений длительность язвенного анамнеза рассматриваемых групп пациентов была, примерно, одинаковой и составила от 1,5 до 27 лет, в среднем 5,9 года. По длительности анамнеза выделялись больные с впервые выявленной язвой, с продолжительностью заболевания до 5 и более 5 лет.

В 1-й группе больных коренной принадлежности (51 чел.) с впервые выявленной ЯБ было 8 чел. (15,7%) ($P > 0,05$), 34 (66,7) имели продолжительность заболевания менее 5 лет ($P > 0,001$) и 9 чел. (17,6%) – более 5 лет ($P > 0,01$). Частота рецидивов 1 раз в год имела место у 24 (47,1%), 2 раза в год – у 11 (21,6) и более 2 раз в год у 6 (11,8%) больных.

47 больных некоренной принадлежности 2-й группы с ЯБ распределились следующим образом: впервые выявлена язва была у 22 чел. (46,8%), с продолжительностью заболевания менее 5 лет – у 14 (29,8) и более 5 лет – у 11 (23,4%). Частота рецидивов 1 раз в год имела место у 18 (38,3%), 2 раза в

год – у 21 (44,7) и более 2 раз в год – у 8 (17%) больных.

При анализе частоты рецидивов и длительности обострения пилоробульбарных язв в соответствии с классификацией течения язвенной болезни [5], в 1-й группе легкое течение (рецидивы не чаще одного раза в год) наблюдалось у 8 (15,7%) пациентов, средней тяжести (рецидивы 2 раза в год) – у 32 (62,7) и тяжелое (рецидивы более 2 раз в год) – у 11 (21,6%) больных. Из 47 больных 2-й группы легкое течение выявлено у 7 (14,9%), средней тяжести – у 29 (61,7), тяжелое – у 11 (23,4%) пациентов ($P > 0,05$).

При анализе характера осложнений установлено, что желудочно-кишечное кровотечение является одним из частых осложнений язвенной болезни пилоробульбарной области. Оно наблюдалось у 9 больных (17,6%) в 1-й группе и у 7 (14,9%) во 2-й, причем случаи рецидивирующего кровотечения нами отмечены у 3 (5,9%) пациентов 1-й группы. Клинически кровотечение из язвы пилоробульбарной области проявлялось у 2 (2%) больных в виде обильной рвоты с примесью крови темного цвета, резким головокружением, иногда кратковременным обмороком, у 6 (6,1%) – появлением дегтеобразного стула на фоне общей слабости, головокружения, появлением бледности, недомогания.

Клинически стеноз у 2 (3,9%) больных 1-й группы и у 1 (2,1%) 2-й группы проявлялся рвотой, болями, тяжестью в эпигастриальной области после еды, потерей массы тела. Потеря в массе тела до 5 кг у всех обследуемых больных отмечена в 12 (12,2%) случаях, от 5 до 10 кг у 3 (3,1), более 10 кг – у 2 (2%).

Основным клиническим проявлением язвенной болезни у пациентов описываемых групп явился болевой синдром с локализацией в пилородуоденальной области, который у лиц коренной принадлежности выявлялся в 10 (19,6%) случаях, некоренной – в 28 (59,6%), и в эпигастриальной области – соответственно у 31 (60,8%) и 9 (19,1%) больных.

Наряду с болевым синдромом в коренной группе больных наблюдались более выраженные диспепсические расстройства, такие как тошнота – у 17 (33,3%), рвота – у 10 (19,6), изжога – у 18 (35,3), отрыжка кислым, горечью – у 15 (29,4), отрыжка "запахом тухлых яиц" – у 5 (9,8), чувство распирания и быстрой насыщаемости после приема даже небольшого количества пищи – у 13 (25,5), обильная саливация – у 8

(15,7%) пациентов. Расстройство стула наблюдалось у 18 (35,3%) в виде запоров и у 4 (7,8%) больных – диареи.

В группе больных некоренной принадлежности чаще наблюдалась изжога – у 18 (38,3%), другие симптомы диспепсии имели место у единичных пациентов.

У некоренной группы чаще выявлялся болевой синдром (у 80,4%) с локализацией в пилородуоденальной зоне и в эпигастриальной области, у 36,6% отмечались диспепсические расстройства у 35,3 – изжога. Расстройства стула у обеих групп чаще проявлялись запорами: в 1-й группе – у 35,3%, и во 2-й – у 8,5% больных.

При эндоскопическом исследовании слизистой оболочки желудка патологические изменения локализовались в антральном отделе и теле желудка, в то время как кардиальный отдел у всех больных был интактен. У некоренной группы преобладали гиперпластические изменения СО желудка – 24,7%, эритематозно-экссудативные изменения в желудке – 48,4 и ДПК – 62,4, а также обнаруживались эрозии – 18,3%. В 1-й группе больных язвы в теле желудка обнаружены у 38,5%, в антральном отделе – у 12,3 и в луковице двенадцатиперстной кишки – у 49,2%. Во 2-й группе больных локализация язвы в теле желудка выявлена у 21,5%, в антральном отделе желудка – у 14 и луковице ДПК – у 64,5%.

Чаще всего язвенные дефекты локализовались по малой кривизне препилорического и пилорического отделов желудка – в 1-й группе в 22 (43,1%), во 2-й – в 16 (34%) случаях. Локализация же язвы по большой кривизне выходного отдела желудка выявлена в 1-й группе у 6 (11,8%), во 2-й у 9 (19,1), по передней и задней стенкам начального отдела луковицы ДПК в 1-й группе у 11 (21,6) и во 2-й – у 14 (29,8%) пациентов. У 2 (3,9%) больных 1-й группы и у 4 (8,5%) 2-й диагностированы "целующиеся" язвы передней и задней стенки начального отдела луковицы ДПК.

С учетом критериев эндоскопического раздела Сиднейской классификации у наблюдаемых больных выделены следующие степени активности воспаления гастродуоденальной зоны: первая степень активности характеризовалась неравномерной отечностью слизистой с участками гиперемии в виде пятен ("пятнистая гиперемия") и наличием слизи (в наших исследованиях не выявлена).

Для второй степени активности характерен значительный диффузный

отек слизистой оболочки с резкой гиперемией и участками подслизистых геморрагий, рыхлостью, частой кровоточивостью при контакте; местами слизистая покрыта белой клейкой слизью, такое наблюдалось у 22 (43,1%) больных с желудочными язвами, у 33 (70,2) – с дуоденальными, из них у 10 и 12 пациентов 1-й группы и у 15 и 18 – 2-й группы соответственно;

Третья степень активности воспаления, при которой наряду со значительно выраженными геморрагиями на поверхности слизистой оболочки обнаруживались очаговые и нередко множественные дефекты (эрозии), была выявлена у 34 (34,7%) больных с желудочной локализацией язв и у 54 (55,1%) – с дуоденальными язвами.

При оценке эндоскопических характеристик язвенного дефекта и СО желудка и ДПК оказалось, что 30 (58,8%) больных в 1-й группе имели диаметр язвенного дефекта от 5 до 10 мм и воспаление гастродуоденальной зоны 2-й степени. Язвы размером более 10 мм и воспаление гастродуоденальной зоны 3-й степени отмечены у 11 (21,6%) больных.

Во 2-й группе диаметр язвенного дефекта от 5 до 10 мм и воспаление гастродуоденальной зоны 2-й степени отмечены у 35 (74,5%) больных, диаметр язв более 10 мм и воспаление 3-й степени – у 8 (17%) больных.

Размеры язв варьировали от 0,3 до 2,5 см. Гигантские язвы пилоробульбарной зоны (более 2 см) встретились у 3 (3,1%) больных.

Морфологическая оценка слизистой оболочки антрального отдела желудка была проведена у 21 больного. У всех больных имела место лимфоидная и у 71,4% – нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки. У 52,4% больных отмечалась фовеолярная гиперплазия без существенных различий. Таким образом, при эндоскопическом исследовании гастродуоденальной зоны у наблюдаемых больных коренной группы чаще был выявлен хронический гастрит – у 47 (92,1%), из них атрофическая форма – у 35,4 и эритематозно-экссудативные изменения – в желудке у 24,6 и в ДПК у 44,6%. По форме и глубине язвенного дефекта различий по этнической принадлежности не было.

Несомненный интерес представляют результаты анализа зависимости частоты и степени обсеменения Нр у больных язвенной болезнью в различных этнических группах. Более низкая степень обсеменения Нр слизистой оболочки желудка была выявлена у

32 (62,7%), обследованных больных коренной группы, в то время как умеренная и высокая обнаруживались у 11 (21,6) и 8 (15,7%) больных соответственно. У 2-й группы степень обсеменения была несколько выше, чем у 1-й, умеренная имела место у 22 (46,8%) и высокая – у 17 (36,2%) пациентов.

Анализ зависимости частоты обнаружения в слизистых оболочках Нр от давности язвенного анамнеза, характера и тяжести течения ЯБДПК и ЯБЖ позволил выявить некоторые особенности. Так, слабая степень обсеменения у молодых с анамнезом заболевания до 1 года в 1-й группе выявлена у 12 (23,5%), во 2-й – у 8 (17), при анамнезе заболевания от 1 до 3 лет – у 13 (25,5) и 11 (26,8), от 3 до 5 лет – у 9 (17,6) и 2 (4,2%) больных соответственно. Высокая степень инфицированности Нр присуща больным с длительностью язвенного анамнеза до 5 лет и наблюдалась в 1-й группе у 34,2 и во 2-й у 45,6% пациентов.

Заключение. При анализе клинико-эндоскопической картины ЯБ у больных в изучаемых этнических группах выявлен ряд особенностей. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки выявлена в обеих этнических группах, чаще у мужчин чем у женщин, $P < 0,05$ соответственно. У коренной группы ЯБ выявлялась преимущественно в среднем трудоспособном возрасте, чаще с локализацией язвы в желудке. По длительности анамнеза преобладали больные с продолжительностью заболевания менее 5 лет (52,3%), частота рецидивов 1 раз в год наблюдалась у 67,7%, по течению ЯБ преобладала средне-тяжелая форма (60,0) и из осложнений чаще выявлялся стеноз привратника (24,6%).

При оценке эндоскопических характеристик язвенного дефекта и СО желудка и ДПК оказалось, что 30 (58,8%) больных в 1-й группе имели диаметр язвенного дефекта от 5 до 10 мм и воспаление гастродуоденальной зоны 2-й степени. Язвы размером более 10 мм и воспаление гастродуоденальной зоны 3-й степени отмечены у 11 (21,6%) больных.

Во второй группе диаметр язвенного дефекта от 5 до 10 мм и воспаление гастродуоденальной зоны 2-й степени отмечены у 35 (74,5%) больных, диаметр язв более 10 мм и воспаление 3-й степени – у 8 (17%) больных.

Полученные результаты позволяют считать, что у больных с длительным язвенным анамнезом степень обсеменения Нр слизистой оболочки снижается. В коренной группе больных с редко

рецидивирующей и впервые выявленной язвой 66,7% больных были со слабой обсемененностью, а в некоренной группе с редко рецидивирующим течением слабая степень обсеменения была у 44,7% больных.

Литература

1. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: «Триада-Х», 1998. – 496 с.
2. Аруин Л.И. Morphological diagnostics of diseases of the stomach and intestine / L.I. Aruin, L.L. Kapuller, V.A. Isakov. – M.: "Triada-X", 1998. – 496 p.
3. Безродных А.А. К вопросу о диагностическом значении ulcerогенного фактора при язвенной болезни желудка / А.А. Безродных, Г.С. Буравлев, Л.Г. Кривогорницина // Актуальные вопросы гастроэнтерологии в условиях Севера. – Якутск: Изд-во ЯГУ, 1981. – 45-50 с.
4. Bezrodnikh A.A. On the diagnostic value of ulcerogenic factor in gastric ulcer / A.A. Bezrodnikh, G.S. Buravlev, L.G. Krivogornitsina // Key Considerations of gastroenterology under conditions of the North. – Yakutsk: YaGU publishing house- 1981. – p. 45-50.
5. Влияние пробиотика бифидоформа на эффективность лечения инфекции *Helicobacter pylori* / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 2. – 21-26 с.
6. The effect of the probiotic bifidiform on the effectiveness of the treatment of *Helicobacter pylori* infection / E.P. Yakovenko, P.Ya. Grigoriev, A.V. Yakovenko, N.A. Agafonova [et al.] // Therapeutic Archive. – 2006. – №2. – P. 21-26.
7. Диагностика, лечение и профилактика обострений и осложнений кислотозависимых и геликобактерных заболеваний: Методич. указания МЗ РФ. / П.Я. Григорьев, Ф.И. Комаров [и др.] // -М., -1997- 31 с.
8. Diagnosis, treatment and prevention of exacerbations and complications of acid-dependent and *Helicobacter*-dependent diseases: guidelines of the Russian Federation MH / P.Y. Grigoriev, F.I. Komarov [et al.]. – M. – 1997. – p 31.
9. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – 26(6). – С. 40-54.
10. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnostics and treatment of peptic ulcer / V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, I.V. Maev [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2016. – 26(6). – p. 40-54.
11. Шептулин А.А. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения. Согласительного совещания "Маастрихт-V" (2016) / А.А. Шептулин Т.Л. Лапина, В.О. Кайбышева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 1, № 27. – 35-43 с.
12. Sheptulin A.A. The new in the study of *Helicobacter pylori* infection and the main provisions of the Maastricht-V Conciliation Meeting (2016) / A.A. Sheptulin, T.L. Lapina, V.O. Kaibysheva // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2017. – V. 1, №27. – p. 35-43.

7. Яковенко А.В. Суточное мониторирование интрагастральной кислотности при язвенной болезни ДПК как обоснование выбора антисекреторных препаратов: автореф. дисс. ...

канд. мед. наук. / А.В. Яковенко // – М., 1993. – 24 с.
Yakovenko A.V. Daily monitoring of intragastric acidity in duodenal ulcer as a rationale for the choice of antisecretory drugs: PhD ab-

stract. diss. / A.V. Yakovenko. – M., 1993. – 24 p.
8. Correa P. Gastric cancer: overview / P. Correa // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2013. – Vol. 42. – №2. – p. 211-217.

Л.Д. Олесова, А.И. Яковлева, Е.И. Семенова,
З.Н. Кривошапкина, Г.Е. Миронова, Е.Д. Охлопкова,
Л.И. Константинова, А.В. Ефремова, А.А. Григорьева

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ КРОВИ У КОРЕННЫХ И ПРИЕЗЖИХ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.21

УДК 612.128

С целью оценки состояния метаболизма коренного и некоренного населения проведено определение активности некоторых ферментов в сыворотке крови у населения Республики Саха (Якутия). Различия в активности ферментов сыворотки крови у коренного и некоренного населения Якутии связаны, прежде всего, с различными потребностями организма в энергии. Значимо более высокая активность ферментов, участвующих в биоэнергетике у коренных жителей, согласуется с мнением исследователей о более интенсивном энергетическом обмене коренного населения, приобретенном в процессе длительной адаптации к суровым условиям Севера.

Ключевые слова: Север, коренное и некоренное население, адаптация, ферменты.

In order to assess the metabolic state of the indigenous and non-indigenous population, the activity of certain enzymes in the blood serum was determined in people living in rural, industrial and Arctic groups of the regions of the Republic of Sakha (Yakutia). Differences in the activity of serum enzymes in the indigenous and non-indigenous population of Yakutia are associated primarily with the various energy needs of the body. Significantly higher activity of enzymes involved in bioenergy among indigenous population is consistent with the opinion of researchers about a more intense energy exchange of the indigenous population, acquired in the process of long-term adaptation to the harsh conditions of the North.

Keywords: North, indigenous and non-indigenous population, adaptation, enzymes.

Сохранение адаптационных резервов организма человека в условиях Севера становится актуальной проблемой профилактических мероприятий для разработки методов ранней, донозологической диагностики патологических состояний, сохранения здоровья и трудоспособности населения.

Известно, что в условиях высоких широт нормальная жизнедеятельность человека связана с переходом на новый уровень энергообеспечения, характеризующийся увеличением затрат энергетических резервов на ускорение основного обмена, что требует количественных и качественных преобразований ферментных систем. У коренного населения перестройка физиологических функций организма за-

креплена генетически с формированием «системного структурного следа», у приезжего населения адаптивная реакция связана с формированием кратковременного фенотипического варианта [2,3,5,7].

Сохранение постоянства основных биохимических параметров крови достигается участием систем ключевых ферментов, катализирующих магистральные потоки переаминирования, термogenesis, глюконеогенез. В термogenesis и биоэнергетике участвуют аспаратаминотрансфераза (АСТ) (процесс катаболизма), в глюконеогенезе – аланинаминотрансфераза (АЛТ) и гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) (процесс анаболизма) [9]. В процессах трансмембранного неспецифического дефосфорилирования участвует щелочная фосфатаза (ЩФ). Конечную реакцию анаэробного гликолиза катализирует лактатдегидрогеназа (ЛДГ): переход лактата в пируват и наоборот. креатинкиназа (КК) участвует в транспорте макроэргических фосфатов от митохондрий к клеточным АТФ (Na-K, Ca, миозиновая и др.).

Активность ферментов зависит от адаптационных свойств организма. За последние десятилетия социально-экономических преобразований и урбанизации среди населения Севера все чаще наблюдается снижение адаптационных резервов орга-

низма. По мнению В.И. Хаснулина и др. (2015), объективные показатели здоровья северян хуже, чем у жителей более южных регионов. Уровень заболеваемости северян болезнями органов дыхания, кровообращения, онкопатологией в 2-3 раза выше, чем по РФ [12]. Одним из факторов развития метаболической дизадаптации, наблюдаемых у коренного населения, является отход от традиционного образа жизни и вытеснение северного типа питания диетой с высоким потреблением углеводсодержащих продуктов, что меняет северный тип метаболизма [4,6,11]. В связи с этим актуальным становится сравнительная оценка активности ключевых ферментов среди коренного и приезжего населения, имеющих не только диагностическое, но и метаболическое значение. Кроме того, немаловажное значение в оценке адаптивных и дизадаптивных реакций организма имеет частота изменения активности данных ферментов.

Цель исследования – оценка активности основных ферментов крови у коренного и приезжего населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Материал для биохимических исследований был набран во время медико-биологических экспедиций при одномоментном обследовании

ЯНЦ КМП: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., oles59@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **СЕМЕНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., elena_ohlopko@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с., a.efremova@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – н.с., Nastia.grigoryeva@gmail.com; **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., zoyakriv@mail.ru; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru.

Таблица 1

Активность ферментов в популяции коренных и приезжих жителей Якутии

Е/л	Группа	N	M±m	95% ДИ	Me (Q1-Q2)	p
Возраст, лет	Коренные	1447	47,30±0,37	46,57-48,03	48,00 (36,00-57,00)	
	Приезжие	836	44,78±0,42	43,96-45,61	46,00 (35,00-54,00)	
ЛДГ	Коренные	1421	394,60±2,07	390,53-398,67	389,00 (344,00-436,75)	0,000
	Некоренные	814	359,37±2,77	353,92-364,83	357,00 (308,00-399,00)	
КК	Коренные	1419	108,08±1,88	104,37-111,78	91,00 (65,00-127,00)	0,005
	Некоренные	808	117,28±2,68	112,07-122,54	97,00 (71,25-138,00)	
КК _{мв}	Коренные	1046	22,22±0,34	21,53-22,90	20,00 (15,00-27,00)	
	Некоренные	438	23,13±0,53	22,08-24,19	21,00 (16,00-28,00)	
ЩФ	Коренные	1914	252,45±2,13	248,26-256,64	238,00 (196,00-293,00)	0,000
	Некоренные	804	187,17±2,01	183,21-191,13	180,00 (148,00-214,00)	
ГГТ	Коренные	1421	40,14±0,78	38,60-41,68	30,00 (21,00-49,00)	0,000
	Некоренные	808	33,00±0,90	31,22-34,78	25,00 (17,00-38,00)	
АЛТ	Коренные	1421	19,62±0,43	18,77-20,47	15,00 (10,00-22,00)	
	Некоренные	808	18,32±0,52	17,30-19,34	14,00 (10,00-21,00)	
АСТ	Коренные	1421	25,62±0,34	24,95-26,30	23,00 (19,00-28,00)	
	Некоренные	808	24,54±0,48	23,59-25,49	21,00 (18,00-26,00)	
К де Ритиса	Коренные	1421	1,62±0,01	1,58-1,65	1,50 (1,14-2,00)	
	Некоренные	808	1,59±0,02	1,55-1,64	1,46 (1,11-1,93)	

населения Якутии в весенний период. Обследована случайная выборка из 2229 чел. в возрасте от 20 до 85 лет, средний возраст составил 46,38±0,28 лет, коренных жителей – 1421 (средний возраст 47,30±0,37; Me-48), приезжих – 808 (средний возраст 44,78±0,42; Me-46). Из них женщин 1283, средний возраст составил 47,12±0,37 лет, мужчин – 1012, средний возраст составил 45,43±0,43 лет.

Кровь для биохимических исследований забирали в вакутейнеры из локтевой вены в утренние часы натощак, спустя 12 ч после приёма пищи. Определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, ЩФ, КК, КК_{мв} проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Лабдио» с использованием реактивов «Analyticon» (Германия).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета «SPSS Statistics 17.0» фирмы StatSoftInc (США). Равенство выборочных средних проверяли по параметрическому t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения) и непараметрическому U-критерию Манна – Уитни для независимых выборок (при отклонении от нормального распределения). Данные представлены в виде M – среднее значение, ± m – стандартная ошибка среднего значения, 95% доверительного интервала, медианы (Me) и интерквартильного интервала – 25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля. Для выявления связи между изучаемыми показателями применяли методы корреляционного анализа Пирсона. За пороговый уровень значимости принимали величину p<0,05.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ показал, что средняя активность ферментов сыворотки крови находится в пределах нормальных величин как у коренного, так и у приезжего населения. Однако средняя

активность ЩФ, ЛДГ, ГГТ у коренных жителей Якутии на 25; 9; 17,6% была выше, чем у приезжего населения, и имела отрицательную корреляционную связь: ЩФ (r = - 0,435; p<0,01), ЛДГ (r = - 0,234; p<0,01), ГГТ (- 0,154; p<0,01), что свидетельствует о различной интенсивности адаптивных метаболических процессов (табл.1). Не выявлены значимые различия по отношению активности ЛДГ, КК, АСТ. Более высокая активность КК и КК_{мв} у приезжего населения, вероятно, связана с повышенной потребностью в энергии, необходимой для адаптивной перестройки метаболизма в условиях Севера: для поддержания гомеостаза требуется активация систем ферментов, участвующих в термогенезе и биоэнергетике.

При разных физиологических и патологических состояниях для выясне-

ния преобладания ката- или анаболических путей метаболизма пользуются коэффициентом де Ритиса (АСТ/АЛТ), который при равновесии метаболических потоков равен 1,33 - 1,5 [1,9]. Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) не имел значимых различий, поскольку активность АЛТ и АСТ у коренных и некоренных жителей находилась относительно на одном уровне. У коренного населения медиана коэффициента де Ритиса была равна 1,50, у некоренного населения - 1,46 при нормальном среднем значении данного коэффициента 1,33±0,42 или в пределах 0,91-1,75.

Высокий процент случаев повышенной активности ферментов, не соответствующей референсным значениям, выявлен у 43% коренного населения по ЩФ, у 35% по ЛДГ и у 20% по ГГТ, что превышало частоту повы-

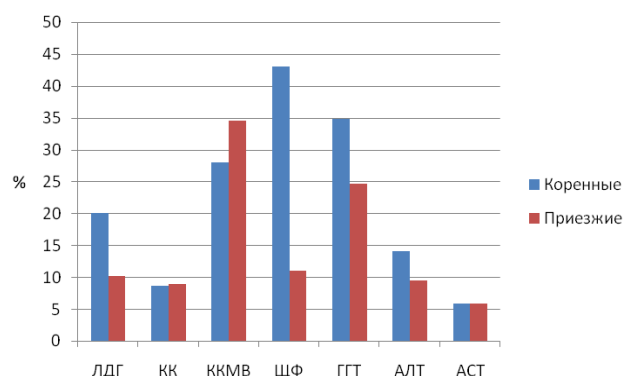


Рис. 1. Частота высокой активности ферментов у коренных и приезжих жителей

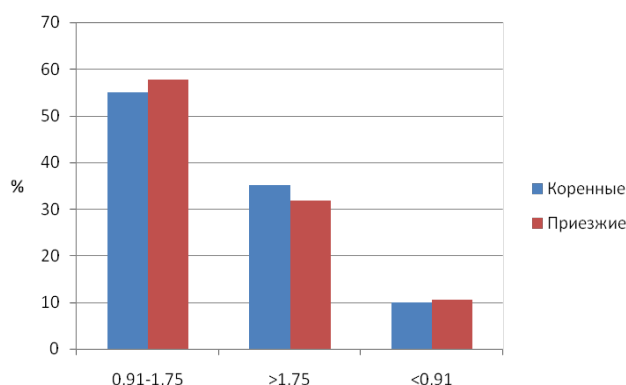


Рис.2. Процент высокого и низкого К де Ритиса у коренного и приезжего населения

Таблица 2

Показатели активности ферментов у коренного и приезжего населения в пределах референсных значений

Ферменты, Е/л	Референсные значения, Е/л	Группы	N	M±m	95% ДИ	Me (Q1-Q3)	P ₁₋₂
ЛДГ	225-450	Коренные	1116	367,07±1,53	374,07-340,85	370,00 (332,0-408,00)	0,000
		Мужчины	504	368,01±2,29	363,51-372,51	371(333,50-409,00)	
		Женщины	612	347,76±2,81	342,22-353,29	348 (332,00-407,00)	
		Приезжие	723	344,77±1,99	340,85-348,69	345,00 (306,00-388,00)	
		Мужчины	332	366,23±2,06	362,18-370,28	370,00 (312,00-388,75)	
		Женщины	381	341,39±2,84	335,80-346,99	340,00 (298,00-387,00)	
КК	<190	Коренные	1293	47,28±0,39	46,51-48,05	48,00 (63,00-116,00)	0,000
		Мужчины	524	110,37±1,78	106,86-113,88	107,50 (80,00-136,00)	
		Женщины	772	81,30±1,57	78,21-84,39	74,00 (56,25-97,00)	
		Приезжие	742	45,23±0,44	44,37-46,10	47,00 (69,00-125,25)	
		Мужчины	320	115,12±2,39	110,41-119,83	111,00 (82,00-146,00)	
		Женщины	413	89,46±1,90	85,71-93,22	83,00 (63,50-110,50)	
КК _{МВ}	<25	Коренные	763	17,11±0,20	16,70-17,52	17,00 (14,00-21,00)	-
		Мужчины	308	17,65±0,35	16,95-18,35	18,00 (14,00-22,00)	
		Женщины	454	16,75±0,24	16,26-17,24	17,00 (13,00-21,00)	
		Приезжие	294	17,30±0,30	16,71-17,89	18,00 (14,00-21,00)	
		Мужчины	145	18,21±0,41	17,40-19,02	18,00 (15,00-22,00)	
		Женщины	146	16,33±0,43	15,47-17,19	17,00 (13,00-21,00)	
ЩФ	До 258	Коренные	827	201,35±1,34	198,71-204,00	204,00 (174,00-228,00)	0,000
		Мужчины	329	208,76±1,98	204,84-212,67	208,00 (184,00-234,00)	
		Женщины	333	196,85±1,78	193,35-200,36	201,00 (171,00-225,00)	
		Приезжие	714	173,20±1,46	170,32-176,09	174,00 (144,00-200,00)	
		Мужчины	333	178,71±2,13	174,52-182,90	180,00 (151,00-206,00)	
		Женщины	375	167,63±2,00	163,69-171,57	169,00 (138-196,00)	
ГГТ	Жен. 7-32; муж. 11-50	Коренные	932	25,02±0,30	24,42-25,63	23,00 (18,00-30,00)	0,000
		Мужчины	416	28,75±0,44*	27,88-29,61	27,00 (22,00-35,00)	
		Женщины	498	22,08±0,38*	21,33-22,84	21,00 (17,00-26,00)	
		Приезжие	624	23,03±0,41	22,22-23,85	21,00 (16,00-28,00)	
		Мужчины	333	27,41±0,69*	26,05-28,78	25,00 (17,00-26,00)	
		Женщины	375	19,57±0,42*	18,74-20,40	19,00 (14,00-24,00)	
АЛТ	До 30	Коренные	1225	14,74±0,19	14,36-15,11	13,00 (10,00-19,00)	-
		Мужчины	515	15,59±0,31	14,98-16,20	14,00 (11,00-19,00)	
		Женщины	709	14,14±0,24	13,67-14,61	12,00 (10,00-18,00)	
		Приезжие	737	14,82±0,22	14,38-15,27	14,00 ()	
		Мужчины	334	15,58±0,34	14,90-16,26	14,00 (11,00-19,00)	
		Женщины	398	14,28±0,30	13,69-14,81	13 (10,00-18,00)	
АСТ	До 40	Коренные	1329	23,25±0,17	22,89-23,60	22,00 (19,00-27,00)	-
		Мужчины	573	23,62±0,29	23,04-24,19	23,00 (19,00-27,00)	
		Женщины	760	22,98±0,22	22,54-23,42	22,00 (19,00-26,00)	
		Приезжие	754	21,73±0,22	21,29-22,17	21,00 (18,00-25,00)	
		Мужчины	338	22,73±0,34	22,06-23,41	22,00 (19,00-26,00)	
		Женщины	406	20,80±0,29	20,22-31,27	20,00 (17,00-24,00)	
К де Ритиса		Коренные	778	1,33±0,01	1,31-1,35	1,33 (1,13-1,53)	-
		Мужчины	361	1,34±0,01	1,31-1,37	1,35 (1,13-1,55)	
		Женщины	412	1,31±0,01	1,28-1,33	1,30 (1,11-1,50)	
		Приезжие	458	1,33±0,01	1,30-1,35	1,31 (1,11-1,53)	
		Мужчины	213	1,33±0,01	1,30-1,37	1,30 (1,12-1,55)	
		Женщины	244	1,33±0,02	1,28-1,37	1,30 (1,10-1,50)	

шенной активности данных ферментов у приезжего населения в 4; 2; 1,4 раза соответственно (рис.1).

Частота высокого К де Ритиса была немногим выше у коренного населения, низкого – на одном уровне как у корен-

ного, так пришлого населения (рис.2).

Коэффициент де Ритиса больше 2 свидетельствует о поражении сердца, связанном с разрушением кардиомиоцитов. И, напротив, меньше 1 свидетельствует о поражении печени и явля-

ется прогностически неблагоприятным признаком течения болезни. При этом любые отклонения в «сердечный» (>1,5) и «печеночный» (<1,5) варианты коэффициента означают изменение направления метаболических

потоков с преобладанием катаболических или анаболических реакций соответственно [1,13].

ЩФ наряду с ГТТ в лабораторной диагностике является индикаторным ферментом различных патологий печени, и наличие большого процента лиц с гиперактивностью данных ферментов указывает на метаболическую дизадаптацию и развитие патологий. Умеренное повышение активности ЩФ как мощного регулятора энергетического обмена является адаптивной реакцией организма на изменения интенсивности потоков субстратов через мембраны и указывает на компенсацию понижения уровня фосфора путем дефосфорилирования. Повышенная активность ГТТ указывает на более интенсивное заимствование аминокислот из тканей для поддержания глюконеогенеза, но только после расходования других источников. ЛДГ, кроме участия в конечной реакции анаэробного гликолиза, регулирует кислотно-щелочной баланс крови и участвует в сохранении и поддержании постоянного уровня pH.

С целью оценки региональных особенностей активности ключевых ферментов проведен сравнительный анализ данных коренного и приезжего населения, имеющих нормальные показатели активности ферментов. Так, у коренных жителей средняя активность ЩФ, ГТТ и ЛДГ была значительно выше, чем у приезжего населения. Эту разницу показывают и медианы данных ферментов, которые были выше таковых у приезжего населения на 14,7; 8,7; 6,7% соответственно (табл.2).

При адаптации к условиям Севера усиление глюконеогенеза требует оптимального поступления в кровь свободных аминокислот как необходимых субстратов для синтеза глюкозы. Поступление аминокислот из тканей обеспечивает трансмембранный фермент ГТТ, но только после расходования других источников. Кроме того, ГТТ является компонентом одной из детоксицирующих систем организма; она участвует в разрушении серотонина, гистамина, в метаболизме гамма-аминомасляной кислоты и протеолизе денатурированных белков. ЩФ как один из ключевых ферментов в биоэнергетике обеспечивает достаточное содержание фосфатов в крови, которые в свою очередь расходуются для поддержания соответствующей буферной системы и в синтезе макроэргических связей (АТФ, АДФ). Тем самым ЩФ играет важнейшую роль в регуляции трансмембранных метаболических

потоков. Повышенная активность ЛДГ обеспечивает более интенсивный гликолиз, более легкую диссоциацию кислорода и гемоглобина, что способствует более интенсивному кровообращению и высокой оксигенации тканей. В результате субстраты быстрее и интенсивнее проходят по метаболическим путям [10], что требует высокой активности всех ферментов.

У приезжего населения значимо более высокий уровень КК, чем у коренного, возможно, связано с повышенной потребностью в процессе адаптации эндогенном мембранопротекторе – креатинфосфате, играющем важную роль в поддержании соотношения АТФ/АДФ в клетке. КК – самый чувствительный фермент метаболизма и является составной частью КФК-системы, в которую входят: креатин, креатин-фосфат, креатинин. КК – более выгодная форма транспорта макроэргов, чем аденозинтрифосфат. Кроме того, КК считается ферментом стресса.

Заключение. Таким образом, средняя активность ферментов во всей исследуемой популяции не выходила за пределы контрольных значений. Высокая частота гиперактивности щелочной фосфатазы, гамма-глутамил-трансферазы, лактатдегидрогеназы среди коренного населения указывает о наличии большей метаболической дизадаптации, чем у приезжего населения. Возможно, изменение качества жизни и европеизация рациона питания населения Севера оказывают наибольшее негативное влияние на состояние здоровья коренного населения. Региональной особенностью активности основных ферментов в пределах контрольных значений является значимо более высокая активность щелочной фосфатазы, гамма-глутамил-трансферазы, лактатдегидрогеназы у коренного населения и КК у приезжего населения, что связано с различными потребностями организма в энергии и указывает о большей адаптированности коренного населения к климатогеографическим условиям Якутии.

Литература

1. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. – 2003. – 779 с.
Biochemistry / Ed. E.S. Severin. – 2003. – 779 p.
2. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 189 с.
Boyko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North / E.R. Boyko. – Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2005. – 189 p.
3. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 191 с.
Kaznacheev V.P. Modern aspects of adaptation / V.P. Kaznacheev. – Novosibirsk: Nauka, 1980. – 191 p.
4. Козлов А.И. Связанные с потреблением углеводных продуктов нутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян / А.И. Козлов // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 1. – С. 5-16. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001>
Kozlov A.I. Associated with the consumption of carbohydrate products, nutritional and genetic risks of obesity in indigenous northerners / A.I. Kozlov // Nutrition issues. – 2019. – V. 88, №1. – P. 5-16.
5. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф.З. Меерсон. – М.: Дело, 1993. – 138 с.
Meerson F.Z. Adaptation medicine: the concept of long-term adaptation. – M.: Delo, 1993. – 138 p.
6. Панин Л.Е. Адаптация и питание человека в экстремальных условиях Арктики / Л.Е. Панин // Инновации и продовольственная безопасность. – 2013. – №1. – С.131-135.
Panin L.E. Adaptation and human nutrition in extreme conditions of the Arctic / L.E. Panin // Innovations and food security. – 2013. – №1. – P.131-135.
7. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Л.Е. Панин. – Л., 1978. – 192 с.
Panin L.E. Energy aspects of adaptation / L.E. Panin – L., 1978. – 192 p.
8. Рослый И.М. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.И. Покровский // Вестник РАМН. – 2002. – № 8. – С. 3-8.
Rosly I.M. Is fermentemia an adaptive mechanism or a marker of cytolysis? / I.M. Rosly, S.V. Abramov, V.I. Pokrovsky // Vestnik RAMS. – 2002. – № 8. – P. 3-8.
9. Рослый И.М. Практическая биохимия / И.М. Рослый, Ю.А. Шуляк. – М., 2004. – 116с.
Rosly I.M. Practical Biochemistry / I.M. Rosly, Yu.A. Shulyak. – M., 2004. – 116p.
10. Сапов И.А. Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапов, В. С. Новиков. – Л., 1984. – 145с.
Sapov I. A. Non-specific mechanisms of human adaptation / I. A. Sapov, V. S. Novikov. – L., 1984. – 145p.
11. Сафонова С.Л. Клинико-эпидемиологические исследования состояния здоровья и питания населения Якутии в динамике, медицинская профилактика и реабилитация гастроэнтерологических больных в условиях Севера / С.Л. Сафонова, Э.А. Емельянова. – Якутск, 2018. – 131с.
Safonova S.L. Clinical and epidemiological studies of the state of health and nutrition of the population of Yakutia in dynamics, medical prevention and rehabilitation of gastroenterological patients in the North / S.L. Safonova, E.A. Emelyanova. – Yakutsk, 2018. – 131 p.
12. Хаснулин В.И. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики здравоохранения / В.И. Хаснулин, М.В. Артамонова, П.В. Хаснулин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №9. – С. 68-73.
Khasnulin V.I. The real state of health of residents of high latitudes in adverse climatic and geographical conditions of the Arctic and indicators of official health statistics / V.I. Khasnulin,

M.V. Artamonova, P.V. Khasnulin // International Journal of Applied and Basic Research. – 2015. – №9 – P. 68-73.

13. Хочачка П. Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Д. Сомеро. – Изд-во «Мир», 1988. – 568с.

Hochachka P. Biochemical adaptation / P. Hochachka, D. Somero. – Publishing house "Mir", 1988. – 568p.

Н.П. Егорова, Д.К. Гармаева

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ДИАМЕТРОВ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ И ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА У ЭВЕНОВ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) В ВОЗРАСТНОМ И ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТАХ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИЗМЕРЕНИЯХ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.22

УДК 611.133

Ультразвуковое исследование проведено с целью изучения анатомо-морфологического строения общей сонной артерии (ОСА) и толщины комплекса интима – медиа (КИМ) ОСА у эвенов Арктической зоны Республики Саха (Якутия) в зависимости от возраста и пола.

Установлено, что диаметр левой ОСА больше диаметра правой ОСА; прирост толщины КИМ ОСА с возрастом происходит больше в левой ОСА у обоих полов. Средний возраст, при котором наблюдается утолщение комплекса интима – медиа до 1,0 мм и более, в целом для всех групп составил 58,73 лет, что на 5,2 года позже, чем у жителей Центральной России.

Ключевые слова: общая сонная артерия, толщина комплекса интима – медиа, брахицефальные артерии, ультразвуковое сканирование, эвены.

An ultrasound study was conducted to study the anatomical and morphological structure of the common carotid artery (CCA) and carotid intima-media thickness (IMT) among Evens of the Arctic zone of the Republic Sakha (Yakutia) of different age and gender. It has been established that the diameter of the left CCA is larger than the diameter of the right CCA; the increase in the carotid IMT occurs more with age in the left CCA in both genders. Average age at which thickening of the intima-media complex to 1.0 mm and more occurs, in general, for all groups was 58.73 years, which is 5.2 years later than for residents of Central Russia.

Keywords: common carotid artery, thickness of intima-media complex, brachycephalic arteries, ultrasound scanner, Evens.

Введение. Актуальность исследования сонных артерий обусловлена тем, что толщина интима – медиа общей сонной артерии, по данным многочисленных международных и российских исследований, является ранним доклиническим маркером развития коронарного атеросклероза.

Ультразвуковое исследование сонной артерии позволяет неинвазивно выявить минимальные изменения артериальной стенки в виде утолщения комплекса интима – медиа [3]. Так, даже у молодых пациентов с низким риском сердечно-сосудистых событий по шкале FRS (<5%) при ультразвуковом исследовании сонных артерий выявляются начальные атеросклеротические изменения, что может быть косвенным свидетельством наличия коронарного атеросклероза [17].

Исследование экстракраниального отдела брахицефальных артерий

с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) является методом выбора при неинвазивном скрининге для выявления субклинических проявлений атеросклероза [3]. Эта методика, легко повторяемая и хорошо воспроизводимая, предоставляет информацию об общей сонной артерии (ОСА), области бифуркации ОСА, внутренней (ВСА) и наружной сонной артериях (НСА). Измерения средних и пиковых значений толщины интима-медиа сонных артерий являются важной частью исследования. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий варьирует в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. КИМ измеряется как расстояние между двумя эхогенными линиями, разделенными эхонегативным пространством в стенке артерии [17].

В 1986 г. Pignoli вместе с коллегами впервые сообщил о связи между толщиной стенки аорты и атеросклерозом. С того времени многочисленные работы доказали связь толщины комплекса интима – медиа сонной артерии с развитием сердечно-сосудистых забо-

леваний (ССЗ). По результатам исследований зарубежных исследований установлена пропорциональная взаимосвязь с риском развития инфаркта миокарда и толщиной комплекса интима – медиа сонной артерии (ТКИМСА) в разных группах населения [13,14]. В частности, утолщение на 0,1 мм увеличивало будущий риск сердечного приступа на 13-18%, а инфаркта миокарда на – 10-15% [13-15].

Представляется вероятным, что значения ТКИМ, усредненные по всему расстоянию, менее восприимчивы к выбросам, тогда как максимальное значение ТКИМ может отражать более продвинутые стадии с очаговым утолщением в направлении образования бляшек.

Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и занимают лидирующее положение среди причин смертности и первичной инвалидизации населения, одной из основных задач здравоохранения является предотвращение развития заболевания. Поэтому остается актуальным поиск новых

маркеров коронарного атеросклероза, в первую очередь с применением инструментальных методов исследования [11].

Выраженность и темп развития атеросклероза у лиц, проживающих в разных климато-географических регионах, а также среди лиц разных национальностей одного региона [6] имеет неодинаковую частоту и распространенность. При этом малоизученными остаются особенности строения артериальных сосудов в возрастном и этническом аспектах [11].

Изучение и знание прижизненных анатомо-морфологических особенностей строения сонных артерий, свойственных для эвенов арктической зоны Якутии, методом ультразвукового сканирования позволило бы выявить особенности морфологического строения сонных артерий в половозрастном аспекте и прогнозировать эпидемиологическую ситуацию в отношении ССЗ. Подобных исследований в доступной научной литературе нами не было найдено.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение диаметра общих сонных артерий и толщины комплекса интима – медиа у эвенов Арктической зоны Республики Саха (Якутия) в зависимости от возраста и пола методом ультразвукового сканирования.

Материалы и методы исследования. Исследования были проведе-

Распределение обследованных в зависимости от возраста и пола

Группа	Мужчины	Женщины
1-я	21–35 лет	21–35 лет
2-я	35 - 60 лет	36-55 лет
3-я	61–74 лет	56–74 лет

ны в районах Арктической зоны Республики Саха (Якутия) (Анабарском, Абыйском, Верхоянском, Момском и Эвено-Бытантайском) в период с 2015 по 2016 г. Были обследованы 210 чел., из них 106 мужчин (50,5 %) и 104 женщины (49,5%) в возрасте от 21 до 74 лет (средний возраст составил 47 лет). Согласно рекомендациям ВОЗ обследованные мужчины и женщины были разделены на три возрастные группы (таблица).

Все обследуемые были постоянными жителями республики, принадлежащими к эвенской национальности без метисации.

Исследование брахецефальных артерий на экстракраниальном уровне

проводилось на ультразвуковом сканере VIVID I (GE Medical Systems, Israel) датчиком линейного формата в частотном диапазоне от 5 до 10 МГц. В процессе исследования оценивали проходимость сонных артерий, наличие интритросветных образований. Оценку состояния ОСА (качественных и количественных параметров) осуществляли по данным В – режима. Структурная характеристика включала анализ эхогенности и степени дифференцировки на слои комплекса интима – медиа.

Ультразвуковое изображение структур артериальной стенки основано на различии акустической плотности тканей артериальной стенки и отражении УЗ-луча от поверхности раздела тканей различной УЗ-плотности. Верхний край первой эхопозитивной линии гистологически соответствует границе раздела просвет сосуда – интима, верхний край второй эхопозитивной линии соответствует границе медиа и адвентиции, толщина комплекса интима – медиа дальнейшей стенки может быть измерена как расстояние между верхними границами первого и второго слоев изображения. За условный эталон при оценке эхогенности интимы принимали эхогенность окружающих сосудов тканей, медиа – эхогенность просвета сосуда. Толщину КИМ измеряли по задней относительно датчика стенке сосуда на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА [9]. Для уменьшения операторзависимой ошибки измерения плоскость сканирования ориентировали строго перпендикулярно к продольной оси сосуда. При наличии утолщения КИМ измерение выполняли в зоне максимального визуального утолщения. Для оценки соответствия диаметра сосуда определенной фазе сердечного цикла выполняли мониторинг ЭКГ.

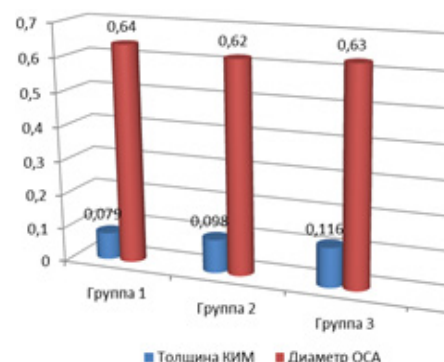
Статистическая обработка полученных результатов проводилась стандартными методами. Количественные данные представлены в виде M+g или медианы (в зависимости от характера распределения), а также минимальных и максимальных значений показателей. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов ультразвукового исследования морфологической структуры ОСА среди эвенов в половозрастном аспекте выявил, что средний показатель диаметра ОСА у мужчин составил 0,61–0,63 см ($0,06 \pm 0,09$), у женщин – 0,51–0,62 см ($0,03 \pm 0,1$). При этом во всех возрастных группах диаметр об-

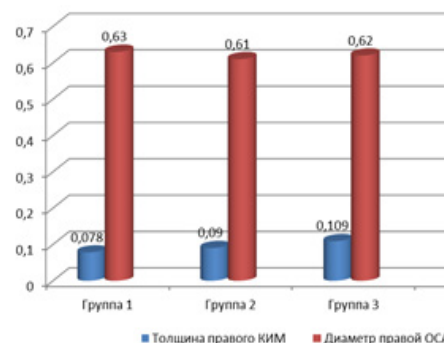
щих сонных артерий слева был больше, чем справа (рис.1): у мужчин – на 0,01 см, у женщин – на 0,02 см.

Сравнительный анализ диаметра левой общей сонной артерии у мужчин в возрастном аспекте показал, что данный показатель был больше в 1-й возрастной группе (21–35 лет). Динамика изменения диаметра левой ОСА у мужчин показала, что данный параметр незначительно уменьшался к зрелому возрастному периоду, затем к пожилому возрасту отмечалась тенденция к незначительному увеличению. Так, во 2-й группе данный показатель составил 0,62 см, что статистически значимо меньше по сравнению с 1-й группой на 0,02 см, а с 3-й возрастной группой – на 0,01 см. При этом показатели 3-й группы оставались статистически значимо меньше показателей 1-й группы на 0,01 см (рис. 1, а). Аналогичная динамика изменений диаметра общей сонной артерии наблюдалась у мужчин с возрастом и справа. Так, диаметр правой общей сонной артерии во 2-й группе составил 0,61 см, данный параметр был статистически значимо меньше по сравнению с 1-й группой на 0,02 см и на 0,01 см меньше, чем в 3-й возрастной группе (рис. 1, б).

В женской популяции анализ динамики параметров общих сонных арте-



а



б

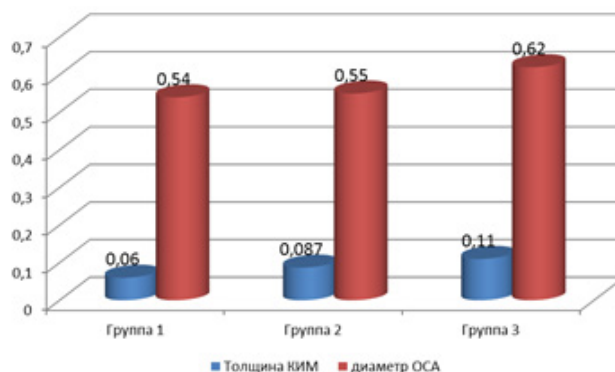
Рис. 1. Диаметр левой (а) и правой (б) ОСА и толщина левого (а) и правого (б) КИМ у мужчин

рий в возрастном аспекте показал постепенное увеличение их диаметров как слева, так и справа. Так, во 2-й возрастной группе диаметр ОСА слева был статистически значимо больше (на 0,04 %) по сравнению с 1-й возрастной группой. К 56-74 годам (3-я группа) диаметр левой общей сонной артерии становится 0,62 см, что статистически значимо больше на 0,12% по сравнению с 1-й группой (рис. 2, а). Аналогичная тенденция отмечалась и в правой общей сонной артерии. Так, в 1-й возрастной группе диаметр составил 0,51 см, во 2-й возрастной группе он был статистически значимо больше на 0,04%, чем в 1-й группе, а в 3-й группе увеличился на 0,15% (рис. 2, б).

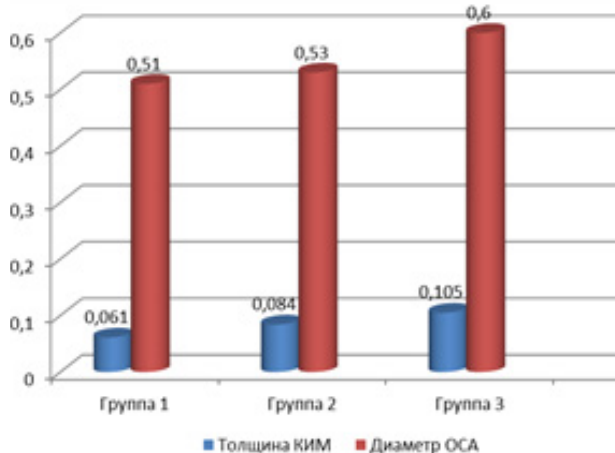
Сравнительный анализ полученных размеров толщины комплекса интима – медиа общих сонных артерий выявил, что толщина комплекса интима – медиа левой общей сонной артерии несколько больше, чем справа, как в мужской, так и женской популяции. У мужчин наблюдали постепенное увеличение толщины интима – медиа как слева, так и справа в зависимости от возраста. Так, прирост толщины комплекса интима – медиа левой общей сонной артерии во 2-й группе составил 0,19% и в 3-й группе – 0,31%, по сравнению с 1-й группой. В правой общей сонной артерии у мужчин прирост толщины комплекса интима – медиа во 2-й возрастной группе составил 0,13%, и в 3-й возрастной группе – 0,28% по сравнению с 1-й группой (рис. 1 и 2).

Вместе с тем, у женщин прирост толщины комплекса интима – медиа происходил быстрее, чем у мужчин. Так, в левой общей сонной артерии толщина интима – медиа во 2-й возрастной группе статистически значимо выросла на 0,31% (0,027 см), в 3-й группе (56-74 года) – на 0,45% (0,05 см) по сравнению с 1-й группой. Аналогичное утолщение толщины интима – медиа с возрастом наблюдали и в правой общей сонной артерии. Так, во 2-й группе прирост ТКМ по сравнению с 1-й группой был на 0,22% (0,019 см), в 3-й группе – на 0,41% (0,044 см) (рис. 2).

Необходимо отметить, что средний возраст, в котором наблюдается утолщение комплекса интима – медиа до 1,0 мм и более, для всех исследуемых групп составил 58,7 лет. При этом для мужчин средний возраст утолщения КИМ до 1,0 мм и более составил 57,2 лет, для женщин – 60,8 лет. При сравнении с данными В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк (2003) [9] утолщение КИМ до 1,0 мм и более у мужчин эвенской национальности наступает позже на 4,4 года, а у



а



б

Рис. 2. Диаметр левой (а) и правой (б) ОСА и толщина левого (а) и правого (б) КИМ у женщин

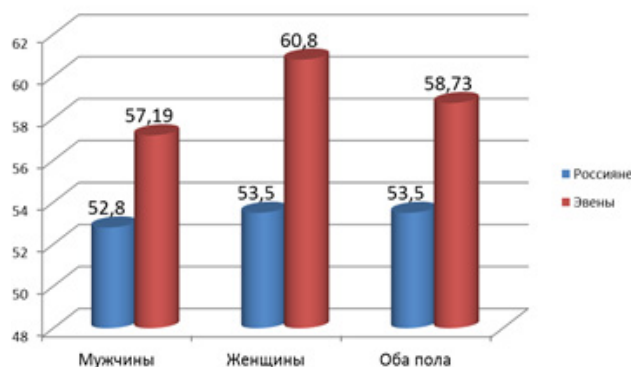


Рис. 3. Сравнительная диаграмма утолщения комплекса интима – медиа до 1 мм и более у эвенов Якутии и россиян, по данным В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк

женщин на 7,3 года по сравнению с жителями Центральной России (рис. 3).

Выводы

1. Диаметр левых общих сонных артерий во всех возрастных группах реципиентов эвенской национальности арктической зоны больше диаметра общих сонных артерий справа, у мужчин – больше на 0,01 см, а у женщин – на 0,02-0,03 см.

2. У мужчин наименьший диаметр общих сонных артерий наблюдается во 2-й возрастной группе, а наибольший – в 1-й возрастной группе, в то время как у женщин диаметр общих сонных артерий постепенно увеличивается с возрастом. Подобные изменения, возможно, обусловлены наличием возрастных инволюционных изменений у лиц старше 60 лет и гендерными особенностями организма.

3. Наблюдается неравномерное постепенное увеличение толщины комплекса интима – медиа как у мужчин, так и женщин – эвенов арктической зоны Республики Саха (Якутия). При этом ТКМ левых общих сонных артерий «растет» быстрее, чем справа в обеих группах. В то же время у женщин выявлено большее утолщение комплекса интима – медиа в старшей возрастной группе, по сравнению с мужчинами.

4. У мужчин средний возраст утолщения КИМ до 1,0 мм и более составил 57,2 года, для женщин – 60,8 лет. При сравнении с российскими показателями утолщение КИМ до 1,0 мм и более у мужчин эвенской национальности наступает позже на 4,4 года, а у женщин – на 7,3 года, по сравнению с жителями Центральной России.

Литература

1. Аргунов В.А. Атеросклероз аорты и коронарных артерий у мужчин г. Якутска в зависимости от длительности проживания на Крайнем Севере: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Аргунов. – М., 1989. – 20 с.
- Argunov V.A. Atherosclerosis of aorta and coronary arteries among men of Yakutsk, depending on the length of their stay in the Far

North: author's abstract of the thesis for the degree of cand. of med. scie. / V.A. Argunov. – M., 1989. – 20 p.

2. Аргунов В.А. Патологическая анатомия и морфогенез атеросклероза аорты и коронарных артерий у жителей Якутии / В.А. Аргунов. – Новосибирск: Наука, 2006. – 184 с.

Argunov V.A. Pathological anatomy and morphogenesis of atherosclerosis of aorta and coronary arteries among Yakutia residents / V.A. Argunov. – Novosibirsk: Nauka, 2006. – 184 p.

3. Балахонова Т.В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки / Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова // SonoAceUltrasound. – 2010. – №21.

Balakhonova T.V. Ultrasonic methods for estimating the thickness of the intima-media complex of the arterial wall / T.V. Balakhonova, M.I. Tripoten, O.A. Pogorelova // "SonoAceUltrasound". – 2010. – №21.

4. Васильева Н.А. Цереброваскулярные заболевания по данным скринингового эпидемиологического исследования в г. Якутске / Н.А. Васильева, В.В. Шпрах // Тез. докл. X Российско-Японского медицинского симпозиума. – Якутск: Сахаполиграфиздат, 2003. – С.282-283.

Vasilyeva N.A. Cerebrovascular diseases according to a screening epidemiological study in Yakutsk / N.A. Vasilyeva, V.V. Sprach // Thesis reports of X Russian-Japanese Medical Symposium. – Yakutsk: Sakhapoligrafizdat, 2003. – P.282-283.

5. Вихерт А.М. Особенности возрастной динамики атеросклероза аорты у различных этнических групп мужского населения Андижана / А.М. Вихерт, В.С. Жданов, А.С. Чурикова // Архив патологии. – 1992. – № 7. – С.25-30.

Vikhert A.M. Features of the age dynamics of aortic atherosclerosis in various ethnic groups of the male population of Andijan / A.M. Vikhert, B.C. Zhdanov, A.C. Churikova // Archives of pathology. – 1992. – № 7. – P.25-30.

6. Вихерт А.М. К вопросу об эндотелиальной выстилке артерий у человека в генезе атеросклеротической бляшки / А.М. Вихерт,

В.Н. Розина; под ред. Е.И. Чазова, В.А. Смирнова // Стенка сосудов в атерогенезе. – М.: Медицина, 1983. – С.5-14.

Vikhert A.M. To the question of the endothelial lining of arteries for humans in the genesis of atherosclerotic plaque / A.M. Vikhert, V.N. Rozinova // The vascular wall in atherogenesis / Ed. E.I. Chazov, V.A. Smirnov. – M.: Medicine, 1983. – P.5-14.

7. Куликов В.П. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий в зависимости от концентрации в крови гомоцистеина и С-реактивного белка / В.П. Куликов, И.В. Черникова, Г.И. Костюченко, Л.А. Костюченко // Бюлл. СО РАМН. – 2006. – №2 (120). – С.93-99.

Kulikov V.P. Features of atherosclerotic lesions of the carotid arteries, depending on the concentration of homocysteine and C-reactive protein in the blood / V.P. Kulikov, I.V. Chernikova, G.I. Kostyuchenko, L.A. Kostyuchenko // SB RAMS Bull. – 2006. – № 2 (120). – P.93-99.

8. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые характеристики периферической диабетической макроангиопатии / Г.И. Кунцевич, А.Ю. Токмакова, М.Б. Анциферов, Д.Н. Староверова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – №3. – С.106-111.

Kuntsevich G.I. Ultrasound characteristics of peripheral diabetic macroangiopathy / G.I. Kuntsevich, A.Yu. Tokmakova, M.B. Antsiferov, D.N. Staroverova // Ultrasound and Functional Diagnostics. – 2004. – №3. – P.106-111.

9. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология. – 2-е изд. / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – С. 83-142.

Lelyuk V.G. Ultrasound angiology. – 2nd ed. / V.G. Lelyuk, S.E. Lelyuk. – M.: Real time, 2003. – 83-142 p.

10. Николаева Т.Я. Проблема мозгового инсульта в Якутии / Т.Я. Николаева, Н.Н. Третьякова, З.М. Кузьмина // Тез. докл. X Российско-Японского медицинского симпозиума. Якутск: Сахаполиграфиздат, 2003. – С.312-313.

Nikolaeva T.Ya. Cerebral stroke issue in Yakutia / T.Ya. Nikolaeva, N.N. Tretyakova, Z.M. Kuzmina // Thesis reports of X Russian-Japanese

Medical Symposium. Yakutsk: Sakhapoligrafizdat, 2003. – P.312-313.

11. Толщина комплекса интима-медиа у коренных и пришлых жителей Якутии с верифицированным коронарным атеросклерозом / Н.В. Махарова, М.И. Воевода, В.М. Константинова [и др.] // Высоко-технологические методы исследования: тез. докл. науч. – практ. конф. – СПб., 2009. – С.79.

Thickness of the intima-media complex among indigenous and non-indigenous inhabitants of Yakutia with verified coronary atherosclerosis / N.V. Makharova, M.I. Voevoda, V. M. Konstantinova [et al.] // High-technological research methods: thesis reports of the scientific – practical conf. – SPb., 2009. – P.79.

12. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / M.F. Eleid, S.J. Lester, T.L. Wiedenbeck [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2010. – V. 23, № 8. – P. 802-808.

13. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal [et al.] // N Engl J Med. v 1999. – V. 340. – P. 14-22.

14. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / L.E. Chambless, A.R. Folsom, L.X. Clegg [et al.] // Am J Epidemiol. – 2000. – V. 151. – P. 478-487.

15. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study / Van der Meer I., Bots M.L., Hofman A. [et al.] // Circulation. – 2004. – V. 109. – 1089-1094.

16. Tasneem Z. Naqvi. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment / Tasneem Z. Naqvi, Ming-Sum Lee // JACC: Cardiovascular imaging. – October. 2014: 1025–38.

17. The Role of Carotid Intimal Thickness Testing and Risk Prediction for the Development of Coronary Atherosclerosis / Sirous Darabian, Mehera Hormuz, Muhammad Aamir Latif [et al.] // NIH Public Access-2014 March 01.

П.А. Солтыс, М.С. Селихова

МИКРОБИОМ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИНЫ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.23

УДК 618.17-009-083

В данном обзоре литературы представлены современные данные о микробиоценозе половых органов, описана роль наиболее часто встречаемых микроорганизмов в инициализации воспалительного процесса. Описана неотъемлемая роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза.

Ключевые слова: микробиом, воспалительные заболевания органов малого таза, хронические воспалительные процессы в органах малого таза, условно-патогенные микроорганизмы, бесплодие, репродуктивное здоровье.

The literature review provides modern data on the genital microbiocenosis, describes the role of the most common microorganisms in the initialization of the inflammatory process. The integral role of opportunistic microorganisms is described in the development of inflammatory diseases of the pelvic organs.

Keywords: microbiome, inflammatory diseases of the pelvic organs, chronic inflammatory processes in the pelvic organs, conditionally pathogenic microorganisms, infertility, reproductive health.

Изучение микробиома и его влияния на здоровье человека является предметом активных исследований в последние годы. Микробиота – это совокупность микроорганизмов, представленных в отдельном биотопе человека, находящихся в симбиозе с организмом хозяина [31, 33]. В настоящее время нет четкого понимания о роли микробиоты в сохранении физиологического равновесия и развитии патологического процесса в том или ином органе. Обследования здоровых волонтеров с использованием высокоточных методов определения видового состава микробиоты матки и плаценты у женщин свидетельствуют о наличии в них уникальной микрофлоры, что полностью опровергает существовавшее долгие годы мнение об их стерильности. Исследование W. Adreus с соавт. состава микрофлоры эндометрия у пациенток, имевших в анамнезе спонтанные преждевременные роды и индуцированные преждевременные роды, показало, что не было обнаружено существенной разницы в микробной обсемененности эндометрия. Наиболее часто выделялись *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus viridians*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Культуральным методом оценивали состояние микробиоты полости матки в своей работе М.Н. Чертовский и С.И. Кулинич в 2013 г. У большинства пациенток пре-

валировала микрофлора, представленная полимикробными ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов [8].

Относительно недавно появился новый подход к изучению микробиоты репродуктивного тракта, в частности, полости матки с помощью молекулярно-генетических методов исследования. В исследовании S. Hilier у женщин с клиническими признаками хронической тазовой боли эндометрит был подтвержден гистологически в 40%. В результате был получен широкий спектр бактерий, представленный 63 различными видами, включая 8 видов условно-патогенных микроорганизмов. Присутствие истинных патогенов, таких как *Neisseria gonorrhoeae* и/или *Chlamydia trachomatis*, было ассоциировано с эндометритом в 29 и 6% случаев. Среди условно-патогенных микроорганизмов при эндометрите, подтвержденном гистологически, достоверно чаще выявили *G.vaginalis* (35%) и *A.vaginae* (22%). В результате проведенного *Franasiak J.M.* с соавт. исследования были представлены 15 флотипов микроорганизмов. У 90% пациенток был выявлен схожий состав микробиоты полости матки, в котором преобладали *Bacteriodes xylanisolvens*, *B. thetaiotaomicron* и *B.fragilis*. [31, 32].

По данным изучения микрофлоры влагалища, в вагинальной микробиоте у клинически здоровой женщины преобладают лактобациллы, несмотря на это в состав нормальной микрофлоры влагалища могут входить небольшое количество представителей условно-патогенной микрофлоры: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и

представители бактериальных родов *Mobiluncus*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Finegoldia*. Данные некоторых последних исследований показывают, что около 25% здоровых женщин имеют «нелактобациллярный» тип физиологического микробиоценоза, представленный спектром анаэробных бактерий. У всех женщин с таким вариантом микрофлоры в небольшом количестве присутствуют представители лактофлоры [7,8].

В исследовании M. Mitchell и соавт. были изучены образцы из полости матки женщин, полученные после гистерэктомии. Микробная обсемененность полости матки была выявлена у 95% пациенток, из них у 90% обнаружен только 1 вид микроорганизма. Наиболее распространенными видами были: *Lactobacillus iners*, *Prevotella spp.*, *Lactobacillus crispatus* [26]. Колонизация микроорганизмами полости матки оказалась значительно ниже, чем влагалища. Маркеры воспаления в эндометрии существенно не различались у женщин, у которых не обнаружено микроорганизмов в полости матки, по сравнению с теми, у которых были обнаружены только бациллы или присутствовали микробы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ). Среди нарушений микробиоты влагалища бактериальный вагиноз занимает лидирующие позиции, составляет 30-80% всех инфекционных поражений влагалища и проявляет тенденцию к распространению. Исследования в этой области свидетельствуют о наличии различных облигатно-анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов у пациенток

с БВ в 96,2% случаев. По мнению ряда авторов, в 60% случаев у пациенток с подтвержденной колонизацией эндометрия имелись нарушения микроэкологии влагалища. Бактериальная флора, выделенная при этом, была микроаэрофильного, облигатно-анаэробного и факультативно-анаэробного происхождения. Определение в составе микрофлоры полости матки таких БВ-ассоциированных представителей, как *Propionobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Vellonella spp.*, *Corinebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, доказывает их участие в развитии воспалительных изменений в эндометрии. Показано, что в возникновении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) существенная роль принадлежит комбинированной инфекции, в которой принимают участие 2-6 возбудителей с преобладанием представителей облигатно-анаэробной микрофлоры. В 67,2% случаев имеет место бессимптомная персистенция микроорганизмов. Условно-патогенные микроорганизмы, которые участвуют в воспалительном процессе, способствуют чрезмерной активации медиаторов воспаления макроорганизма. Длительно существующие неспецифические воспалительные процессы очень часто провоцируют развитие хронических форм, которые в последующем трудно поддаются медикаментозной терапии. Хронический воспалительный процесс – это открытые ворота для различных вирусов, развития предраковых, раковых процессов за счет снижения локального иммунитета [1,8,33].

Воспалительные заболевания органов малого таза являются самыми распространенными заболеваниями репродуктивной системы в современное время в гинекологии и оказывают негативное влияние не только на состояние репродуктивного здоровья женщин, но и на общую заболеваемость и качество жизни [2,3, 10, 12, 19].

В текущих условиях воспалительные заболевания половых органов имеют особенные характеристики: увеличение значения условно-патогенной флоры в развитии патологического процесса, отсутствие специфической клинической симптоматики, трансформация клинической картины в сторону стертых форм и атипичного течения, рост антибиотикорезистент-

ности микроорганизмов, многоочаговость воспалительного поражения, что создает значительные трудности в диагностике. «При микст-инфекциях одни возбудители могут создавать благоприятные условия для проникновения, персистенции и размножения других микробов, тем самым увеличивая их патогенность» [4,9,11]. Так, примером может служить выявленная «связь между гонококковой инфекцией и инфицированностью *M. hominis* и *U. urealyticum*: колонии микоплазм и уреоплазм растут на поверхности колоний гонококков» [5,6]. Также некоторые авторы указывают на «возможность синергического действия *U. urealyticum* и *G. vaginalis*» [21,23]. Уреа- и микоплазмы часто выявляют у пациенток с ВЗОМТ, но, несмотря на это, их безусловная роль в развитии воспалительного процесса требует уточнения. Считается, что данные микроорганизмы являются индикаторами бактериальной обсемененности половых путей, а не основной причиной инфекционного процесса. По данным некоторых авторов, обнаруживается уреоплазма у 80% женщин при наличии симптомов инфекции половых путей и у 51% женщин с нарушениями репродуктивного здоровья. Главным пусковым механизмом в развитии ВЗОМТ является микробная инвазия. Шейка матки является одной из важных структур, выполняющей роль защитного барьера на пути распространения бактерий во внутренние половые органы. Наличие патогенных бактерий в цервикальном канале может указывать как о его синкретизме, так и об истинной колонизации [22].

В настоящее время в этиологии ВЗОМТ очень высока частота встречаемости микробных ассоциаций в виде биопленок, которая составляет, по данным различных авторов, 52-96,7% [13].

Анализируя ситуацию сегодняшнего дня, следует отметить, что данные о частоте инфекций, передающихся половым путем (ИППП), в России разнятся, что может быть связано с неполнотой предоставляемых платными клиниками данных. При этом, по заявлению президента Российского общества дерматовенерологов и косметологов, директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России А.А. Кубановой, на прошедшем в 2015 г. XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, «к 2014 году частота ИППП за последние 10 лет снизилась в среднем на 64%: сифилисом – на 68%, гоно-

кокковой инфекцией – на 49%» [18].

Количество пациенток с ВЗОМТ в России составляет около 60-65% обратившихся в лечебные учреждения, и 30 % пациенток, госпитализированных в стационар [17,18].

Наибольшая частота заболеваемости ВЗОМТ приходится на возраст 18-29 лет и достоверно сопоставима с активной сексуальной жизнью и низким использованием барьерных методов контрацепции. В период с 2006 по 2013 г. в Соединенных Штатах наблюдалось снижение распространенности ВЗОМТ. Число ежегодных посещений отделений неотложной помощи по поводу ВЗОМТ также уменьшилось, тем не менее по состоянию на 2013 г. данный показатель все еще был значительным - 0,41% от всех посещений отделения неотложной помощи, или от 7,4 млн всех посещений [34]. Хотя точная причина снижения распространенности ВЗОМТ неизвестна, считается, что усиление скрининга инфекций, передаваемых половым путем, ведущее к более раннему выявлению и лечению, увеличению доступности и приверженности к антибиотикам, а также улучшению диагностического тестирования, может быть способствующим фактором [27].

Исследование ВЗОМТ в более молодых популяциях показало, что подростки подвергаются еще большему риску развития ВЗОМТ и связанных с ними осложнений. По оценкам, один из пяти случаев ВЗОМТ встречается у женщин моложе 19 лет, а в одном исследовании подростки и молодые женщины в возрасте 17–21 года имели в 2 раза чаще эпизод ВЗОМТ, чем в других возрастных группах. Считается, что повышенный риск ВЗОМТ у подростков является вторичным по отношению к комбинации поведенческих и биологических факторов. С точки зрения поведенческого риска, подростки могут иметь несколько половых партнеров, заниматься незащищенным сексом и иметь кратковременные и высокочастотные моногамные отношения [1, 28]. Биологически подростки имеют большую долю площади поверхности для заражения микроорганизмами. Trent et al. также обнаружили в исследовании PEACH (PID Evaluation and Clinical Health), что подростки в возрасте младше 19 лет с рецидивирующим течением ВЗОМТ в 5 раз чаще сообщали о хронической тазовой боли через 7 лет после постановки диагноза ВЗОМТ. Кроме того, у подростков в исследовании PEACH развился рецидив ВЗОМТ в более короткий период

времени, чем у взрослых женщин [24].

Воспалительные процессы в эндометрии приводят к его структурной и функциональной неполноценности, нарушению рецепторного аппарата что, в свою очередь, вызывает преждевременное прерывание беременности.

Несвоевременное лечение ВЗОМТ тесно связано с ухудшением состояния пациентки и долгосрочными осложнениями. Однако даже при своевременном лечении могут возникнуть отдаленные осложнения. Одно исследование показало, что у 18% женщин с ВЗОМТ в возрасте от 20 до 24 лет в конечном итоге развивается хроническая тазовая боль, у 8,5 - внематочная беременность, а у 16,8% - бесплодие [29, 30]. Проблема возникновения бесплодных браков также становится все более актуальной в последнее время.

В РФ частота женского бесплодия продолжает увеличиваться и составляет 517,5 на 100 тыс. женского населения. Кроме этого, количество экстракорпоральной беременности в РФ в структуре причин материнской смертности достигает 3%, а в некоторые годы этот показатель может достигать 6-7 %.

Неотделимым звеном сложного механизма наступления и развития беременности является каждый орган женской репродуктивной системы, нарушения в любом из которых под воздействием инфекции может привести к бесплодию [15].

В повышении выработки антиспермальных антител (АСАТ) принимают участие воспалительные заболевания органов малого таза. Они являются одним из известных иммунологических факторов, препятствующих оплодотворению, усиливая агглютинацию сперматозоидов и склеивая их головками друг к другу, что препятствует их продвижению через канал шейки матки и блокирует капацитацию. Исследование Ю.А. Петрова, которое проводилось среди женщин с бесплодием воспалительного генеза, были высокие показатели АСАТ, где достоверно увеличивалось присутствие всех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови, что в свою очередь может отражать отсутствие физиологической цикличности среди показателей системы иммунитета. Повышенное содержание IgM, IgA, IgG в цервикальной слизи вызывает развитие реакций отторжения эмбриона. Другая причина бесплодия на фоне хронического воспаления женских половых органов – это нарушение рецептивности эндометрия и, как следствие, эндокринная дисфункция.

Данные, представленные А.Р. Котиковым с соавт., свидетельствуют о степени выраженности воспалительного процесса, который обратно пропорционален уровню экспрессии рецепторов стероидных гормонов – эстрогеновых и прогестероновых. Воспалительный процесс препятствует локальной экспрессии маркеров быстрой пролиферации. При этом снижение экспрессии наиболее значимо со стороны рецепторов к прогестерону, что объясняет несостоятельность эндометрия для имплантации blastocysts [13,14].

Причиной трубно-перитонеального бесплодия в 30-72% случаев является патология маточных труб воспалительного генеза. Причем перитонеальный фактор имеется только у 27% больных с трубной формой бесплодия. У большинства пациенток с воспалительными изменениями маточных труб присутствует нарушение их проходимости. В результате рубцовых и склеротических изменений возникает обструкция в результате воздействия инфекции на трубный эпителий. При прогрессировании воспалительной инфильтрации стенок труб и атрофии реснитчатого эпителия слизистой оболочки, возникновении воспалительной непроходимости маточной трубы чрезмерно выделяющийся секрет растягивает стенки трубы, превращая ее в гидросальпинкс. Вследствие сдавления эпителия происходят некротические изменения, которые в первую очередь охватывают цилиарный эпителий: происходит его децилиация. Если же в просвете трубы скапливается гной, формируется пиосальпинкс. Данные анатомо-функциональные изменения маточных труб значительно нарушают продвижение яйцеклетки в полость матки, и возникают предпосылки к развитию внематочной беременности или бесплодия [16].

Выводы. Таким образом, комплекс изменений, возникающий в репродуктивных органах женщины в ответ на жизнедеятельность микроорганизмов, может носить обратимый характер. Однако особенности микробного пейзажа нередко определяют возможность манифестации воспалительного процесса, характер клинических проявлений, тяжесть патоморфологических нарушений и риск развития нарушений репродуктивной функции, в том числе и бесплодие.

Литература

1. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как

ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия / Н.В. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4(85). – С. 64.

Avramenko N.V. Inflammatory diseases of the pelvic organs in women as a leading factor in the formation of tube-peritoneal sterility / N.V. Avramenko // Zaporozhskij Medicinskij zhurnal. – 2014. – №4(85). – P.64.

2. Белова А.В. Значение генитальных микоплазм (*U.parvum*, *U.urealyticum*, *M.hominis*, *M.genitalium*) в развитии инфекционных осложнений беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периода / А.В. Белова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №2. – С. 85.

Belova A.V. value of genital mycoplasmas (*U.parvum*, *U.urealyticum*, *M.hominis*, *M.genitalium*) in the development of infectious complications of pregnancy, labor, postpartum and neonatal early / A.V. Belova // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2015. – №2. – P.85.

3. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: Курс лекций / М.Н. Буланов. – М.: Издат. дом «Видар», 2011. – С.296.

Bulanov MN. Ultrasonic Gynecology / MN. Bulanov // The course of lectures. M.: Izdatel'skij dom «Vidar». – 2011. – P.296.

4. Гомберг М.А. Место фторхинолонов в современной терапии инфекций, передаваемых половым путем / М.А. Гомберг // Consilium medicum. – 2011. – №13(6). – С.12-14.

Gomberg MA Place of fluoroquinolones in the current treatment of sexually transmitted infections. / MA. Gomberg // Consilium medicum. – 2011. – №13(6). – P.12-14.

5. Довлетханова Э.Р. Воспалительные заболевания органов малого таза (роль ИППП в развитии ВЗОМТ) / Э.Р. Довлетханова // Медицинский совет. – 2013. – №8. – С. 62.

Dovlethanova ER. Inflammatory diseases of the pelvic organs (STI role in the development of pelvic inflammatory disease) / ER. Dovlethanova // Medicinskij sovet. – 2013. – №8. – P.62.

6. Еланкова Н.Н. Новые подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний органов малого таза: автореф. д-ра к.м.н. / Н.Н. Еланкова. – Иваново, 2011. – С. 26.

Elankova N.N. New approaches to the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs: PhD thesis / N.N. Elankova. – Ivanovo, 2011. – P.26.

7. Зароченцева Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Гинекология. – 2013. – №15(4). – С. 65-69.

Zarochenceva N.V. Inflammatory diseases of the pelvic organs in women (review) / N.V. Zarochenceva, A.K. Arshakyan, N.S. Men'shikova // Ginekologiya. – 2013. – №15(4). – P.65-69.

8. Кардымон О.Л. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника / О.Л. Кардымон, А.В. Кудрявцева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №26(4). – С.4-13.

Kardymon O.L. Molecular genetic methods for the study of intestinal microbiome / O.L. Kardymon, A.V. Kudryavtseva // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2016. – №26(4). – P. 4-13.

9. Кира Е.Ф. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции / Е.Ф. Кира, Е.А. Душкина, Н.С. Бадикова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №3. – С.102.

- Kira E.F. Stability Mechanisms and methods of correction / E.F. Kira, E.A. Dushkina, N.S. Badikova // *Akusherstvo i ginekologiya*. – 2013. – №3. – P.102.
10. Кузьмин В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщин / Л.В. Кузьмин, Л.В. Адамян, Д.А. Пустовалов. – М. 2010. – С.123.
- Kuz'min V.N. Infections, sexually transmitted diseases and reproductive health of women / V.N. Kuz'min, L.V. Adamyan, D.A. Pustovalov – M. – 2010. – P.123.
11. Кунгурцева Е.А. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья / Е.А. Кунгурцева, С.М. Попкова, О.Я. Лещенко // *Вестник РАМН*. – 2014. – №9-10. – С.27.
- Kungurceva E.A. Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health / E.A. Kungurceva, S.M. Popkova, Y.A. Leshchenko // *Vestnik RAMN*. – 2014. – №9-10. – P.27.
12. Серов В.Н. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / В.Н. Серов. – М.: Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.784.
- Serov V.N. Medicines in Obstetrics and Gynecology / V.N. Serov. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – P.784.
13. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита / Ю.А. Петров // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – №4. – С.9.
- Petrov Yu.A. Aspects of microbiological and immune diagnosis of chronic endometritis / Yu.A. Petrov // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – 2016. – №4. – P.9.
14. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита / Ю.А. Петров // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2016. – №3. – С.113-118.
- Petrov Yu.A. The role of microbial factors in the genesis of chronic endometritis / Yu.A. Petrov // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. – 2016. – №3. – P.113-118.
15. Прокопец В.И. Женское бесплодие воспалительного генеза / В.И. Прокопец, Д.А. Стрижак // *Молодой ученый*. – 2016. – №22. – С.126.
- Prokopec V.I. Female infertility of inflammatory genesis / V.I. Prokopec, D.A. Strizhak // *Molodoj uchenyj*. – 2016. – №22. – P.126.
16. Прокопец В.И. Воспалительные процессы гениталий как причина стерильности женщин / В.И. Прокопец, Д.А. Стрижак, Ю.А. Петров // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – №1(2). – С.254-257.
- Prokopec V.I. Inflammation of the genitals as a cause of sterility in women / V.I. Prokopec, D.A. Strizhak, Yu.A. Petrov // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. – 2017. – №1(2). – P.254-257.
17. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук-во для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова [и др.]. – М.: Литтерра, 2015. – С.1152.
- Kulakov V.I. Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology: guide for practitioners / V.I. Kulakov, V.N. Serov, P.R. Abakarova [et al.] // M.: Litterra. – 2015. – P.1152.
18. Тихомиров А.Л. Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания // *Гинекология*. – 2009. – №11(5). – С.34-37.
- Tihomirov A.L. Antibiotic selection tactics for the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs / A.L. Tihomirov, S.I. Sarsaniya // *Ginekologiya*. – 2009. – №11(5). – P.34-37.
19. Ушкалова Е.А. Место азитромицина в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / Е.А. Ушкалова // *Гинекология*. – 2011. – №13(3). – С.44-49.
- Ushkalova E.A. Place of azithromycin in the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs / E.A. Ushkalova // *Ginekologiya*. – 2011. – №13(3). – P.44-49.
20. Чертовских М.Н. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии / М.Н. Чертовских, С.И. Кулинич // *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН*. – 2013. – №2-2. – С.6-83.
- Chertovskikh M.N. Optimization of pregravid preparation of patients with unsuccessful ART programs for infertility / M.N. Chertovskikh, S.I. Kulnich // *Byulleten' VSNC SO RAMN*. – 2013. – №2-2. – P.6-83.
21. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии / А.В. Шуршалина // *Гинекология*. – 2011. – №13(5). – С.23-26.
- Shurshalina A.V. Inflammatory diseases of the pelvic organs: the modern tactics of therapy / A.V. Shurshalina // *Ginekologiya*. – 2011. – №13(5). – P.23-26.
22. Юрасов И.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные аспекты тактики / И.В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2013. – №1. – С.130-133.
- Yurasov I.V. Inflammatory diseases of the pelvic organs: modern aspects of tactics / I.V. Yurasov, T.Yu. Pestrikova // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. – 2013. – №1. – P.130-133.
23. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infection (with current updates and errata), January 2010.
24. CDC. Pelvic Inflammatory Disease (PID) Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2015.
25. Colombel JF. AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review / JF Colombel, A. Shin, PR. Gibson // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2019 Feb;17(3):380-390.
26. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C.M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2015; 212(5): 611.1-9.
27. Chlamydia screening and pelvic inflammatory disease: Insights from exploratory time-series analyses / K. Jr Owusu-Edusei [et al.] // *Am J Prev Med* 2010;38:652-657
28. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the *ulyta-low* bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene / X. Tao, JM. Franasiak, Y. Zhan [et al.] // *Hum. Microb. J* 2017; 3:15-21
29. Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen / Witkin SS, Minis E, Athanasiou A. et al. // *Clin. Vaccine Immunol*. 2017;24(10)
30. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease / S.T. Park, S.W. Lee, MJ Kim [et al.] // *BMC Womens Health*. 2017 Jan 13;17(1):5.
31. Franasiak J.M. Endometrial microbiome / J.M. Franasiak, R.T. Scott // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2017; 29(3): 146-52.
32. Endometrial *Gardenerella vaginalis* and *Atopobium Vaginae* are associated with histologic endometritis among women with clinically diagnosed pelvic inflammatory disease (PID) / S.L. Hillier, L.K. Rabe, L. Meyn [et al.] // *Sex. Transm. Infect*. 2013; 89: A36.
33. Moreno I. Endometrial microbiota - new player in town / I. Moreno, JM. Franasiak // *Fertil. Steril*. 2017; 108(1): 32-9.
34. Prevalence of pelvic inflammatory disease in sexually experienced women of reproductive age — United States, 2013-2014 / K. Kreisel, E. Torrone, K. Bernstein [et al.] *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:80-83.

А.М. Кононов, С.К. Кононова, Т.К. Давыдова,
М.А. Варламова, Ю.И. Хабарова, А.С. Федотов,
А.Е. Адамова, П.С. Назарова

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.24

УДК 613.71:369

АДАПТИВНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА КАК ИНТЕГРАТИВНАЯ НАУКА

Адаптивная физическая культура формирует осознанное отношение к своим силам, способность к преодолению не только физических, но и психологических барьеров, препятствующих полноценной жизни. В данной статье авторы определяют адаптивную физическую культуру не только как способ применения средств физической культуры для лиц с отклонениями в состоянии здоровья, но и как исследовательскую задачу в общей программе изучения нейродегенеративных заболеваний в Якутском научном центре комплексных медицинских проблем.

Ключевые слова: адаптивная физическая культура, реабилитация, качество жизни, инвалидизация.

Adaptive physical culture forms a conscious attitude to one's strength, the ability to overcome not only physical, but also psychological barriers that prevent one from leading a fulfilling life. In article the authors defined adaptive physical culture not only as a method of using physical education for people with health problems, but also as a research task in the general program for studying neurodegenerative diseases at the Yakut Science Centre of Complex Medical Problems.

Keywords: adaptive physical culture, rehabilitation, quality of life, disability.

Введение. Первые попытки приобщения инвалидов к спорту были приняты в XIX в., когда в 1888 г. в Берлине формировался первый спортивный клуб для глухих. Впервые Олимпийские игры для глухих проведены в Париже 10-17 августа 1924 г. Программа игр включала соревнования по легкой атлетике, велоспорту, футболу, стрельбе и плаванию. Инвалиды с повреждениями опорно-двигательного аппарата стали активно приобщаться к занятиям спортом только после Второй мировой войны. В 1944 г. в Центре реабилитации больных со спинномозговыми травмами в Сток-Мандевиле была разработана спортивная программа как обязательная часть комплексного лечения. Ее создатель, профессор Людвиг Гуттман, нейрохирург, со временем стал директором Сток-Мандевильского центра и президентом Британской международной организации лечения инвалидов с повреждениями опорно-двигательного аппарата [6].

Обширная многолетняя история инвалидного спорта и реабилитации инвалидов в зарубежных странах выдает огромное количество научных исследований и публикаций [21-23, 26]. Физическая активность неразрывно связывается с качеством жизни и психологическим благополучием человека, начиная с детства [22,23]. На высоком уровне организована социальная адаптация инвалидов, разрабатываются инновационные методы физической и психологической реабилитации [23, 25, 26, 31]. В зарубежной научной литературе не встречается выражение «адаптивная физическая культура», чаще используется «реабилитация», «упражнения или фитнес», «физическая активность лиц с какими-либо нарушениями» и т.д. [25, 31, 33].

В России с 1980 г. проводятся спартакиады, различные соревнования, турниры для инвалидов по многим видам спорта. В 1989 г. была проведена первая Всесоюзная спартакиада инвалидов. Но только в 1992 г. в Барселоне наши спортсмены-инвалиды впервые участвовали в Паралимпийских играх. До этого времени по идеологии советского правительства и общественного строя считалось, что в СССР нет проблем, а значит, нет инвалидов [9].

Медико-социальная помощь инвалидам занимает важную и существенную часть общей социальной политики любого государства. Нормативное регулирование сферы восстановительной медицины для лиц с ограниченными возможностями основано на международных договорах и конвенциях, дополненных системой национального законодательства. Федеральный за-

кон от 04.12.2007 №329-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» устанавливает: физическая реабилитация – это процесс восстановления нарушенных или временно утраченных функций организма человека и способностей с использованием средств и методов адаптивной физической культуры и адаптивного спорта. В законе указано, что власти субъектов и органы местного самоуправления имеют право оказывать содействие развитию физической культуры и спорта среди инвалидов, лиц с ограниченными возможностями здоровья, адаптивной физической культуры и адаптивного спорта [1].

Адаптивная физическая культура приобрела множество направлений в России: учебно-методическое, образовательное, спортивно-оздоровительное, медико-лечебное, социальное, психологическое.

Научные исследования по данным направлениям многообразны и обширны. Анализируя особенности физического воспитания студентов с отклонениями здоровья, авторы делают вывод о слабой развитости социально-психологической и дидактической адаптации студентов. Для них не характерны упорство и целеустремленность, умение собраться и преодолеть лень. Они обладают низкой устойчивостью к простудным заболеваниям, страдают гиподинамией, проявляют скептическое отношение к занятиям физической культурой. Задача преподавателей физической культуры заключается в организации занятий таким образом, чтобы они оказывали видимый оздоровительный и тренировочный эф-

ЯНЦ КМП: КОНОНОВ Алексей Михайлович – м.н.с., Alexkon10@mail.ru, КОНОНОВА Сардана Кононовна – к.б.н., с.н.с., konsard@rambler.ru, ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., tanya.davydova.56@inbox.ru, ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна – м.н.с., Varlamova.m@yandex.ru, ХАБАРОВА Юлия Ильинична – м.н.с., зав. отделением, september062007@mail.ru, АДАМОВА Алина Евгеньевна – м.н.с., врач невролог, adalina666@yandex.ru, НАЗАРОВА Пелагея Святославовна – м.н.с., врач невролог, pelageyanazarova83@gmail.com; ФЕДОТОВ Александр Сергеевич – студент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, uni.fedotov@gmail.com.

фект, направленный на постепенное и последовательное улучшение физической подготовленности и повышение функциональных возможностей организма студентов [19]. Это возможно, по мнению авторов, лишь при соблюдении ряда дидактических принципов:

- систематичности (непрерывное использование любых средств физической культуры);
- от «простого к сложному» (постепенное повышение требований к организму занимающегося, включение в содержание занятий периодически более сложных видов упражнений и увеличение объема и интенсивности физической нагрузки);
- доступности (все средства физической культуры должны быть доступны как повсей структуре, так и по уровню физической нагрузки);
- чередования, или рассеянной мышечной нагрузки;
- сознательной активности (активное участие обучающегося в занятиях, понимание им задач и возможностей физических упражнений) [19].

По исследованию социальных возможностей российской системы реабилитации и социальной адаптации детей с ограниченными возможностями авторы подчеркивают, что неверно решать задачи реабилитационной практики в отношении лиц с ограниченными возможностями только медицинскими методами, поскольку адаптивная физическая культура является объектом интереса различных социальных институтов. Существующие в настоящее время методы оценки состояния здоровья и функционального статуса данной категории населения, по большей части, ограничиваются констатацией медицинских проблем. При этом остаются открытыми вопросы эмоциональной, психологической, коррекционно-педагогической и социальной направленности, составляющие качество жизни и требующие привлечения социологического инструментария [8].

Адаптивная физическая культура является исторически сложившейся и широко применяемой практикой, приобретающей характерные черты социального института, использующей многовековые достижения и традиции медико-социальной и профессиональной педагогической реабилитации [8].

Организм человека, являясь самоорганизующейся системой, способен развиваться и видоизменяться в условиях нестабильной внешней среды. Наличие сознания, способность к рефлексии и присутствие воли позволяют

направлять собственное развитие в желаемое русло. Однако сложность структуры нашего организма, обилие возможностей, выходящих за рамки понимания, наличие компенсаторных механизмов, работа которых часто в силу своей многокомпонентности и неумовимости проявлений не поддается осмыслению, порождают проблемы в аспекте контроля и управления. В ходе организованного процесса, составляющего основу физической подготовки, отмеченная многоликость, изменчивость и мультифункциональность предмета преобразований становится причиной возникновения сложных препятствий, которые не всегда можно преодолеть, слепо опираясь на прочность собственной конструкции, действуя просто и прямолинейно. Имеющиеся на сегодняшний день методики обучения и тренировки весьма многочисленны и разнообразны, отличаются друг от друга по содержанию, эффективности, целенаправленности. О методах, школах и целых направлениях специальной физической подготовки также можно сказать, что все они занимают свою нишу, имеют свои достоинства, недостатки и характерные особенности [14].

Активно расширяется использование многообразных средств и форм АФК как инновационной образовательной области, направленной на «...максимально возможное развитие жизнеспособности людей, имеющих устойчивые отклонения в состоянии здоровья, за счет обеспечения оптимального режима функционирования отпущенных природой или оставшихся в процессе жизни телесно-двигательных характеристик и духовных сил, их гармонизации для максимальной самореализации в качестве социально и индивидуально значимых субъектов общества» [10].

Использование средств и методов адаптивной физической культуры в работе с лицами, имеющими различные нарушения в развитии, затруднения в обучении, трудности в адаптации, позволяет преодолевать эти нарушения, предупреждать развитие патологических состояний, укреплять их психическое здоровье. Многолетний опыт применения физической реабилитации в ряде зарубежных стран показывает бесспорное улучшение состояния пациентов с различной степенью нарушений. Это улучшение проявляется в повышении общей работоспособности и большей восприимчивости к традиционным терапевтическим методам, связанным часто с сокращением

необходимого медикаментозного лечения [17].

Адаптивная физическая культура как интегративная наука

В настоящее время человек рассматривается не только как инструмент той или иной деятельности по преобразованию природы и общества, но как цель, результат, смысл этих преобразований и существования самого общества. Это обусловлено появлением новой концептуальной системы взглядов, в соответствии с которой именно человек со всеми его уникальными свойствами и особенностями образует центр теоретического осмысления социальных явлений. Такая переоценка роли личности в развитии нашего общества связана с процессами гуманизации, демократизации, либерализации, увеличения гласности. Именно эти процессы вскрыли одну из самых сложных проблем современности – проблему инвалидности, привлекли к ней внимание широких слоев населения нашей страны, включая политиков, ученых, общественных деятелей, работников средней и высшей школы. В России наибольший опыт применения средств и методов физической культуры в работе с людьми, имеющими отклонения в состоянии здоровья, накоплен в лечебном и образовательном направлениях (особенно в специальном образовании). Поэтому очень часто адаптивную физическую культуру трактуют как часть лечебной физической культуры или сводят ее только к адаптивному физическому воспитанию в специальных (коррекционных) образовательных учреждениях для детей с отклонениями в развитии. Признавая бесспорные достижения отечественных специалистов в обозначенных направлениях, не стоит сужать функции такого емкого и широкого социального феномена, как АФК [2, 3, 5, 7, 12].

Например, многие исследователи проблем реабилитации при травматической болезни спинного мозга считают, что важнейшее значение имеют методы замещающих компенсаций, в основе которых лежит увеличение двигательных возможностей больного за счёт сегментов спинного мозга, частично сохранивших свою структуру и ранее в этих движениях не участвовавших, а также вовлечение в двигательные акты ослабленных мышц переходной зоны выше уровня травмы совместно со здоровыми мышечными группами. Эти механизмы являются теоретическим обоснованием применения средств физической культуры

в комплексе. Тактика реабилитации основывается на общих принципах длительного, непрерывного и систематического воздействия комплексом восстановительных средств, ведущее место среди которых отводится физическим упражнениям (кинезотерапии) и воспитанию необходимых потребностей в систематических занятиях физкультурой. Разработаны методические приёмы, которые позволяют заставить больного выполнить движение и поверить в возможность реабилитации мер по восстановлению функций, утраченных в результате травмы спинного мозга. Эффективность кинезотерапии повышается, если она применяется в комплексе с физическими методами лечения и медикаментозными средствами направленного действия. Восстановление утраченных функций под влиянием физических упражнений достижимо только у больных с устранённой компрессией спинного мозга, восстановленной анатомической целостью позвоночного канала и стабилизацией позвонков. В остальных случаях возможно лишь приспособление к дефекту [11].

Исследования по АФК у детей с расстройством функции зрения показали их слабое физическое развитие, нарушение координации и точности движений, функциональные нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, отклонения в функциях опорно-двигательного аппарата. Комплекс адаптивного физического воспитания состоял в занятиях физической культурой (утренняя гимнастика под музыку, подвижные игры на свежем воздухе, закалывающие мероприятия и др.); включал в себя лечебную физическую культуру (ЛФК) и сезонный приём в возрастной дозировке адаптогенов и витаминов, фитолечение, индивидуальные занятия различными видами гимнастики (специальные физические упражнения для больших групп мышц, специальную гимнастику для зрения). Особое внимание уделяли упражнениям дыхательной системы, так как слабовидящие дети подвержены частым респираторным заболеваниям из-за сниженного иммунитета. В качестве одного из средств адаптивного физического воспитания детей с нарушением зрения были выбраны занятия лечебной физической культурой в воде. Для повышения подвижности в суставах помогали универсальные упражнения на гибкость, выполняемые в воде, поскольку выталкивающая сила воды обеспечивает пассивное растягивание, а лобовое сопротивление

ние, оказываемое водой, ограничивает скорость движений, уменьшает риски повреждения суставов и мышц [15].

Таким образом, АФК как наука исследует содержание, структуру, функции АФК, ее цель, принципы, задачи и средства, особенности деятельности занимающихся и специалистов в этой области; разрабатывает понятийный аппарат, а также изучает цели, задачи, методы, содержание различных компонентов (видов) АФК, обосновывает и проверяет на практике ее новые виды и формы, направленные на удовлетворение разнообразных потребностей лиц с отклонениями в состоянии здоровья, включая инвалидов. Одной из главных проблем теории АФК является проблема изучения потребностей, мотивов, интересов, ценностных ориентаций лиц с отклонениями в состоянии здоровья и инвалидов, особенностей их личности и индивидуальности; проблема исследования процесса формирования и корректировки аксиологической концепции жизни данной категории населения, преодоление психологических комплексов с помощью средств и методов АФК [3, 4, 12, 17].

Теория АФК должна раскрыть ее сложные взаимосвязи с другими областями науки и практики общества – здравоохранением, образованием, социальным обеспечением, ФК и др., а также разработать технологии формирования готовности общества к принятию инвалидов как равноправных его членов, обладающих самооценностью и огромным творческим потенциалом в самых различных видах человеческой деятельности. Важнейшей проблемой теории АФК является изучение особенностей умственного, нравственного, эстетического, трудового воспитания в процессе занятий физическими упражнениями [4, 13, 18].

АФК для нейродегенеративных заболеваний

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) характеризуются постепенно нарастающими двигательными нарушениями и атрофией мышц. Физические упражнения для групп больных НДЗ необходимы для улучшения двигательных функций, дыхания, общего состояния здоровья [31]. Значительный объем исследований поддерживает мнение, что для людей, живущих с различными медленно прогрессирующими нарушениями, физические упражнения и физическая активность дают положительные психосоциальные эффекты и более широкие терапевтические преимущества, такие как восстановление уверенности в себе,

снятие акцента на своих физических недостатках и инвалидности, восстановление чувства контроля над физическим здоровьем и эмоциональным благополучием, сохранение самоидентичности, ограничение связанных с болезнью психологических расстройств и воспитание чувства принадлежности путем установления связи с другими людьми [20, 21, 23, 27, 29, 30].

Физические упражнения, направленные на приятные ощущения, например, выполнение упражнений для своего внутреннего удовлетворения и наслаждения, а не по причинам, которые просто связаны с улучшением физического состояния, а также социальная поддержка могут оказать положительное влияние на качество жизни [25, 32].

Были получены значительные психосоциальные выгоды, которые свидетельствуют о том, что множественные и взаимодействующие психосоциальные конструкторы лежат в основе активного участия в физических упражнениях для людей, живущих с прогрессирующими НДЗ [28].

Заключение. Нам представляется важным изучить исследовательскую область адаптивной физической культуры для больных с НДЗ в рамках развития Центра нейродегенеративных заболеваний в Клинике ЯНЦ КМП. Одной из главных целей АФК является проблема изучения потребностей, мотивов, интересов, ценностных ориентаций лиц с отклонениями в состоянии здоровья и инвалидов, особенностей их личности и индивидуальности; проблема исследования процесса формирования и корректировки аксиологической концепции жизни данной категории населения, преодоление психологических комплексов с помощью средств и методов АФК. В данной области АФК пересекается с биоэтическими и психосоциальными направлениями исследований.

Литература

1. Федеральный закон от 04.12.2007 №329-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации».

Federal Law №329-FZ of 04.12.2007 "On physical culture and sports in the Russian Federation"

2. Адаптивная физкультура как социальный феномен / А.А. Ярмонова [и др.] // Физическая культура, спорт и здоровье в современном обществе. Сборник научных статей Всероссийской с международным участием очно-заочной научно-практической конференции / Воронежский государственный институт физической культуры. - Воронеж: Научная книга, 2016. - С. 434-440.

Adaptive physical culture as a social phenomenon / A.A. Yarmonova [et al.] // Physical culture, sport and health in modern society: Collection of scientific articles of the all-Russian full-time scientific-practical conference with international participation. Voronezh state Institute of physical culture. - Voronezh: Scientific book, 2016. - P. 434-440.3.

3. Бегидова Т.П. Основы адаптационной физической культуры. Учебное пособие / Т.П. Бегидова. - М.: Физическая культура и спорт, 2007. - 192 с.

Begidova T.P. Fundamentals of adaptive physical culture. Tutorial / T.P. Begidova. - M.: Physical culture and sport, 2007. - 192 p.4.

4. Будрина А.А. Адаптивная физическая культура. Гуманитарные науки: сб. ст. по мат. XXXVII междунар. студ. науч.-практ. конф. № 10(37) / А.А. Будрина // [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http://sibac.info/archive/guman/10\(37\).pdf](http://sibac.info/archive/guman/10(37).pdf)

Budrina A.A. Adaptive physical culture. Humanities: collection of articles on the Mat. XXXVII international. stud. science.- prakt. Conf. No. 10 (37) / A.A. Budrina // [Electronic resource] / access mode: [http://sibac.info/archive/guman/10\(37\).pdf](http://sibac.info/archive/guman/10(37).pdf)

5. Введение в специальность. История, организация и общая характеристика адаптивной физической культуры / Под ред. С. П. Евсеева. - М.: Советский спорт, 2005. - 296 с.

Introduction to the specialty. History, organization and general characteristics of adaptive physical culture / ed. by S. P. Evseev. - M.: Soviet sport, 2005. - 296 p.6.

6. Гуттман Л. - основатель параолимпийского движения [Электронный ресурс] / Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Guttman_L._a_founder_of_the_Paralympic_movement](https://ru.wikipedia.org/wiki/Guttman_L._%20a_founder_of_the_Paralympic_movement) // [Electronic resource] / access mode: https://ru.wikipedia.org/wiki/Guttman_L._a_founder_of_the_Paralympic_movement

Guttman L. - a founder of the Paralympic movement // [Electronic resource] / access mode: https://ru.wikipedia.org/wiki/Guttman_L._a_founder_of_the_Paralympic_movement

7. Игнатенко М.В. Адаптивная физическая культура / М.В. Игнатенко, О.И. Хрущ // Амурской научный вестник. - 2009. - № 1. - С. 62-67. Ignatenko M.V. Adaptive physical culture / M. V. Ignatenko, O.I. Khrushch // Amur Scientific Bulletin, 2009. - №1. - P. 62-67.

8. Давиденко М.И. Адаптивная физическая культура в образовательном пространстве школы / М.И. Давиденко // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. - 2017. - Т. 2, № 2. - С. 30-33.

Davidenko M.I. Adaptive physical culture in the educational space of the school / M.I. Davidenko // Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation. - 2017. - Vol. 2, № 2. - P. 30-33.

9. Дубровский В.И. Физическая реабилитация инвалидов и лиц с отклонениями в состоянии здоровья / В.И. Дубровский, А.В. Дубровская. - М.: Бином, 2010. - С. 210-212

Dubrovsky V.I. Physical rehabilitation of disabled people and persons with disabilities in the state of health / V.I. Dubrovsky, A.V. Dubrovskaya - M.: Binom, 2010. - P. 210-212.

10. Евсеев С.П. Адаптивная физическая культура: Учебное пособие / С.П. Евсеев, Л.В. Шапкова. - М.: Советский спорт, 2000. - 152 с.

Evseev S.P. Adaptive physical culture: a textbook / S.P. Evseev, L.V. Shapkova. - M.: Soviet sport, 2000. - 152 p.

11. Кафидов И.Н. Физическая реабилитация инвалидов с повреждениями спинного мозга средствами адаптивной физической культуры / И.Н. Кафидов, С.И. Алексеева // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. - 2016. - Т. 1, № 4. - С. 52-58.

Kafidov I.N. Physical rehabilitation of disabled people with spinal cord injuries by means of

adaptive physical culture / I.N. Kafidov, S.I. Alekseeva // Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation. - 2016. - Vol. 1, № 4. - P. 52-58.

12. Литош Н.Л. Адаптивная физическая культура для детей с нарушениями в развитии: Учебное пособие / Н.Л. Литош. - М.: СпортАкадемПресс, 2002. - 140 с.

Litosh N.L. Adaptive physical culture for children with developmental disabilities: a textbook / N.L. Litosh. - M.: Sportakadempres, 2002-140 p.

13. Плешакова Е.А. Проблемы адаптивной физкультуры в России. Гл. Актуальные проблемы гуманитарных наук. Инновационные методы преподавания гуманитарных и общеобразовательных дисциплин. / Е.А. Плешакова // Ученые записки. - 2011. - Т. 11. - С. 366 - 371.

Pleshakova E.A. problems of adaptive physical education in Russia. Chapter. Actual problems of the Humanities. Innovative methods of teaching Humanities and General education subjects / E.A. Pleshakova / Scientific notes, 2011. - Vol. 11. - P. 366-371.

14. Потехин И.А. Проблемы самоформирования в ходе реализации специальной физической подготовки / И.А. Потехин // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. - 2018. - Т. 3, № 1. - С. 103-113.

Potekhin I.A. Problems of self-formation during the implementation of special physical training / I. A. Potekhin // Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation. - 2018. - Vol. 3, № 1. - P. 103-113.

15. Пястолова Н.Б. Адаптивное физическое воспитание детей дошкольного возраста с нарушением зрительной функции / Н.Б. Пястолова // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. - 2017. - Т. 2, № 1. - С. 18-21.

Pyastolova N.B. Adaptive physical education of preschool children with visual impairment / N. B. Pyastolova // Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation. - 2017. - Vol. 2, № 1. - P. 18-21.

16. Ростомашвили Л.Н. Адаптивная физическая культура в работе с лицами со сложными (комплексными) нарушениями развития: учебное пособие / Л.Н. Ростомашвили. - М.: Спорт, 2015. - 161 с.

Rostomashvili L.N. Adaptive physical culture in working with persons with complex (complex) developmental disorders: a textbook / L. N. Rostomashvili. - M: Sport, 2015. - 161 p.

17. Семенов В.Н. Дополнительное физкультурное образование для лиц с ограниченными возможностями здоровья как фактор социальной интеграции Гл. IV Социальная педагогика и психология / В.Н. Семенов // Ученые записки, 2013. - №2. - Т.2. - С. 149-153.

Semenov V.N. Additional physical education for people with disabilities as a factor of social integration Chapter IV Social pedagogy and psychology / V.N. Semenov // Scientific notes, 2013. - N. 2. - Vol. 2. - P. 149-153.

18. Теория и организация АФК: учебник. В 2 т. Т. 1: Введение в специальность. История, организация и общая характеристика АФК / Под ред. С.П. Евсеева. - М.: Советский спорт, 2005. - 296 с.

AFC theory and organization: a textbook. In 2 vols. 1: Introduction to the specialty. History, organization and General characteristics of the AFC / ed. by S.P. Evseev. - M.: Sovetsky sport, 2005. - 296 p.

19. Шапкина Т.С. Особенности физического воспитания студентов с отклонениями в состоянии здоровья / Т.С. Шапкина, В.Д. Карпов, В.Н. Белянский // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. - 2017. - Т. 2, № 4. - С. 56-60.

Шапкина Т.С. Особенности физического воспитания студентов с отклонениями в состоянии здоровья / Т.С. Шапкина, В.Д. Карпов, В.Н. Белянский // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. - 2017. - Т. 2, № 4. - С. 56-60.

Shapkina T.S. Features of physical education of students with disabilities in the state of health / T. S. Shapkina, V. D. Karpov, V. N. Belyansky // Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation. - 2017. - Vol. 2, № 4. - P. 56-60.

20. Associations of muscular fitness with psychological positive health, health complaints, and health risk behaviors in Spanish children and adolescents / Padilla-Moledo C. [et al.] // Strength Cond Res. - 2012. - V. 26(1). - P. 167-73. doi: 10.1519/JSC.0b013e31821c2433

21. Bragg E. Wheelchair Physical Activities and Sports for Children and Adolescents: A Scoping Review/ E. Bragg, L. Pritchard-Wiart // Phys Occup Ther Pediatr. - 2019. - V. 39(6). - P. 567-579. doi: 10.1080/01942638.2019.1609151.

22. Carin-Levy G. Psychosocial aspects of scuba diving for people with physical disabilities: an occupational science perspective / G. Carin-Levy, D. Jones // Can J Occu Ther. - 2007. - V. 74. - P. 6-14.

23. Cassidy E. The meanings of physiotherapy and exercise for people living with progressive cerebellar ataxia: an interpretative phenomenological analysis / E. Cassidy, S. Naylor, F. Reynolds // Disabil Rehabil. - 2018. - 40(8). - P. 894-904. doi: 10.1080/09638288.2016.1277400.

24. Caspersen C.J. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research / C.J. Caspersen, K.E. Powell, G.M. Christenson // Public Health Rep. - 1985. - V. 100(2). - P. 126-31.

25. Exercise, physical activity, and self-determination theory: a systematic review / Teixeira P.J. [et al.] // Int J Behav Nutr Phys Act. - 2012. - V. 9. - 78-96.

26. Graham R. Physical exercise and psychological well-being among people with chronic illness and disability: a grounded approach / R. Graham, J. Kremer, G. Wheeler // J Health Psychol. - 2008. - V. 13. - P. 447-458.

27. 'I am actually doing something to keep well. That feels really good': Experiences of exercise within hospice care / Turner K. [et al.] // Prog Palliat Care. - 2016. - V. 24. - P. 204-212.

28. Lee K. Differences in the Levels of Physical Activity, Mental Health, and Quality of Life of Elderly Koreans with Activity-Limiting Disabilities / K. Lee, W.Y. So // Int J Environ Res Public Health. - 2019. - V. 16(15). doi: 10.3390/ijerph16152736

29. McDonough M.H. An interpretative phenomenological examination of psychosocial changes among breast cancer survivors in their first season of dragon boating / M.H. McDonough, C. Sabiston, P.R.E. Crocker // J Appl Sport Psychol. - 2008. - V. 20. - P. 425-440.

30. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain self-efficacy and social support / Motl R.W. [et al.] // Psychol Health Med. - 2009. - V. 14. - P. 111-124

31. O'Brien C. Multiple factors, including non-motor impairments, influence decision making with regard to exercise participation in Parkinson's disease: a qualitative enquiry / C. O'Brien, L. Clemson, C.G. Canning // Disabil Rehabil. - 2016. - V. 38. - P. 472-481.

32. Smith B. Promoting physical activity to disabled people: messengers, messages, guidelines and communication formats / B. Smith, L. Wightman // Disabil Rehabil. - 2019. - V. 22. - P. 1-5. doi: 10.1080/09638288.2019.1679896

33. The lived experiences of people diagnosed with multiple sclerosis in relation to exercise / E. Borkoles [et al.] // Psychol Health. - 2008. - V. 23. - P. 427-441.

И.С. Бульший, Н.И. Дуглас, Т.Е. Бурцева,
Т.Ю. Павлова, Е.А. Борисова, Н.В. Саввина, Я.Г. Радь

РЕГИСТР РОДОВ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ИНСТРУМЕНТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.25

УДК 618.4 (470.1 1)

Определена актуальность создания и внедрения регистра беременности и родов в арктической зоне Республики Саха (Якутия) с ретроспективным анализом всех течений и исходов беременности и родов для своевременного прогнозирования и профилактики перинатальных осложнений и транспортировки беременных на III уровень учреждений родовспоможения.

Ключевые слова: регистр родов, перинатальные потери, акушерские осложнения, арктические районы, прогнозирование.

The urgency of creating and implementing a register of pregnancy and childbirth in the Arctic zone of the Republic Sakha (Yakutia) with a retrospective analysis of all currents and outcomes of pregnancy and childbirth for the timely prediction and prevention of perinatal complications and transportation of pregnant women to the III level of maternity care institutions has been determined.

Keywords: birth register, perinatal losses, obstetric complications, Arctic regions, prognosis.

Регистр родов (РР) – это электронная база данных, которая содержит подробную клинически и научно значимую информацию о здоровье всех беременных женщин и детей, родившихся на определенной территории [3]. РР является базой данных для текущих и будущих научных исследований, благодаря которой можно сократить перинатальные потери, разработать стандарты и протоколы оказания медицинской помощи беременным, родильницам и роженицам. Применение РР позволяет в несколько раз снизить частоту внезапной младенческой смерти [6], оценить риски, связанные с ЭКО [8,9], снизить перинатальную смертность [9], более точно оценить распространенность врожденных аномалий [12] и влияние генетических и других факторов на этиологию перинатальных осложнений [13,18]. На основании данных регистра можно проводить анализ осложнений беременности и родов, а также причин перинатальной и материнской смертности при доношенной беременности с последующим

принятием организационных решений с целью их прогнозирования и профилактики [1].

Учитывая потенциальные факторы риска, которые приводят к неблагоприятным исходам беременности, регистр родов позволяет оценивать эффективность работы стандартов оказания медицинской помощи в акушерстве и перинатальной медицине. Информация, собранная благодаря регистру родов, используется для качественного мониторинга служб родовспоможения и неонатологии, а также для выявления причин, которые приводят к патологическому состоянию. Данная база позволяет проводить контроль качества выполнения определенных решений, приказов, стандартов и клинических рекомендаций.

РР начали создаваться с 1960-х гг. Первый регистр был основан в Норвегии в 1967 г. и представлял собой базу данных медицинских свидетельств о рождении [2]. Постепенно его статус менялся, и на сегодняшний день РР осуществляет непрерывную регистрацию исходов беременности (начиная с 1999 г. также и прерываний беременности) для мониторинга врожденных дефектов и других перинатальных состояний, оценки качества медицинского обслуживания и предоставления данных для эпидемиологических исследований [10]. К 2016 г. в нем было зарегистрировано 2 817 468 исходов беременности. Такое количество данных – это огромный исследовательский потенциал, обеспечивающий постоянное эпидемиологическое наблюдение [12]. Благодаря работе норвежского РР удалось в несколько раз снизить слу-

чай синдрома внезапной младенческой смерти [15]. За время существования данного регистра перинатальная смертность в Норвегии снизилась в 5 раз [9]. Была произведена оценка рисков для здоровья матери и плода, связанных с ЭКО [7,8], а также вклада генетических факторов в этиологию [17]. Прием фолиевой кислоты с целью профилактики ВПР был разработан и внедрен на основе анализа данных Норвежского РР [2].

На сегодняшний день национальные регистры родов существуют также в Финляндии, Исландии, США, Канаде, Австралии, Эстонии. Самым большим является Шведский РР с ежегодным количеством рождений более 100 000 [14]. Причиной для их создания послужил рост врожденных аномалий в 1950-1960-х гг. [16]. Задача была выявить фактор риска ВПР плода. Был идентифицирован и снят с производства препарат, обладающий тератогенным действием Талидомид, а данный факт вошел в историю и описан в учебниках по перинатологии.

На основании обработки данных Шведский РР выявил 9% недостающих данных о вредных привычках матери и отца, 15-25% – об индексе массы тела до беременности, что позволяет выявить дефекты работы акушерской службы.

Первым в России был Кольский РР, который содержал данные, зарегистрированные в 1973-1997 гг. На основании исследований, проводимых на базе данного РР, была доказана связь преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, низкой оценки по шкале Апгар с низким уровнем об-

МИ СВФУ им. М.К.Аммосова: **БУЛЬШИЙ Ирина Сергеевна** – аспирант, dyakonova_irina81@mail.ru, **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, nduglas@yandex.ru, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф., зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru, **ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна** – к.м.н., доцент, **БОРИСОВА Елена Абраимовна** – к.м.н., доцент, **САВВИНА Надежда Валерьевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, padvsavvina@mail.ru; **РАДЬ Яна Геннадьевна** – к.м.н., гл. врач Якутской больницы ФБГУЗ ДВОМЦ ФМБА России, iana.rad@yandex.ru.

разования и плохими бытовыми условиями жизни матери [5].

В России РР внедрили в практику Мурманская и Архангельская области. В Мурманской области РР функционировал в 2006-2011 гг. и был использован для изучения распространенности ВГПР и факторов риска.

Исследования, основанные на данных Кольского и Мурманского РР, выявили, что общая распространенность ВГПР при рождении в период 1973-2011 гг. в Мончегорске была выше по сравнению с данными EUROCAT [18].

На примере РР Архангельской области было выявлено влияние плохих бытовых условий, вредных привычек и повышенного стресса на уменьшение массы тела младенцев [5]. В Тульской области в РР были внесены данные более 11 тыс. историй родов, на основании изучения которых была доказана связь социально-демографических факторов и неблагоприятных исходов беременности и родов [17]. Даже короткое время использования данных регистра позволяет акцентировать внимание на перинатальных рисках и уменьшать неблагоприятные исходы беременности и родов. Опыт этих стран доказывает необходимость внедрения РР в Республике Саха (Якутия).

Таким образом, РР служит важнейшим информационным ресурсом для науки и практического здравоохранения и является инструментом мониторинга перинатальных осложнений и распространенности врожденных пороков развития.

Заключение. Проблема акушерских осложнений и перинатальных потерь является одной из самых актуальных в современной мировой медицине. Медико-биологические, социально-экономические и психологические факторы влияют на развитие неблагоприятных исходов беременности. Инфекция в мочевом тракте перед родами является установленным фактором риска низкого веса при рождении и перинатальной смерти среди детей, рожденных женщинами в возрасте 20–29 лет [5]. Курение сигарет [1, 4], употребление алкоголя [2] и употребление наркотиков [4] во время беременности увеличивают риск мертворождения. По сравнению со здоровыми женщинами беременные женщины с инфекциями мочевыводящих [4, 5] и половых путей [5] подвержены более высокому риску преждевременных родов. Плохая родовая помощь [11] и материнские

инфекции [16] связаны с ранними инфекциями у новорожденных.

В арктической зоне России высокий риск перинатальных осложнений обусловлен несколькими группами факторов: труднодоступность перинатальных центров, особенности питания (однообразная пища), наличие краевых патологий, постоянное воздействие холодных температур, отсутствие высококвалифицированной врачебной бригады на постоянной основе, наличие экстрагенитальных заболеваний, неукомплектованность штата узкими специалистами в лечебных учреждениях арктических районов, сезонное отсутствие транспортно-сообщения перинатальных центров с фельдшерско-акушерскими пунктами, участковыми больницами и центральными районными больницами. Женщин с развившимися осложнениями беременности и родов эвакуируют санитарной авиацией, вылет которой может быть задержан или отложен в связи с плохими погодными условиями и временем суток.

Выводы. Исходя из всего вышеизложенного, становится актуальным создание и внедрение регистра беременности и родов в арктической зоне Республики Саха (Якутия) с ретроспективным анализом всех течений и исходов беременности и родов для своевременного прогнозирования и профилактики перинатальных осложнений и транспортировки беременных на III уровень учреждений родовспоможения.

Литература

1. Бузинов Р.В. О необходимости эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития среди детского населения в Архангельской области / Р.В. Бузинов, Т.Н. Зайцева, К.Н. Лазарева // Экология человека. - 2004. - №6. - С. 22-24.
2. Buzinov R.V. On the need for epidemiological monitoring of congenital malformations among children in the Arkhangelsk region / R.V. Buzinov, T.N. Zaitseva, K.N. Lazareva // Human Ecology. - 2004. - №6. - P. 22-24.
3. О внедрении и ведении регистра родов Архангельской области. Распоряжение министерства здравоохранения и социального развития Архангельской области № 116-рд от 01.03.2011 г. Архангельск, 2011.
4. About introduction and maintenance of the register of childbirth of the Arkhangelsk region. Order of the Ministry of health and social development of the Arkhangelsk region № 116-rd of 01.03.2011. Arkhangelsk, 2011.
5. Сенина Е. Оценка валидности данных Архангельского областного регистра родов: автореф. магистер. дис. / Е. Сенина Архангельск, 2015. - 35 с.

Senina E. Evaluation of the validity of the data of the Arkhangelsk regional register of births: master's thesis / E. Senina Arkhangelsk, 2015. - 35 p.

4. Что определяет статистику клинически значимых исходов, фиксируемых в родильных отделениях Тульской области / К. Данишевский, Д. Балабанова, М. Макки [и др.] // Медицина. - 2013. - №1. - С. 8-21.

What determines the statistics of clinically significant outcomes recorded in the delivery distances of the Tula region / K. Danishevsky, D. Balabanova, M. Makki [et al.] // Medicine. - 2013. - №1. Pp. 8-21.

5. Briggs G.G. Research Committee O.O.I.S. Better data needed from pregnancy registries / G.G. Briggs, J. Polifka // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2009. - Vol. 85, N 2. - P. 109-111.

6. Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study / C. Stoltenberg, P. Magnus, A. Skrandal [et al.] // Am. J. Med. Genet. - 1999. - Vol. 82 (5). - P. 423-428.

7. Gissler M. Nordic Medical Birth Registers in epidemiological research / M. Gissler, P. Louhiala, E. Hemminki // Eur. J. Epidemiol. - 1997. - Vol. 13 (2). - P. 169-175.

8. Grijbovski A. M. Socio-demographic determinants of poor infant outcome in northwest Russia / A.M. Grijbovski, L.O. Bygren, B. Svartbo // Paediatr. Perinat. Epidemiol. - 2002. - Vol. 16 (3). - P. 255-262.

9. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia / A.M. Grijbovski, L.O. Bygren, B. Svartbo // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2004. - Vol. 83 (12). - P. 1159-1166.

10. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis / M.R. Kazaura, R.T. Lie, L.M. Irgens [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 2004. - Vol. 159 (4). - P. 358-363.

11. Inequalities in birth outcomes in Russia: evidence from Tula oblast / K. Danishevski, D. Balabanova, M. McKee [et al.] // Paediatr. Perinat. Epidemiol. - 2005. - Vol. 19 (5). - P. 352-359.

12. Irgens L.M. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years / L.M. Irgens // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2000. - Vol 79, №6. - P. 435-439.

13. Irgens L.M. The medical birth Registry of Norway; a source for epidemiological and clinical research / L.M. Irgens // Scand. J. Rheumatol. Suppl. - 1998. - Vol. 27. - P. 105-108.

14. Klungsoyr K. Perinatal mortality in Norway - fact sheet / K. Klungsoyr, R. Skjmrven. [Cited on 10.12.2016]. Available from: <https://www.fhi.no/en/hn/cause-of-death-and-life-expectancy/perinatal-mortality-in-norway---fac/>.

15. Large social disparities in spontaneous preterm birth rates in transitional Russia / A.M. Grijbovski, L.O. Bygren, A.Yngve [et al.] // Public health. - 2005. - Vol. 119 (2). - P. 77-86.

16. Maternal use of folic acid supplements and infant risk of neural tube defects in Norway 1999-2013 / T. Gildestad, N. Oyen, K. Klungsoyr [et al.] // Scand. J. Public Health. - 2016. - Vol. 44 (6). - P. 619-626.

17. Sleeping position and sudden infant death syndrome in Norway 1967-91 / L.M. Irgens, T. Markestad, V. Baste [et al.] // Arch. Dis. Child. - 1995. - Vol. 72 (6). - P. 478-482.

18. The Nordic medical birth registers - a potential goldmine for clinical research / J. Langhoff-Roos, L. Krebs, K. Klungsoyr [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2014. - Vol. 93, N 2. P. 132-137.

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.26

УДК 618.14-002.2

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Оценивали особенности иммунного статуса в выборке женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) после прерывания беременности на фоне экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) (анемии и хронического пиелонефрита). У женщин с ХЭ выявлена высокая частота бактериального вагиноза, микробной контаминации цервикального канала (*Escherichia coli* – у трети) причем в большей степени, чем эндометрия (*Enterococcus faecalis* и *Bacteroides fragilis* – при гипопластическом типе). Исследование активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета при ХЭ с учетом типа воспаления и наличия инфицированности слизистой матки позволяет осуществлять адекватную выявленным нарушениям реабилитацию женщин после прерывания беременности на фоне ЭГЗ.

Ключевые слова: прерывание беременности, хронический эндометрит, экстрагенитальные заболевания.

The immune status features were assessed in a sample of women with chronic endometritis (CE) after pregnancy termination against the background of extragenital diseases (EGD) (anemia and chronic pyelonephritis). In women with CE a high frequency of bacterial vaginosis, microbial contamination of the cervical canal (*Escherichia coli* - in one third), moreover, than endometrium (*Enterococcus faecalis* and *Bacteroides fragilis* - in hypoplastic type) was found.

The study of the activity of cellular and humoral immunity links at CE, taking into account the type of inflammation and the presence of infection of the uterine mucosa, allows for rehabilitation of women after pregnancy termination against the background of EGH, which is adequate to the identified disorders.

Keywords: termination of pregnancy, chronic endometritis, extragenital diseases.

Введение. Исследовательский интерес к проблеме ведения женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) объясняют отсутствием четких представлений о характере изменений гуморального и клеточного иммунитета при персистенции в слизистой низковирулентных или агрессивных микроорганизмов. Особенности иммунореактивности организма – активация локальных противоинфекционных процессов в слизистой матки или системные изменения, нередко индукция синтеза аутоантител – обсуждаются с изрядной долей дискуссионности [1]. Полагают, что дезадаптация организма при ХЭ реализуется в различной иммунной реакции на антигенное раздражение на фоне несостоятельности протективных в отношении бактериальных и вирусных инфектов механизмов. Существует представление, что хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ) следует рассматривать как аутоиммунный процесс, в исходе сохранной аномальной иммунореактив-

ности после элиминации инфектов [4].

Большинство исследований в области невынашивания беременности постулируют, что более чем у 70,0% женщин нарушение процессов развития эмбриона с периода имплантации происходит на фоне ХЭ [5,9]. Характер структурно-функциональных изменений эндометриальной ткани соответствует патофизиологическим положениям при любом воспалительном процессе: выброс медиаторов воспаления, экссудация, фиброзирование [7].

Очевидно, что ишемия слизистой матки в условиях склерозирования и нарушений микроциркуляции изменений определяет неблагоприятные для вынашивания беременности условия [6].

Нюансы иммунного ответа при ХЭ малоизучены, как и возможности медикаментозного лечения аутоиммунных механизмов, негативно влияющих на слизистую матки у женщин с прерыванием беременности на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ). Представления о роли микробного агента в генезе ХЭ остаются противоречивыми: одни авторы ссылаются на низкую частоту бактериальной контаминации слизистой, другие – на трудности культивирования анаэробных штаммов, вирусов или настаивают на факте элиминации триггера воспаления с поддержанием течения аутоиммунного процесса [3].

Цель исследования – оценить микробный пейзаж генитального тракта и характер иммунных нарушений при

хроническом эндометрите у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (хроническом пиелонефрите и анемии).

Материалы и методы исследования. Проспективно обследована группа из 360 женщин: с анемией (n=216) и хроническим пиелонефритом (ХП) (n=144), прерывание беременности которых в первом триместре состоялось на фоне гистологически подтвержденного ХЭ. Контрольная группа была представлена женщинами (n=71), патоморфологическое исследование биоптата слизистой которых не выявило хронического воспаления. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациенток.

Критерии включения в исследование: женщины с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии в анамнезе сроком до двух месяцев, гистологически верифицированный ХЭ.

Критерии исключения: многоплодная или наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий беременность; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, предраковые и онкологические заболевания; мертворождения; хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

При исследовании использовались методы: клиничко-статистический анализ, сонография, гистероскопия, патоморфологическое исследование эндометрия, микробиологическое

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского ГМУ, докторант РУДН, bchm75@mail.ru, **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач-гинеколог Медицинского центра женского здоровья (Москва), polina.ml@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, nduglas@yandex.ru.

(оценка биоценоза, ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, эндометрия).

Обращение к проблеме прерывания беременности на фоне ЭГЗ сопряжено с трудностями диагностики морфофункциональных изменений эндометрия, выбора патогенетически обоснованной реабилитации. При стратификации воспаления эндометрия по результатам гистероскопии и морфологии выделено два типа ХЭ: гиперпластический (n=203) и гипопластический (n=154). Основу гистероскопической дифференциации типов ХЭ (гипопластического и гиперпластического) составляли особенности толщины, окраски и структуры слизистой, сосудистого рисунка.

Определение субпопуляций иммунокомпетентных клеток проводили методами иммунотипирования лимфоцитов периферической крови на аппарате EPICS-XT фирмы «Coulter» (США) и мультипараметрической двухцветной цитофлуориметрии. Для определения содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (г/л) методом радиальной иммунодиффузии в геле (Manchini et al., 1965) применяли наборы моноспецифических сывороток (НИИВС им. И.И. Мечникова, Н-Новгород). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, оп. ед.) оценивали по методике Haskova V. et al (1978) в модификации Гриневича Ю.А. и Алферовой И.А. (1981) методом селективной преципитации в 4,16% ПЭГ 6000 («Serva», Германия).

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ для Windows version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). Статистическая обработка исследуемого материала включала дескриптивную статистику. Для оценки различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Различия между показателями в разных группах считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки значимости различий качественных признаков в несвязанных группах применяли критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение. По результатам морфологического исследования материала после опорожнения матки у всех женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии (n=360) диагностирован ХЭ. Диагностика плацентарного полипа у троих женщин в течение двух месяцев после вмешательства выступала исключением их из исследования.

Возрастные категории женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии оказались следующими: 31,3% составили группу 18-24 года, 40,3 – 25-30, 22,9% – 31-35 лет. Женщин 36-40 лет в группе с ХП оказалось больше, чем с анемией, в 9 раз (48,6% против 5,5% соответственно, $p = 0,0005$). Средний возраст в группе с ХП составил $27,1 \pm 5,7$, анемией – $26,5 \pm 5,2$ года ($p > 0,05$).

Количество родов в группе с анемией оказалось выше в полтора раза, чем в группе с ХП (58,3% против 36,1, $p = 0,0006$), наличие абортов в анамнезе выявлено у 41,0% женщин, самопроизвольных выкидышей – у 30,1, трубной беременности – у 9,8, неразвивающейся беременности – у 11,1%.

Средний срок прерывания текущей беременности в группе с ХП составил $8,4 \pm 2,2$ недели, с анемией – $7,6 \pm 2,5$ недели ($p > 0,05$).

Анализ микробной контаминации отделов урогенитального тракта женщин с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ осуществляли одновременно с оценкой иммунологической реактивности организма, особенно при персистенции инфектов в эндометрии.

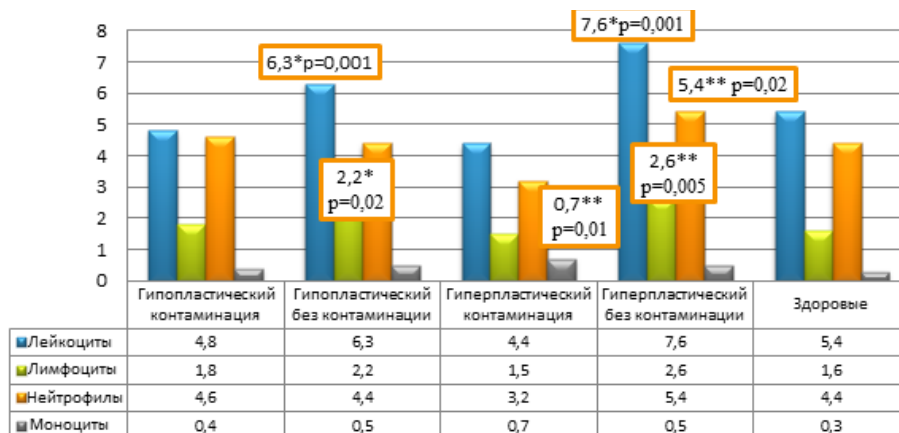
Заключение о нормоценозе сделано в 6,6% образцов вагинального отделяемого женщин с ХЭ и 58,1% – у женщин без воспаления ($p = 0,0005$). Субнормоценоз отличал 12,0% всех женщин с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ. Бактериальный вагиноз (БВ) диагностирован у 73,4% женщин с гипопластическим типом ХЭ, у 51,9 – с гиперпластическим ($p = 0,006$), у 25,7% – в отсутствие воспалительного процесса ($p = 0,0005$). Вагинит выявлен у трети женщин с гиперпластическим вариантом ХЭ (32,5%) и втрое реже

(10,3%) – у женщин с гипопластическим ($p = 0,0005$).

Частота выявления инфектов в цервикальном канале в выборке с ХЭ превосходила показатели в эндометрии, независимо от типа воспаления. Культуральная диагностика способствовала выявлению значительной обсемененности цервикального канала в подтверждение высокой частоты БВ.

Персистенция *Enterococcus faecalis* в эндометрии оказалась свойственна каждой десятой женщине с ХЭ, независимо от типа (9,9% в среднем). В цервикальном канале инфекты выявлялись у трети женщин с гипопластическим типом воспаления ($p = 0,004$), у четверти – с гиперпластическим ($p = 0,0006$). Контаминация цервикального канала *Escherichia coli* отличала треть всех женщин с ХЭ (32,4% в среднем), при большей частоте ее персистенции в слизистой матки (вдвое) при гипопластическом типе (18,8% против 7,9%) ($p = 0,004$). Частота выявления *Bacteroides fragilis* в эндометрии женщин с гипопластическим типом ХЭ оказалась выше, чем в цервикальном канале, в четыре раза (11,0%) ($p = 0,007$). Интенсивность колонизации β -гемолитическим стрептококком (*Streptococcus pyogenes*) (>104 КОЕ/мл) в цервикальном канале оказалась выше, чем в слизистой матки всех женщин с ХЭ (14,0% против 4,9% в среднем, $p < 0,05$).

Анализ иммунологического профиля женщин с ЭГЗ, прерывание беременности которых было обусловлено хроническим эндометриальным воспалением, подтвержденным гистологически, включал: оценку лейкограммы (рис. 1), клеточных и гуморальных факторов реактивности – в зависимо-



Примечание. На рис. 1-3: различия показателей статистически значимы между группами с/без контаминации * ($p < 0,05$) – для гипопластического типа, ** – гиперпластического типа, # – для другого гистотипа ХЭ с контаминацией (рис. 2)

Рис. 1. Лейкоцитарный профиль в зависимости от наличия контаминации слизистой матки

сти от наличия или отсутствия инфектов в слизистой матки (рис. 2).

($p < 0,05$), у женщин с гипопластическим типом содержание IgA оказалось

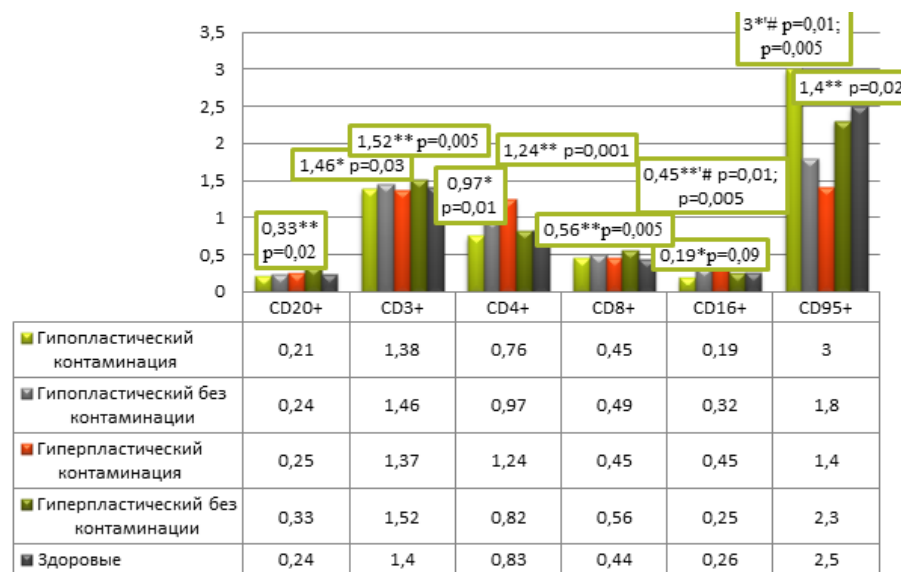


Рис. 2. Маркеры клеточного иммунитета лимфоцитов при различных типах ХЭ в зависимости от инфицированности слизистой матки

Микробная контаминация слизистой матки инфектами сопровождалась меньшей лейкоцитарной реакцией в сравнении с интактной слизистой при обоих типах ХЭ ($p = 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена в отношении лимфоцитов и нейтрофилов, сниженных при контаминации слизистой на фоне гиперпластического типа ХЭ ($p = 0,005$ и $p = 0,02$ соответственно), наряду с моноцитарной реакцией ($p = 0,01$).

Контаминация инфектами слизистой матки при гипопластическом типе ХЭ сопровождалась некоторым угнетением продукции факторов клеточного иммунитета CD3+, CD4+, CD20+, CD16+ ($p < 0,05$) на фоне избыточной экспрессии маркера апоптоза CD 95+ ($p < 0,05$). Векторность иммуноопосредованных реакций при гиперпластическом типе ХЭ с эндометриальной персистенцией инфектов заключалась в избыточной активности отдельных факторов (CD4+)($p = 0,001$), индуцированных NK CD16+ ($p = 0,01$).

Уровень IgA при контаминации слизистой матки оказался повышен (рис.3), независимо от типа ХЭ ($p < 0,05$). Содержание IgM в группе с гиперпластическим вариантом ХЭ было выше, чем в группе с интактной слизистой ($p = 0,02$), как и в группе с гипопластическим типом ($p = 0,001$). Женщин с гиперпластическим типом ХЭ и контаминацией слизистой отличал повышенный уровень иммуноглобулинов в сравнении с интактной

повышено ($p = 0,01$) в отличие от низких показателей IgM ($p = 0,001$) и IgG ($p = 0,005$).

Нарушения микроархитектоники слизистой матки при гистероскопической визуализации в группах с репродуктивными потерями на фоне ЭГЗ – ХП и анемии, свидетельствовали о высокой частоте ХЭ в двух вариантах – гипо- и гиперпластическом как предиктора эмбриоматочного взаимодействия. Роль ХЭ как одной из ведущих причин прерывания беременности на ранних сроках подтверждена исследованиями отечественных и зарубежных авторов [2,4,10].

Основанием для антибактериальной терапии выступало наличие продуктивного воспаления в слизистой матки с учетом чувствительности выявленных в эндометрии инфектов, сопутствующей патогенной флоры в локусах урогенитального тракта. Патоморфологическое подтверждение ХЭ обосновывает необходимость последующей реализации схемы лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Характер локальных повреждений и функциональной активности резерва иммунокомпетентных клеток (факторы гуморального иммунитета, популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови) на фоне высокой микробной обсемененности локусов урогенитального тракта обосновывает целесообразность комплексной реабилитационной терапии [7,8]. Очевидно, что традиционное лечение ХЭ у женщин с хроническими ЭГЗ – ХП и анемией, выступающими дополнительным фактором иммунного дисбаланса, не приводит к восстановлению клеточно-гуморальных систем до состояния «ресурсности», особенно – для элиминации наличествующего инфекта.

Исследование активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета с учетом типа воспаления ХЭ и микробной контаминации слизистой матки позволит осуществлять адекватную выявленным нарушениям у женщин с ХП и анемией после прерывания беременности реабилитацию.

Заключение. Роль ХЭ в генезе репродуктивных потерь подтверждает формирование аномальных эмбриоплацентарных взаимоотношений на

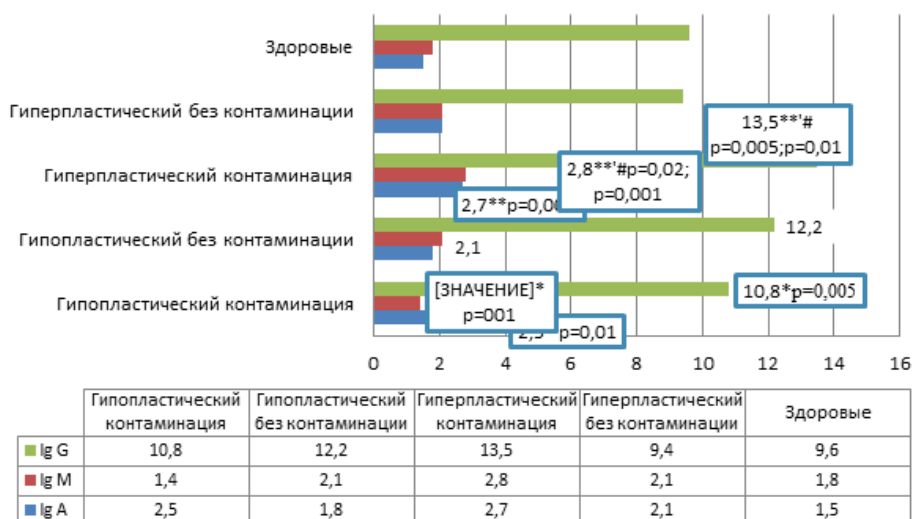


Рис. 3. Реактивность гуморальных факторов в зависимости от наличия контаминации слизистой матки

фоне неполноценной инвазии цитотрофобласта в воспаленную слизистую матки. Полагаем целесообразным пошаговое обследование женщин с анемией и ХП с целью выявления причин прерывания беременности, верификации хронического воспаления эндометрия с выделением при гистероскопии типов ХЭ – гипопластического и гиперпластического.

Выявлена значительная микробная контаминация нижних отделов генитального тракта женщин с прерыванием беременности на фоне анемии и ХП: нормоценоз только у 6,6%, БВ отмечали в полтора раза чаще при гипопластическом типе ХЭ (73,4%), вагинит при гиперпластическом – в три раза (32,5%). Инфицирование цервикального канала женщин с ХЭ обнаруживали чаще, чем эндометрия, независимо от типа воспаления.

Escherichia coli выявляли в цервикальном канале у трети всех женщин с ХЭ, *Enterococcus faecalis* – у трети с гипопластическим типом. Выявлена эндометриальная персистенция при гипопластическом типе ХЭ *E.coli* вдвое чаще, чем в цервикальном канале, бактероидов – в четыре раза (11,0%).

Наличие продуктивного воспаления в слизистой матке сопровождалось снижением уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов с формированием иммунодефицитного состояния. Выявлены особенности иммунного фенотипа женщин с гиперпластическим типом ХЭ при персистенции инфектов в эндометрии: моноцитарная реакция крови, активность NK CD16+, CD4+; с гипопластическим – снижение продукции клеточных факторов CD3+, CD4+, CD20+, CD16+ на фоне избыточной – CD 95+. Микробная контаминация эндометрия при гипопластическом типе ХЭ сопровождалась снижением иммуноглобулинов IgG, IgM при повышении IgA в сравнении с интактной слизистой, при гиперпластическом – снижением уровня всех иммуноглобулинов.

Комплексный подход при ведении женщин с прерыванием беременности на фоне анемии и ХП на основании результатов микробиологического и иммунологического исследований способствует выбору патогенетической терапии при различных типах ХЭ. Показана необоснованность антибактериальной терапии при аутоиммунном эндометрите (в отсутствие микробной контаминации локусов генитального тракта, при иммунодефицитном состоянии). Коррекция выявленных иммунных сдвигов выступает значимым инструментом стратегии реабилитации женщин с репродуктивными потерями на фоне ХП и анемии, снижение противoinфекционной защиты организма которых предопределяет отсутствие прегравидарного оздоровления.

Литература

1. Активность местного иммунновоспалительного процесса у пациенток с бесплодием на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной сферы в стадии клинической ремиссии / А.Н. Трунов, И.О. Маринкин, В.М. Кулешов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №6. – С. 55.
2. Activity of local immuno-inflammatory process in patients with infertility against the background of chronic infectious and inflammatory diseases of urogenital sphere in the stage of clinical remission / A.N. Trunov, I.O. Marinkin, V.M. Kuleshov [et al.] // Medicine and education in Siberia. – 2012. – №6. – P. 55.
3. Анализ морфоструктурных изменений эндометрия на фоне различных схем прегравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием беременности / Н. А. Илизарова, В. М. Кулешов, И. О. Маринкин [и др.] // Вестник. Нац. медико-хирургич. центра им. Н. И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 100–104.
4. An analysis of morphological and structural changes in the endometrium on the background of various schemes of pregravidar preparation in patients with the recurrent pregnancy loss / N.A. Ilizarova, V.M. Kuleshov, I.O. Marinkin [et al.] // N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Bulletin. – 2009. – V. 4, № 1. – P. 100–104.
5. Зайнетдинова Л. Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями / Л. Ф. Зайнетдинова // Вестн. ЮУрГУ. – 2010. – №6. – С. 33–36.
6. Zainetdinova L.F. Restoration of reproductive function in women with tubal-peritoneal infertility associated with actual genital infections / L.F. Zainetdinova // Vestnik SUSU. – 2010. – №6. – P. 33–36.
7. Радзинский В. Е. Иммунная партитура беременности. Привычное невынашивание и хронический эндометрит / В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова, М. Л. Полина // Status Praesens. – 2011. – Т. 5, №2. – С. 30–35.
8. Radzinsky V. E. Immune score of pregnancy. The recurrent pregnancy loss and chronic endometritis / V.E. Radzinskiy, E.Yu. Zapertova, M.L. Polina // Status Praesens. – 2011. – V. 5, №2. – P. 30–35.
9. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности: руковод. для практич. врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.
10. Sidelnikova V.M. Pregnancy loss: guide for pract. physicians / V.M. Sidelnikova, G.T. Sukhikh. – М.: Med. inform. agency, 2010. – 536 p.
11. Сухих Г.Т. Иммунология беременности // Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. – М.: РАМН, 2003. – 400 с.
12. Sukhikh G.T. Immunology of pregnancy / G.T. Sukhikh, L.V. Vanko. – М.: RAMN, 2003. – 400 p.
13. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: рук-во / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
14. Sukhikh G.T. Chronic Endometritis: guide / G.T. Sukhikh, A.V. Shurshalina. – М.: GEOTAR-Media, 2010. – 64 p.
15. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: рук. для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 352 с.
16. Khaitov R.M. Clinical immunology manual. Diagnosis of diseases of immune system: hand. for doctors R.M. Khaitov, B.V. Pinegin, A.A. Yarinin. – М.: GEOTAR - Media, 2009. -352 p.
17. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / Fertil Steril 2015;104:927–931.
18. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2015; 104:927–931.doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
19. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL [et al.] Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertil Steril 2010; 93 (2): 437-41.
20. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL [et al.] Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2010; 93 (2): 437-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.

ОБМЕН ОПЫТОМ

В.С. Трифанов, Е.Н. Колесников, А.В. Снежко, М.Н. Черняк,
А.Л. Базаев, М.Ю. Мещерякова

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ НЕЙРО-ЭНДОКРИННОКЛЕТОЧНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.27

УДК 616-006.4

Проведена оценка эффективности лечения метастазов нейроэндокринных опухолей в печень методом трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ). На небольшом количестве больных было показано, что ТАХЭ способствует нормализации общего состояния больных, снижению интенсивности проявлений карциноидного синдрома, уменьшению размеров метастатических очагов, вызывая у большей половины пациентов положительный ответ на терапию в виде частичного ответа и стабилизации заболевания.

Ключевые слова: трансартериальная химиоэмболизация, нейроэндокринноклеточная опухоль, метастаз, критерии RECIST 1.1.

The efficacy of treatment of neuroendocrine tumor metastases in the liver by transarterial chemoembolism (TACE) was assessed.

In a small number of patients it was shown that TACE contributes to normalization of the general condition of patients, reduction of the intensity of carcinoid syndrome manifestations, reduction of metastatic foci, causing a positive response (partial response or stabilization) in more than half of patients.

Keywords: transarterial chemoembolism, neuroendocrine cell tumor, metastasis, RECIST 1.1 criteria.

Введение. Нейроэндокринноклеточные опухоли (НЭО) – это разнородная группа злокачественных опухолей человека, источником которых являются особые клетки, входящие в состав APUD-системы (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) и локализованные по всему организму [2]. Около 66% всех НЭО возникают в желудочно-кишечном тракте, 30% приходится на бронхопульмональную систему [1].

Ежегодная заболеваемость НЭО находится на уровне 1,8 случая для женщин и 2,6 случая для мужчин на 100 тыс. населения [1,3]. В последние 30 лет отмечается четкая тенденция к увеличению количества новых зарегистрированных случаев заболеваний НЭО. И это происходит во многом благодаря широкому распространению иммуногистохимической диагностики, появлению молекулярно-генетических методов, значительно упрощающих диагностический поиск [4].

НЭО обладают характерной особенностью давать метастазы в пе-

чень, что является главным фактором, предопределяющим качество жизни пациентов, и обычно связано с плохим прогнозом. Несмотря на то, что локализованная первичная НЭО может быть без труда резецирована хирургическим путем, метастатические очаги в печени чаще всего являются неоперабельными и требуют к своему лечению другого подхода [5]. К сожалению, все возможные терапевтические методы являются лишь паллиативными и направлены только на улучшение качества жизни таких больных. К ним относятся терапия аналогом соматостатина, таргетная терапия, системная химиотерапия и различные другие локально-региональные методики [2,3,9]. Таким образом, 5-летняя выживаемость для пациентов с локализованной первичной опухолью, подвергшейся удалению хирургическим путем, составляет 60-90% и всего 25-40% для пациентов с вторичным метастатическим поражением печени [5,7].

Прогноз пациентов с НЭО зависит также от стадии опухолевого процесса, локализации первичной опухоли и ее гистологических характеристик. Современная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2010 г. выделяет высокодифференцированные НЭО с индексом пролиферации Ki67 <2% (G1), умеренно дифференцированные НЭО с индексом пролиферации Ki67 = 3-20% (G2), низкодифференцированные НЭО с индексом пролиферации Ki67 > 20-100% (G3) [8].

Большинство НЭО являются высо-

кодифференцированными и нефункционирующими, что обуславливает отсутствие у них гормональной активности и специфической клинической картины [1,6]. Это, в свою очередь, значительно усложняет диагностику НЭО на ранних стадиях и является причиной наличия вторичного метастатического поражения печени и, нередко, признаков местной распространенности у 40-90% пациентов уже во время постановки первичного диагноза [2,6]. Но так как данная гистологическая форма все-таки имеет благоприятный прогноз, то становится вполне осуществимым применение агрессивных хирургических тактик лечения даже при наличии отдаленных метастазов в печени, что обычно не используется при других злокачественных опухолях. Но при метастатическом поражении более 75% от всего объема печени радикальная резекция невыполнима. И тогда в качестве предоперационной подготовки или в самостоятельном виде рекомендуют использовать один из локально-региональных методов лечения – трансартериальную химическую эмболизацию (ТАХЭ) [2,6,8].

Цель работы: оценка эффективности лечения метастазов нейроэндокринных опухолей в печень методом ТАХЭ на основе анализа 7 клинических наблюдений.

Материалы и методы исследования. Материалом для работы послужил ретроспективный анализ клинических наблюдений 7 больных НЭО желудочно-кишечного тракта с неоперабельными метастазами в печень,

Ростовский НИИ онкологии: **ТРИФАНОВ Владимир Сергеевич** – к.м.н., в.н.с., врач хирург, Trifan1975@yandex.ru, **КОЛЕСНИКОВ Евгений Николаевич** – к.м.н., зав. отд., bonu91@yandex.ru, **СНЕЖКО Александр Владимирович** – д.м.н., ассистент кафедры, snezhko.sanya@yandex.ru, **ЧЕРНЯК Максим Николаевич** – врач, **БАЗАЕВ Адлан Лечаевич** – врач аспирант, bazaev-adlan@mail.ru; **МЕЩЕРЯКОВА Милана Юрьевна** – студент 6 курса, Ростовского ГМУ, mesheryakovamilana@mail.ru.

Таблица 1

Характеристика пациентов до процедуры ТАХЭ

Критерий	Оценка (n=7)
Средний возраст	55 лет
Пол	6/7 (85,7%) женщины, 1/7 (14,3%) мужчины
Размеры (см) метастатических очагов	От 4 до 11 см
Предшествующее удаление первичного опухолевого очага	4/7, 57,1%
Внепеченочные метастазы	3/7, 42,9%
Степень дифференцированности опухоли, Ki67, %	G1 (Ki67<2%) – 28,6% (2/7) G2 (Ki67=3-20%) – 0% (0/7) G3 (Ki67=20-100%) – 71,4% (3/7)
Клиническая картина	Общая симптоматика (снижение веса, потеря аппетита, слабость, боли в животе) 7/7, 100% Симптоматика, связанная с гормональной активностью: карциноидный синдром 5/7, 71,4%; инсулинома/гипогликемия 1/7, 14,3%; гастринома 1/7, 14,3%

проходивших лечение в Ростовском научно исследовательском онкологическом институте (РНИОИ) в период с 2016 по 2018 г. Были изучены особенности симптоматики в каждом конкретном клиническом случае, проанализированы результаты компьютерной томографии с применением критериев RECIST 1.1. Нами были учтены все виды лечения, которые пациенты получали непосредственно до проведения ТАХЭ (в т.ч. терапию аналогами соматостатина). Среди изученных пациентов было 6 женщин и 1 мужчина. Возраст на момент начала лечения колебался от 34 до 68 лет. Местами локализации первичного опухолевого очага были: прямая кишка (n=1), поджелудочная железа (n=1), желудок (n=1), тонкая кишка (n=2), крестец (n=1). В 1 наблюдении первичный опухолевый очаг установить не удалось. 4 пациента (57,1%) имели в анамнезе хирургическое удаление первичной опухоли (резекция подвздошной кишки, резекция прямой кишки, резекция хвоста поджелудочной железы). Морфологическая верификация метастатического процесса имела место в 7 случаях (100%). Проводилась она путем пункционной биопсии и последующего гистологического анализа. Таким образом, G1 – высокодифференцированный рак (Ki67<2%) – был у 28,6% пациентов, G2 – умеренно дифференцированный рак (Ki67=3-20%) – у 0%, G3 – низкодифференцированный рак – (Ki67=20-100%) – у 71,4%. При этом 85,7 % пациентов получали ТАХЭ впервые, а 14,3% пациентов прошли несколько курсов ТАХЭ за весь период лечения. Также 71,43% пациентов получали курсы ПХТ до проведения ТАХЭ, 28,57% пациентов – нет (табл. 1).

Процедура трансартериальной химиоэмболизации печеночной артерии состоит в следующем. В асептических условиях рентгенооперационной выполняется пункция правой плечевой артерии в типичном месте (игла ангиографическая 18 G). Артерия катетеризируется по Сельдингеру (интродьюсер 5F 11см). Катетер CB1 по проводнику .035" 150 см последовательно проводится в правую подмышечную, подключичную артерии, в брахиоцефальный ствол, нисходящую аорту. Затем удаляется проводник, выполняется аортография. Катетером P1 5F на гидрофильном проводнике .035" 180 см селективно последовательно катетеризируется правая, затем левая печеночные артерии. Микрокатетером 2,6F 150 см на микропровод-

нике .014" 30 0 см суперселективно последовательно катетеризируются сегментарные артерии, кровоснабжающие опухолевый очаг. Приготавливают эмульсию из химиопрепаратов, выполняют паренхиматозную химиоэмболизацию печени. Артериальную эмболизацию выполняют измельченной гемостатической губкой (gelfoam slurry) Spongostan. При контрольной ангиографии определяют выраженное замедление контрастирования по сегментарным ветвям правой печеночной артерии, кровоснабжающим опухолевый очаг. Выявляя наличие признаков нецелевой эмболизации. Катетер выводят в аорту. Инструментарий последовательно удаляют.

Выбор именно печеночной артерии для селективной химиоэмболизации обусловлен тем, что до 95% опухолевой ткани печени кровоснабжается ею [7]. Химиоэмболизат попадает как в опухолевую, так и в здоровую ткань печени. Благодаря наличию мышечного слоя артериальное русло непораженной паренхимы обеспечивает продвижение и быстрое выведение препарата. Патологические опухолевые сосуды не имеют мышечного слоя, что приводит к длительной задержке химиоэмболизата в опухоли [1,3,5].

По нашему мнению, показанием к ТАХЭ при НЭО являлись: неоперабельные метастазы в печени, не поддающиеся хирургическому лечению; достаточные функциональные резервы печени (билирубин не более 70 мкмоль/л); гемоглобин более 80 г/л; отсутствие внепеченочного распространения опухоли. Противопоказаниями являлись: активная системная инфекция; продолжающееся кровотечение; класс Child-Pugh C; лейкопения (при снижении лейкоцитов менее 1000/мл);

протромбиновое время менее 40%; сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка менее 50%); некорректируемая чувствительность к контрасту; функциональный статус ECOG более 3; поражение более 50% объема печени; внепеченочные метастазы; прорастание опухоли в нижнюю полую вену и правое предсердие; асцит; выраженная тромбоцитопения; выполнение портокавального анастомоза в анамнезе; высокие показатели общего билирубина > 60 мкмоль/л; ЛДГ > 425 ЕД/л; трансаминазы > 100 МЕ/л.

Согласно клиническим рекомендациям, в пред- и постпроцедурном периоде пациенты получали инфузионную терапию, октреотид (при выраженной гормональной активности), нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (дексаметазон 4 мг, 2-3 раза в день, per os, для купирования постэмболического синдрома и нивелирования таких симптомов, как тошнота, рвота, жар, боли в животе, снижение аппетита), антибактериальные препараты (накануне ТАХЭ для предотвращения таких осложнений, как абсцесс печени, холангит, сепсис), противогрибковые препараты.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях ответ на терапию нами был оценен при помощи данных КТ (табл. 2), полученных спустя 3-6 мес. после проведения ТАХЭ. При этом использовались критерии RECIST 1.1 от 2009 г. Таким образом, из 7 изученных пациентов 1 скончался, 6 остальных отмечают у себя объективное улучшение общего состояния. У всех 6 пациентов имеются жалобы на периодическую общую слабость. У 2 из них отмечаются выраженные абдоминальные боли, не купирующиеся приемом НПВС. У

Таблица 2

Сравнительный анализ данных КТ и оценка ответа опухоли по критериям RECIST 1.1

№	Данные КТ до ТАХЭ	Данные КТ через 3 мес. после ТАХЭ	Данные КТ через 6 мес. после ТАХЭ	Оценка результатов
1	В S7 правой доли солитарный очаг 4х3,7 см	В S7 правой доли солитарный очаг 5х4,3 см	В S7 правой доли солитарный очаг 4,8х5,2 см	Увеличение на 25% (стабилизация заболевания)
2	В обеих долях метастатические очаги до 6,2 см	В обеих долях метастатические очаги до 5 см	В обеих долях печени метастатические очаги до 3 см	Снижение на 50% (частичный ответ)
3	КТ-картина множественного метастатического поражения печени. Метастатические очаги сливного характера до 5 см	КТ-картина относительной стабилизации процесса. Метастатические очаги сливного характера до 4,5 см	КТ-картина множественного метастатического поражения печени с признаками прогрессирования. Метастатические очаги сливного характера до 8 см.	Увеличение на 60% (прогрессирование заболевания)
4	Метастатические очаги сливного характера до 11 см	Нет данных	Нет данных	Нет данных
5	В S8 правой доли солитарный очаг 6,7х7,0 см	В S8 правой доли солитарный очаг 5х5,2 см	В S8 правой доли солитарный очаг 4х4,3 см	Снижение на 43% (частичный ответ)
6	В правой доле в S1 метастатический очаг 2,4х2 см тесно прилежит к нижней полой вене, деформируя ее. В S7 метастатический очаг 4,6х4 см	В правой доле S1 метастатический очаг 2,2х1,8 см. В S7 метастатический очаг 3,2х3,5 см	В правой доле S1 метастатический очаг 1х1,2 см. В S7 метастатический очаг 2,2х2 см	Снижение на 50% (частичный ответ)
7	КТ-картина множественного метастатического поражения печени без динамики количества очагов с 19.12.2017. Увеличение в размерах одного из очагов в правой доле печени	КТ-картина относительной стабилизации процесса. Множественное метастатическое поражение печени без динамики количества очагов. Нет увеличения в размерах очагов	Отрицательная динамика, появление новых мелких очагов, увеличение печени в объеме	Прогрессирование заболевания

7 больных опухоли гормонально-активные, у 5 из них был выраженный карциноидный синдром (покраснение лица, стул до 7-9 раз в сут, изменения артериального давления). После выполнения ТАХЭ интенсивность карциноидных проявлений уменьшилась в виде снижения частоты стула до 3-4 раз в сут. Все 6 пациентов в послеоперационном периоде получают курсы ПХТ и терапию аналогами соматостатина.

Оценивая результаты КТ в динамике с промежутком в 3 и 6 мес., согласно критериям RECIST 1.1, было установлено следующее: у 2 пациентов (28,6%), у которых спустя 3 мес. после ТАХЭ отмечалась относительная стабилизация процесса, спустя 6 мес. наблюдается прогрессирование заболевания, у 3 пациентов (42,9%) наблюдается стойкий частичный ответ опухоли на терапию спустя 3 и 6 мес. после ТАХЭ, у 1 пациента (14,3%) удалось добиться стабилизации заболевания на основании данных КТ спустя 3 и 6 мес. после ТАХЭ.

Заключение. На небольшом количестве больных было показано, что ТАХЭ способствует нормализации общего состояния больных, снижению интенсивности проявлений карцино-

идного синдрома, уменьшению размеров метастатических очагов, вызывая у большей половины пациентов (в 57,2% случаев) положительный ответ на терапию в виде частичного ответа и стабилизации заболевания. Не было выявлено четкой корреляции между стадией процесса, дифференцированностью опухоли и результативностью ТАХЭ. На основании табл. 2 можно сделать вывод о необходимости циклического проведения ТАХЭ с периодом в 2-3 мес. Таким образом, эффективность этой методики, отчетливый опухолевый ответ, минимальная токсичность, отсутствие повреждений здоровой паренхимы печени, минимальная инвазивность делают ТАХЭ ценным «инструментом» в лечении пациентов с НЭО.

Литература

1. Кит О.И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка / О.И. Кит. – Новочеркасск: Изд-во «Лик», 2014. – 187 с.
2. Screening for the neuroendocrine component in stomach cancer / N.S. Karnaukhov, E.A. Novikova, V.S. Trifanov [et al.] // Modern problems of science and education. – 2016. – №25 (5). – P. 45-49.
3. Скрининг нейроэндокринного компонента в раке желудка / Н.С. Карнаухов, Е.А. Но-

викова, В.С. Трифанов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2016; 25(5): 45-49.

Kit O.I. Neuroendocrine, clinical and morphological aspects of stomach cancer / O.I. Kit. -Novocherkassk: Publ. "Lik", 2014. - 187 p.

3. Eadens M.J. Curable metastatic colorectal cancer / M.J. Eadens, A. Grothey // Curr. Oncol. Rep. -2011. – №13. P.168-176.

4. Frankel T.L. Hepatic resection for colorectal metastases / T.L. Frankel, M.I. D'Angelica // J Surg. Oncol. – 2014. – №109. – P. 2-7.

5. Galizia M.S. Evaluation of hepatocellular carcinoma size using two- dimensional and volumetric analysis: effect on liver transplantation eligibility /M.S. Galizia, H.G. Töre, H. Chalian // Acad. Radiol. – 2011. – №18. – P. 1555-60.

6. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future / N. Rahbari, A. Mehrabi, N. Mollberg [et al.]. //Ann. Surg. – 2011. – №253. – P. 453-469.

7. Monsky W.L. Treatment planning and volumetric response assessment for Yttrium-90 radioembolization: semiautomated determination of liver volume and volume of tumor necrosis in patients with hepatic malignancy / W.L. Monsky, A.S. Garza, I. Kim // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2011. – №34. – P. 306-18.

8. O'Dorisio T.M., Anthony L.B. A 25-year experience of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and somatostatin (congeners) analogs: from symptom control to antineoplastic therapy. Front. Horm. Res. – 2015. – №44. – P. 177- 92.

9. Trifanov V.S. Clinical, pathological, and immunohistochemical features of pancreatic neuroendocrine tumors / V.S. Trifanov, I.A. Novikova, S.S. Todorov //Journal of clinical oncology. – 2014. – №15. – P. 151-59.

А.Н. Коваль, Н.В. Ташкинов, Г.Г. Мелконян, С.А. Вавринчук,
А.Ю. Марочко, Б.М. Когут, Н.И. Бояринцев

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ УДАЛЕНИЯ РЕНТГЕНКОНТРАСТНЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.28

УДК 616-003.6-073.75-089

Статья посвящена особенностям диагностики и удаления рентгеноконтрастных инородных тел из мягких тканей. Инородные тела мягких тканей сопровождаются клинически значимыми воспалительными процессами в 40% случаев. Применение разработанного комплекса мероприятий по удалению инородных тел позволяет статистически значимо улучшить результаты лечения данной патологии.

Ключевые слова: инородное тело, мягкие ткани.

The paper discusses the peculiarities of diagnostics and removal of x-ray visualized foreign bodies from soft tissue. Foreign bodies of soft tissues are accompanied by clinically significant inflammatory processes in 40% of cases. The application of the proposed measures for the removal of x-ray visualized foreign bodies can significantly improve the results of treatment of this pathology.

Keywords: x-ray visualized foreign bodies, soft tissues.

Введение. Проблема инородных тел мягких тканей остаётся актуальной, что обусловлено относительно широкой распространённостью данной патологии [3,5,12]. Например, у 12–38% пациентов травматические повреждения осложняются попаданием в рану различных инородных тел [2,11]. Некоторые пациенты умышленно вводят в мягкие ткани различные инородные тела [1,15,13].

Особые трудности представляет обнаружение и удаление мелких и глубоко расположенных инородных тел мягких тканей, причём неудачные попытки удаления наблюдаются в 12,5–30% случаев [5,12]. Нередко для уточнения локализации инородных тел возникает необходимость последовательного применения дополнительных инструментальных методов исследования, таких как УЗИ, СКТ, МРТ. При этом, несмотря на тщательное предоперационное обследование, поиск инородного тела во время оперативного вмешательства нередко занимает много времени, приводит к обширному повреж-

дению тканей, а также создаёт угрозу для развития осложнений [12,14].

Вышеизложенное диктует настоятельную необходимость оптимизации методики диагностики и удаления рентгеноконтрастных инородных тел мягких тканей.

Материалы и методы исследования. За период времени с 1985 по 2018 г., в отделениях гнойной хирургии и травматологии 301-го Военного клинического госпиталя г. Хабаровска находилось на лечении 135 пациентов с рентгеноконтрастными инородными телами мягких тканей, из которых 29 (22%) пациентов ввели их себе умышленно.

Традиционный способ диагностики рентгеноконтрастных инородных тел мягких тканей применялся с 1985 по 2001 г. у 82 (60,7%) больных контрольной группы и основывался на использовании рентгеноскопии и рентгенографии для уточнения их локализации.

Разработанный нами способ диагностики рентгеноконтрастных инородных тел мягких тканей был применён у 53 (39,3%) больных основной группы за период времени с 2002 по 2018 г. и основывался на применении, в дополнение к рентгенографическому исследованию УЗИ, медной сетки с последующей маркировкой оперативного доступа в соответствии с нанесённой на кожу проекции инородного тела [7].

Возраст больных колебался от 16 до 55 лет, составив в среднем в основной группе – $25,9 \pm 3,2$, в контрольной – $23,7 \pm 2,6$ года. Всего в обеих группах мужчин было 132 (97,8%), женщин – 3 чел (2,2%).

По срокам нахождения инородных тел в мягких тканях на момент госпитализации больные распределились

следующим образом: 77(57%) больных поступило в первые 7 сут., 22(16,3%) – от 7 сут. до 1 месяца, 15(11,1%) – от 1 мес. до 6 мес., 9(6,7%) – от 6 мес. до 1 года, 12(8,9%) – через год и более от момента получения травмы.

Основная и контрольная группы практически не отличались по полу, возрасту, длительности заболевания, что позволило проводить сравнительный анализ полученных результатов. (табл. 1-3)

Результаты. Для удаления инородных тел пациентам выполнялись операции (табл. 4).

У 5 (6,1%) пациентов контрольной группы инородные тела, несмотря на неоднократные операции, так и не были удалены.

Длительность первого оперативного вмешательства у больных основной группы составила в среднем $20,6 \pm 0,3$ мин, у пациентов контрольной группы – $45,8 \pm 0,8$ мин, разница показателей статистически значима ($p < 0,05$).

У 6 (7,3%) пациентов контрольной группы диагностировано нагноение послеоперационной раны, что связано, по нашему мнению, с длительностью операции и травматизацией тканей, в то время как у больных основной группы подобного осложнения не было.

Обсуждение. Известны способы удаления рентгеноконтрастных инородных тел из мягких тканей, предусматривающие применение различных зондов-искателей с использованием магнитов для интраоперационного поиска и удаления инородного тела [4,6,8-10]. Данные устройства имеют следующие недостатки. Во-первых, реальная магнитная обстановка операционной, создаваемая металлическими хирургическими инструментами

Дальневосточный ГМУ Минздрава России:

КОВАЛЬ Алексей Николаевич – к.м.н., доцент, врач-хирург ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ, afuolle@rambler.ru, **ТАШКИНОВ Николай Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, tashkinov@mail.ru, **ВАВРИНЧУК Сергей Андреевич** – д.м.н., доцент, **МАРОЧКО Андрей Юрьевич** – д.м.н., доцент, **КОГУТ Борис Михайлович** – д.м.н., проф. **МЕЛКОНЯН Гегам Генрикович** – ст. ординатор хирургич. отд. ФГКУ «301-й Военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, **БОЯРИНЦЕВ Николай Иванович** – д.м.н., проф. Института непрерывного проф. образования и аккредитации ДВГМУ Минздрава России.

Таблица 1

Распределение больных по виду рентгенконтрастных инородных тел (n=135)

Вид инородного тела	Инородное тело (абс., %)	
	неумышленно введенное	умышленно введенное
Игла швейная	18 (17)	28 (96,6)
Игла инъекционная	3 (2,8)	0
Игла хирургическая	3 (2,8)	0
Металлические осколки	35 (33)	0
Пластиковые фрагменты	5 (4,7)	0
Металлическая пуля	22 (20,8)	0
Фрагменты металлоконструкций	6 (5,7)	0
Стекло	5 (4,7)	0
Проволока	9 (8,5)	1 (3,4)
Всего	106	29

Таблица 2

Локализация инородных тел мягких тканей у больных (n=135)

Локализация инородного тела	Инородное тело (абс., %)	
	неумышленно введенное	умышленно введенное
Кисть	29 (27,4)	-
Ягодичная область	10 (9,4)	-
Бедро	16 (15,1)	1 (3,4)
Голень	4 (3,8)	28 (96,6)
Стопа	40 (37,7)	-
Другие области	7 (6,6)	-
Всего	106 (100)	29 (100)

Таблица 3

Характер воспалительного процесса в области локализации инородных тел мягких тканей у больных (n=135)

Воспалительный процесс	Инородное тело (абс., %)	
	неумышленно введенное	умышленно введенное
Клинически значимого воспаления нет	72 (67,9)	9 (31)
Воспалительный инфильтрат	26 (24,5)	8 (27,6)
Абсцесс	6 (5,7)	4 (13,8)
Флегмона	2 (1,9)	8 (27,6)
Всего	106 (100)	29 (100)

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от количества выполненных операций при удалении инородных тел мягких тканей

Количество выполненных операций на одного больного	Группа больных, (абс., %)	
	основная	контрольная
1	53 (100)	58 (70,8)
2	0	17 (20,7)
3-5	0	6 (7,3)
Более 5	0	1 (1,2)

и оборудованием, уменьшает возможности использования этих приборов, снижая их чувствительность, способствуя возникновению ложных сигналов. Во-вторых, они обладают низкой чувствительностью в отношении небольших инородных тел. В-третьих, при работе предлагаемых авторами различных зондов-искателей световая и звуковая сигнализации позволяют определять лишь ориентировочное место расположения инородного тела, что и так, как правило, известно после предоперационного обследования. И, наконец, свободный захват небольшого инородного тела в глубине тканей, например при помощи инструмента, предложенного авторами [10], в случае инкапсулированного инородного тела невозможен, так как требуется его выделение из образовавшейся вокруг капсулы. Также существует опасность фрагментации и оставления части инородного тела в ране.

Известен способ удаления инородного тела мягких тканей человека [3], заключающийся в определении рентгенологической проекции инородного тела на кожный покров с использованием металлической решетки с последующим выполнением в намеченном квадрате разреза. Однако данная методика удаления инородного тела имеет ряд недостатков, снижающих её эффективность. Во-первых, после предоперационного обследования с использованием металлической решетки на кожу не наносится проекция инородного тела и линия оперативного доступа несмываемым маркером. Во-вторых, выполнение оперативного вмешательства начинается с закреплённой сеткой, что не позволяет выполнить адекватный доступ, так как сама сетка мешает манипуляциям в ране.

Кроме того, для повышения эффективности удаления инородных тел мягких тканей необходимо учитывать показания и противопоказания к операции, использовать весь арсенал по улучшению определения точной локализации инородных тел, а также выбрать оптимальный способ анестезии.

Основными показаниями к удалению рентгенконтрастных инородных тел являются, по нашему мнению, нарушение функции конечности, обусловленное инородным телом, хронический болевой синдром вследствие наличия инородного тела в мягких тканях, воспалительные изменения в мягких тканях или свищи, поддерживаемые инородным телом.

Кроме общеизвестных противопоказаний к любой хирургической опера-

ции, связанных с высоким операционным и анестезиологическим риском, к противопоказаниям для извлечения инородных тел из мягких тканей мы относим локализацию инородных тел в непосредственной близости от магистральных сосудов, нервов и жизненно важных органов с высоким риском их интраоперационной травмы, значительную глубину расположения инородных тел при небольших размерах и отсутствии клинических проявлений, а также отсутствие у хирурга достаточного опыта по успешному проведению данных операций.

С целью более точной локализации рентгенконтрастных инородных тел мягких тканей необходимо использовать все возможные методы, включающие рентгенологическое и ультразвуковое обследование, применение медной сетки и нанесение на кожу проекции самого инородного тела и направления наиболее рационального оперативного доступа.

Выбор вида обезболивания осуществляется с учётом размеров, локализации, глубины залегания инородного тела, а также возраста пациента. При отсутствии общеизвестных противопоказаний к местной анестезии данный вид обезболивания может быть использован при поверхностной локализации инородных тел (не глубже 3-4 см от поверхности кожи в пределах подкожной клетчатки или непосредственно под фасцией) либо если инородные тела крупные, пальпируемые и не предвидится технических трудностей при их удалении. Общую анестезию целесообразно использовать при глубокой локализации (более 4 см от поверхности кожи) мелких инородных тел, соседствующих с анатомически важными образованиями. Перед выполнением анестезии желательно временно редуцировать кровоток в оперируемом сегменте конечности путём наложения артериального жгута, что облегчает поиск инородного тела.

Распространённой ошибкой, нередко приводящей к неудачной попытке удаления инородного тела, следует считать отказ от привлечения к ассистенции второго хирурга, который во время операции обеспечивает полноценную визуализацию операционной раны.

Поиск инородных тел мягких тканей в подавляющем большинстве случаев, даже после предварительной разметки, связан с существенными трудностями. В связи с этим, при поиске инородных тел рекомендуется использовать ряд нижеперечисленных техни-

ческих приёмов. Так, в ходе ревизии раны следует обращать внимание на состояние тканей в предполагаемой зоне локализации инородного тела. Ориентировочную топическую диагностику инородного тела в мягких тканях нередко осуществляют по чёрно-коричневому окрашиванию тканей, что указывает на близкую локализацию искомого объекта. Изначально используют аккуратное зондирование тканей закрытым кровоостанавливающим зажимом типа Бильрот при непрерывном визуальном контроле до появления ощущения «царапания». Однако при удалении инородных тел из областей с наличием множественных соединительнотканых перемычек, например, ладони или подошвы, описанные ощущения бывает трудно дифференцировать. Большую помощь в поиске может оказать деликатное исследование раны пальцем, во время которого возможно пропальпировать инородное тело. Однако хирургу следует быть предельно осторожным при наличии колющего или режущего инородного тела в мягких тканях.

При обнаружении инородного тела основная задача состоит в том, чтобы удалить его целиком, без оставления фрагментов. Для удаления используется анатомический пинцет, который в отличие от зажима позволяет осуществить точный захват и избежать фрагментации инородного тела.

После успешного удаления инородного тела и при условии отсутствия признаков хирургической инфекции мягких тканей на рану накладывают швы. Решение о необходимости дренирования раны и антибиотикотерапии принимается индивидуально.

В послеоперационном периоде выполняется контрольная рентгенография для исключения случайно оставленных фрагментов инородного тела.

Выводы

1. Диагностика рентгенконтрастных инородных тел мягких тканей должна основываться на обязательном применении комплекса неинвазивных методов, включающих рентгенологическое и ультразвуковое обследование, применение медной сетки и маркировки несмываемым маркером на коже проекции самого инородного тела и направления разреза.

2. Рентгенконтрастные инородные тела мягких тканей сопровождаются клинически значимыми воспалительными процессами в 40% случаев.

3. Умышленно введённые в мягкие ткани рентгенконтрастные инородные тела, как правило, представляют со-

бой швейные иглы и обычно локализуются глубоко в тканях области задней поверхности левой голени.

4. В нашей практике применение комплекса мероприятий по улучшению локализации рентгенконтрастных инородных тел мягких тканей и применение вышеописанных особенностей их удаления позволило статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшить: частоту повторных операций по удалению инородных тел с 29,3% до 0%, время оперативного вмешательства при проведении первой операции с $45,8 \pm 0,8$ мин у пациентов контрольной группы до $20,6 \pm 0,3$ мин у пациентов основной группы, а также частоту нагноения операционной раны с 7,3% до 0% соответственно.

Литература

1. Алябьев Ф. В. Методологические особенности судебно-медицинской экспертизы при искусственных болезнях кожи и подкожной клетчатки / Ф. В. Алябьев, М. А. Якунина, Ю. А. Шамарин // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – № 4. – С. 59 – 62.
- Алябьев Ф. В. Metodologicheskie osobennosti sudebno-meditsinskoj e'kspertizy' pri iskustvenny'x boleznyax kozhi i podkozhnoj kletchatki / F. V. Alyab'ev, M. A. Yakunina, Yu. A. Shamarin // Byul. sibirskoj mediciny'. – 2008. – № 4. – S. 59 – 62.
2. Анохин А. А. Диагностика посттравматических инородных тел: дис. ...канд. мед. наук / А. А. Анохин. – М., 2005. – С. 115.
- Anoxin A. A. Diagnostika posttravmaticheskix inorodny'x tel // dis. ...kand. med. nauk. – M., 2005. – S. 115.
3. Корень М. Н. Способ и устройство для удаления рентгеноконтрастных инородных тел в практике травматолога / М. Н. Корень, А. П. Беспальчук, В. Н. Гурко // Медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 123-124.
- Koren' M. N. Sposob i ustrojstvo dlya udaleniya rentgenokontrastry'x inorodny'x tel v praktike travmatologa / M. N. Koren', A. P. Bespal'chuk, V. N. Gurko // Medicinskij zhurnal. – 2012. – №1. – S. 123-124.
4. Локатор инородных тел: пат. 2231287 / А. А. Литвиненко, 11.06.2004, бюл. № 36.
- Lokator inorodny'x tel: pat. 2231287 / A. A. Litvinenko, 11.06.2004, byul. № 36.
5. Мамедов А. Г. Направление разреза при удалении инородных тел из тканей / А. Г. Мамедов // Вестник хирургии им. Грекова. – 1984. – № 12. – С. 55 – 56.
- Mamedov A. G. Napravlenie razreza pri udalenii inorodny'x tel iz tkanej / A. G. Mamedov // Vestnik khirurgii im. Grekova. – 1984. – № 12. – S. 55 – 56.
6. Способ обнаружения инородных металлических тел в тканях живого организма: патент 1516086 / С. А. Свистиль [и др.]: 04.05.1989, бюл. № 18.
- Sposob obnaruzheniya inorodny'x metallicheskih tel v tkanyax zhivogo organizma: pat. 1516086 / S. A. Svistil' [i dr.]: 04.05.1989, byul. № 18.
7. Способ удаления рентгенконтрастных инородных тел из мягких тканей человека: патент 2632517 / А. Н. Коваль [и др.]: 05.10.2017, бюл. № 21.

Sposob udaleniya rentgenkontrastny'x inorodny'x tel iz myagkix tkanej cheloveka: pat. 2632517 / A. N. Koval' [i dr.]: 05.10.2017, byul. № 21.

8. Способ хирургического удаления инородных тел из тканей: патент № 3791903 / A. G. Mamedov, 18.09.1984, бюл. № 25.

Sposob xirurgicheskogo udaleniya inorodny'x tel iz tkanej: pat. № 3791903 / A. G. Mamedov, 18.09.1984, byul. № 25.

9. Устройство для локализации инородных ферромагнитных тел при хирургическом извлечении их из тканей человека: пат. 2134538 / В. И. Пудов [и др.]: 12.03.1999, бюл. № 14.

Ustrojstvo dlya lokalizacii inorodny'x ferromagnitny'x tel pri xirurgicheskom izvlechenii

iz tkanej cheloveka: pat. 2134538 / V. I. Pudov [i dr.]: 12.03.1999, byul. № 14.

10. Устройство для поиска и удаления металлического инородного тела: пат. 2044520 / В. С. Старых [и др.]: 12.06.1995, бюл. № 28.

Ustrojstvo dlya poiska i udaleniya metallicheskogo inorodnogo tela: pat. 2044520 / V. S. Stary'x [i dr.]: 12.06.1995, byul. № 28.

11. Crystal C. S. Bedside ultrasound for the detection of soft tissue foreign bodies: A cadaveric study / C. S. Crystal, D. A. Masneri, J. S. Hellums et al. // J Emerg Med. – 2009. – Vol. 36. – P. 377-80.

12. Dean A. J. Technique for emergency medicine bedside ultrasound identification of a radiolucent foreign body / A. J. Dean, C. A.

Gronczewski, T. G. Costantino // J Emerg Med. – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 303-8.

13. Dhataria K. Rhizobium radiobacter wound infection in a patient with diabetes-fact, factitious or just plain unlucky? / K. Dhataria, C. Gooday, D. Morrow et al. // QJM. – 2012. – Vol. 105, № 4. – P. 365-8. doi: 10.1093/qjmed/hcr045. Epub.

14. Gooding G. A. Sonography of the hand and foot in foreign body detection / G. A. Gooding, T. Hardiman, M. Summers et al. // Ultrasound Med. – 1987. – Vol. 6, № 8. – P. 441-7.

15. Kafaween H. M. Necrotizing fascitis induced by self-injection of kerosene / H. M. Kafaween, H. Rbehat, M. Sweis et al. // Middle East J of Family Med. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 35-39.

С.К. Кононова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова,
С.А. Федорова, Ф.М. Терютин

БИОЭТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ГЛУХОТЫ 1А ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.29

УДК 612.858.77(571.56)

В результате изучения биоэтических аспектов ДНК-тестирования аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А) выявлен основной круг биоэтических проблем, которые могут возникнуть при массовом внедрении ДНК-тестирования на наследственные нарушения слуха, и которые в будущем потребуют от общества морально-этического и правового осмысления результатов внедрения ДНК - тестирования в медицинскую практику. Разработаны этические правила ДНК-тестирования АРГ 1А.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивная глухота 1А типа, ДНК – диагностика, биоэтика

As a result of studying the bioethical aspects of DNA testing of autosomal recessive deafness-1A (DFNB1A), the main range of bioethical problems that may arise during the mass introduction of DNA testing for hereditary hearing impairment, which in the future will require moral, ethical and legal understanding of the results of the introduction of DNA testing in medical practice was identified. Ethical rules for DFNB1A DNA testing have been developed.

Keywords: autosomal recessive type 1A deafness, DNA diagnostics, bioethics.

С 2005 г. в Республике Саха (Якутия) проводится молекулярно-генетическое изучение наследственной несиндромальной сенсоневральной глухоты. Впервые в популяции якутов идентифицирована молекулярно-генетическая причина наследственной врожденной формы глухоты. Выявлено, что она вызывается мутацией донорного сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2* (Cx26) и в соответствии с международным каталогом OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) классифицируется как аллельный

вариант аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А). Распространенность АРГ 1А составляет 16,2 на 100000 якутского населения, а частота гетерозиготного носительства мутации с.-23+1G>A варьирует от 3,8 до 11,7 % среди коренного населения Якутии (звены, звенки, долганы, якуты). Результаты исследования мутации сайта сплайсинга гена *GJB2* (Cx26) свидетельствуют о существовании наиболее крупного в мире «эндемического очага» накопления с.-23+1G>A в Восточной Сибири [1]. Нами изучались биоэтические проблемы ДНК-тестирования АРГ 1А, ранее описанные в статье С.К. Кононовой с соавт. (2018) [2]. В результате наших исследований были приняты и утверждены на заседании локального комитета по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП этические правила генетического консультирования при молекулярно-генетической диагностике АРГ 1А, представленные в таблице.

Заключение. В результате изучения биоэтических аспектов ДНК-

тестирования аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа выявлен основной круг биоэтических проблем, которые могут возникнуть при массовом внедрении ДНК-тестирования на наследственные нарушения слуха и в будущем потребуют от общества морально-этического и правового осмысления результатов внедрения ДНК-тестирования в медицинскую практику.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ «Изучение биоэтических аспектов ДНК-тестирования наследственных нарушений слуха» грант (18-013-00738 А).

Литература

1. Внедрение идентификации мутации 35delG гена *GJB2* при наследственных формах тугоухости/глухоты в практику медико-генетического консультирования Республики Саха (Якутия) / Н.А. Барашков [и др.] // Якутский медицинский журнал. Приложение №3.- 2005.-С.90-93.

2. Некоторые биоэтические вопросы моле-

ЯНЦ КМП: **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с., konsard@rambler.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с. -руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., н.с., psennikovavera@mail.ru; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, sargaanafedorova@mail.ru; **Терютин Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с. ИЕН СВФУ, rest26@mail.ru.

**Этические правила генетического консультирования
при молекулярно- генетической диагностике аутосомно - рецессивной глухоты 1 А типа В РС (Я)**

Этические правила	Комментарии
1. Взаимоотношения генетика и тестируемого индивидуума при генетическом консультировании строятся на взаимном доверии и являются недирективными	Директивность – преднамеренная попытка консультанта (через обман, угрозу или принуждение) нарушить автономию человека и подтолкнуть его к тому или иному решению [4]
2. Каждый индивидуум, желающий пройти тестирование, имеет право на получение полной информации о заболевании, его развитии и последствиях, сущности тестирования, возможных результатах	Для выяснения причин глухоты / тугоухости в отягощенной АРГ 1А семье на генетическую консультацию могут обратиться пациенты с разным генотипическим статусом: индивиды с нормальным генотипом без нарушений слуха ([wt];[wt]), гетерозиготные носители с «нормальным слухом» (с.[mu];[wt]), гомозиготы по мутации с тяжелой степенью тугоухости (с.[mut];[mut]). Соответственно, подходы к генетическому консультированию и получению информированного согласия на ДНК-тестирование данных групп пациентов также должны быть разными [2]
3. Решение о прохождении ДНК-тестирования должно быть добровольным	Консультирование и ДНК- тестирование ставит целью улучшение психологического благополучия и адаптацию пациента к генетическому состоянию или риску [4]
4. Присутствие сурдопереводчика при консультировании пациентов обязательно	Информация должна быть доведена до пациента в наиболее полной и доступной форме [4]
5. Необходимым условием проведения ДНК-тестирования является информированное согласие, которое означает, что дееспособный индивидуум полностью ознакомлен с представленной ему информацией, адекватно ее понимает и принимает решение об обследовании самостоятельно	Необходимо создать особые условия для консультирования и получения информированного согласия у глухих. Информированное согласие на ДНК-тестирование АРГ 1А должно быть оформлено в письменном виде и быть максимально доступным для понимания. Следует избегать сложных генетических терминов и использовать простые слова и предложения [2]
6. ДНК-тестирование АРГ 1А допустимо для несовершеннолетних детей	При получении информированного согласия от слышащих родителей для ДНК-тестирования АРГ 1А можно объяснить, что ребенок наследует поврежденный ген от каждого родителя и, возможно, некоторые родители увидят в этом равномерное распределение ответственности за болезнь. Однако отягощенный семейный анамнез (наличие глухих родственников в семье) в значительной мере облегчает консультирование и получение согласия на ДНК-тестирование, поскольку пациенты психологически готовы принять наследственную отягощенность в семье. ДНК-тестирование детей до 14 лет на носительство АРГ 1А должно осуществляться при информированном согласии родителей или опекунов, при этом очень важно доступно и детально информировать родителей о генетическом статусе их ребенка и оказать адекватную психологическую поддержку при сообщении результатов ДНК-тестирования [2]
7. На обдумывание решения о прохождении ДНК-тестирования пациенту выделяется время	Как правило, пациенты более удовлетворены, если они адекватно информированы и активно участвуют в принятии решения. Поэтому необходимо уважать выбор пациента о согласии / отказе от ДНК-тестирования [2,4]
8. Информация о результатах ДНК-тестирования строго конфиденциальна. Сообщение результатов по почте и телефону не допускается	Сообщение результата ДНК-тестирования о риске АРГ 1А может нести значительную морально-психологическую нагрузку для человека. Во-первых, тестируемый узнает о риске рождения тугоухого/глухого ребенка в семье. В этом случае при выявлении у индивида гетерозиготного носительства АРГ 1А необходимо рекомендовать ему проспективное медико-генетическое консультирование или пренатальную профилактику. Во-вторых, гетерозиготному носителю необходимо предоставить информацию о достаточно высоком риске снижения слуха в пожилом возрасте. Констатация данного факта может дополняться рекомендациями по ведению соответствующего образа жизни и работы, который бы уменьшал нагрузку на органы слуха (избегать работ, связанных с шумом и т.д.) [2]
9. Использование ДНК-диагностики на АРГ 1 А типа для пациентов с глухотой в Республике Саха (Якутия) может быть рекомендовано для процедур пренатального ДНК-тестирования, а также для процедур экстракорпорального оплодотворения, за исключением технологии редактирования генома	Область применения ТРГ в настоящее время является одной из самых спорных, поскольку порождает множество правовых и этических вопросов, что обусловлено техническим несовершенством ТРГ: недостаточная точность и эффективность, мозаицизм полученных эмбрионов и др. Отсутствие многолетних наблюдений за последствиями применения ТРГ не позволяет с уверенностью сказать, что модификация генома не приведет в отсроченной перспективе к развитию геномных аномалий и не отразится непредсказуемым образом на здоровье потомства [3,5]

кулярно - генетической диагностики аутосомно - рецессивной глухоты 1 а типа, распространенной в якутской популяции / С.К. Кононова [и др.] //Якутский медицинский журнал.-2018.- №2.-С.79-82.

3. Приказ Министерства здравоохранения

РФ от 30 августа 2012 г. N 107н " О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению"

4. Jamal L. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era / L. Jamal, W.

Schupmann, B.E. Berkman // J Genet Couns. -2019 . doi: 10.1002/jgc4.1207

5. Shinwari Z.K. Ethical Issues Regarding CRISPR Mediated Genome Editing / Z.K. Shinwari, F. Tanveer, A.T. Khalil // Curr Issues Mol Biol.- 2018.-V. 26.-P.103-110.

И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров, Е.В. Морозов, С.О. Купряков,
Д.Ю. Гарова

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ «ОСТРОЙ МОШОНКИ»

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.30

УДК 616-089-06

Изучены причины осложнений и повторных оперативных вмешательств при хирургическом лечении пациентов с синдромом «острой мошонки» в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Хирургические осложнения при острых заболеваниях мошонки разнообразны. Характер ошибок может быть как тактическим, так и техническим. Осложнения отмечаются чаще в остром периоде. Гнойные осложнения имеют прямую зависимость от длительности заболевания до операции и усугубляются вторичными изменениями органов мошонки. Малая частота необнаружения гидатиды при ее сочетанной торсии не является поводом для полной ревизии мошонки, так как это существенно повышает в целом травматичность операции. Большинство осложнений управляемы, и при соблюдении ряда профилактических мероприятий частота их снижается.

Ключевые слова: острые заболевания мошонки, дети, осложнения, повторные операции.

The causes of complications and repeated surgical interventions in the surgical treatment of patients with "acute scrotum syndrome" in the early and late postoperative period were identified.

Surgical complications in acute scrotal diseases are different. Typical errors can be both tactical and technical. Complications are more common in the acute period. Purulent complications are directly dependent on the duration of the disease and are aggravated by secondary changes in the scrotum organs. The low frequency of hydatid undetecting with its combination of torsions is not a reason for a complete revision of the scrotum, since the overall invasiveness of the operation will increase significantly. Most of the complications are manageable and their frequency decreases if a number of preventive measures are observed.

Keywords: acute scrotum syndrome, children, complications, repeated operations.

Острые заболевания мошонки являются распространенной в детском возрасте нозологической группой. Операции при нозологических формах, объединяемых в данный синдром, составляют в детском возрасте второе место после аппендэктомии [1]. Значительное количество операций выполняется не только детским урологом, но и детским хирургом и урологом взрослой лечебной сети, участвующими в оказании неотложной помощи [4].

Технически данные оперативные вмешательства являются достаточно простыми, не требующими значительных хирургических навыков, и не представляют существенных сложностей для практикующего врача. Тактическая составляющая в некоторых случаях более сложна и обсуждаема в литературе, прежде всего, это касается оценки жизнеспособности и тактики

при завороте яичка в состоянии выраженной ишемии [3, 6].

Тем не менее, в ряде случаев обсуждаемые оперативные вмешательства приводят к развитию осложнений как технического, так и тактического характера, зачастую требуют повторных оперативных вмешательств [7]. Ряд осложнений возникает при выполнении операций при синдроме «острой мошонки» в отдаленном периоде – при фиксации гонады, протезировании и т.д. Данный вопрос находит крайне скудное освещение в литературе и практически полное отсутствие анализа осложнений [2, 9, 10]. В значительной мере малое количество публикаций об осложнениях обусловлено высокой частотой юридических коллизий, связанных с различными осложнениями, и соответствующей социальной напряженностью, ими обусловленной [5, 8]. Это обуславливает ограниченность публикаций по данному вопросу. Все выше сказанное позволяет считать такое исследование актуальным.

Цель исследования: установить причины осложнений и повторных оперативных вмешательств при хирургическом лечении пациентов с синдромом «острой мошонки» в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Материалы и методы исследования. Проанализирован опыт лечения

детей с синдромом «острой мошонки» в отделении уроandroлогии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» (гл. врач М.В. Писарева) на протяжении 25 лет. За обсуждаемый период в отделении находилось на лечении 3315 пациентов в возрасте от рождения до 18 лет, в том числе с перекрутом яичка – 299, острым эпидидимитом – 267, травмой органов мошонки – 47, перекрутом гидатиды – 2673, иными заболеваниями – 29. Оперативные вмешательства были выполнены у 3106 (93,7%) пациентов, среди них при перекруте яичка выполнено экстренных операций 269, отсроченных и плановых – 218, в том числе на контралатеральном яичке, при остром эпидидимите – 155, при перекруте гидатиды – 2431, при травме органов мошонки – 22, при других заболеваниях органов мошонки – 11.

Осложнения отмечены у 43 (1,38%) пациентов. Имеющиеся осложнения разделены нами условно на две группы – технические (n=23) и тактические (n=20).

Тактические осложнения:

1) неверное определение жизнеспособности гонады при завороте яичка (n=19);

2) вторичный орхоэпидидимит (n=1).

Технические осложнения:

1) нарушение хирургического гемостаза (n=12);

ШОРМАНОВ Игорь Сергеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой Ярославского гос. мед. ун-та; Областная дет. клинич. больница, г. Ярославль; **ЩЕДРОВ Дмитрий Николаевич** – к.м.н., зав. отделением, shedrov.dmitry@yandex.ru, **МОРОЗОВ Евгений Владимирович** – врач детский хирург; **КУПРЯКОВ Сергей Олегович** – зав. отделением ПЦ РБ№1-НЦМ, г. Якутск; **ГАРОВА Дарья Юрьевна** – студент 5 курса Ярославского ГМУ.

2) нагноение и частичная несостоятельность раны в послеоперационном периоде (n=5);

3) необнаружение перекрученной гидатиды вследствие неполной ревизии органов мошонки (n=1);

4) осложнения орхэктомии - лигатурный свищ мошонки (n=1);

5) осложнения протезирования яичка (n=2);

6) осложнения фиксации яичка при перекруте (n=2).

Выбранный дизайн исследования не позволяет провести статистический анализ.

Результаты и обсуждение. Проанализирована частота осложнений и повторных операций при обсуждаемых состояниях. При этом выявлено, что наибольшее число осложнений как тактического, так и технического характера отмечается при перекруте яичка, остром эпидидимите и травме органов мошонки, реже при перекруте гидатиды. Результаты анализа отражает таблице.

Частота повторных операций, как правило, коррелирует с частотой осложнений. Большинство осложнений относятся к острому периоду заболевания. Повторные операции по поводу осложнений выполнены у 32 (74,4%) пациентов.

Наиболее частым осложнением является неверное определение жизнеспособности гонады при перекруте яичка (n=19). Данная ошибка констатирована у пациентов с критической ишемией, когда на фоне деторсии было затруднительно оценить доступными клиническими и лучевыми методами жизнеспособность гонады. Яичко было оставлено для оценки его перфузии в динамике. Во всех случаях через 1-2 сут выполнена повторная ревизия, при которой гонада, ошибочно определенная как жизнеспособная, была удалена в 16 (84,2%) наблюдениях, в трех (15,8%) яичко расценено как жизнеспособное и сохранено, однако при оценке через год отмечена атрофия с потерей 65-92% объема и выполне-

на вторичная орхэктомия. Данное положение может быть спорно с точки зрения трактовки его как осложнения, избранная тактика зачастую продиктована стремлением хирурга уйти от оргауноносящей операции, так как в ряде случаев решение о выполнении орхэктомии принимается на фоне ошибок догоспитального этапа, усугубляет социальное напряжение и влечет за собой потенциально судебные коллизии. Отметим, что такое решение принимается без объективных данных о возможности сохранения гонады, носит исключительно субъективный характер. Такая тактика приводит во всех случаях к потере гонады при повторной ревизии или отсроченно на фоне атрофии яичка вызывает необходимость повторного хирургического вмешательства и не может быть оправдана. Вышесказанное позволяет нам расценивать ее как тактическую ошибку, не имеющую клинического обоснования.

Нарушения хирургического гемостаза - вторая по частоте группа осложнений (n=12). Причина развития осложнений данной группы обусловлена как непосредственно дефектами хирургической техники, так и недостаточным учетом фоновых воспалительных изменений органов мошонки, приводящих к нарушению гемостаза. Так, из 12 осложнений 9 развились при длительности заболевания более 3 сут на фоне выраженных воспалительных изменений мягких тканей мошонки.

В 9 наблюдениях источником кровотечения явились сосуды оболочек мошонки. Причиной явился недостаточный гемостаз оболочек на фоне их вторичных воспалительных изменений. Данные осложнения отмечены при всех формах синдрома острой мошонки - завороте яичка (n=4), перекруте гидатиды (n=2), травме органов мошонки (n=1), орхоэпидидимите (n=2). Объем гематом варьировал от 12 до 250 мл ($35,8 \pm 11,9$ мл). Эвакуация и дренирование их выполнены у 5 па-

циентов, объем при этом оценивался как $57,2 \pm 8,1$ мл, при меньшем объеме гематомы проводилось консервативное лечение, которое сопровождалось постепенным лизисом с последующей пункцией.

У одного пациента отмечена гематома мошонки, обусловленная кровотечением из ножки гидатиды при ее коагуляции. Осложнение возникло на фоне вторичного орхоэпидидимита, операция выполнялась на 6-е сут заболевания. Накопление гематомы было констатировано через 2 ч после операции, при повторной ревизии, выполненной экстренно, констатирован ее объем (40 мл), выполнена повторная коагуляция ножки.

В одном случае отмечена несостоятельность лигатуры при перевязке семенного канатика у пациента с перекрутом яичка. Последняя выполнялась единым боком без разделения элементов и их прошивания. Констатирована гематома мошонки объемом 300 мл, потребовавшая повторной ревизии, прошивания элементов и дренирования. В последующем все орхэктомии выполнялись только с прошиванием элементов и при выраженном отеке - с отдельной перевязкой, что позволило избежать подобных осложнений.

В одном случае причиной гематомы мошонки явились насечки на белочной оболочке яичка, выполнение для оценки его жизнеспособности при завороте. Незначительный объем гематомы (20 мл по данным УЗИ) позволил проводить консервативное лечение. В описываемом наблюдении гонада была сохранена в острой ситуации, при оценке через 1 год констатирована атрофия с потерей 85% объема.

Профилактикой данного осложнения считаем максимально тщательное соблюдение гемостаза при ушивании раны, обязательный контроль ножки гидатиды и двойное прошивание элементов семенного канатика при орхэктомии. При соблюдении указанных мер предосторожности на протяжении

Частота осложнений и повторных операций в зависимости от форм «синдрома острой мошонки»

Форма «синдрома острой мошонки» и операции	Кол-во оперированных больных	Кол-во осложнений	% осложнений	Кол-во операций по поводу осложнений	% операций по поводу осложнений
Заворот яичка (деторсия, орхэктомия, протезирование, фиксация)	487	27	5,54	26	96,29
Острый эпидидимит	155	5	3,22	2	40
Перекрут гидатиды	2431	4	0,16	3	75
Травма органов мошонки	22	2	9,09	1	50

последних 10 лет отмечено только два случая кровотечения из оболочек мошонки.

Гнойные осложнения отмечены у пяти пациентов - 1,15% от общего числа выполненных операций. Относительная редкость их обусловлена хорошей васкуляризацией органов мошонки и ее оболочек. Характерно, что три из них отмечены при остром эпидидимите и, вероятно, связаны с воспалительным очагом в полости мошонки. Констатировано частичное расхождение швов послеоперационной раны, потребовавшее местного лечения. Во всех случаях вмешательства проводились на фоне вторичных воспалительных изменений оболочек мошонки и ее органов. Профилактикой считаем назначение антибактериальной терапии при признаках воспалительных изменений мошонки.

Вторичный эпидидимит констатирован у одного пациента с травмой органов мошонки (2,12%). Больному с интравагинальной гематомой объемом 20 мл, поступившему через 12 ч после травмы, проводилось консервативное лечение. Выполнена пункция гематомы с практически полным ее опорожнением. На фоне терапии к 3-м сут лечения констатирован острый орхоэпидидимит с нарушением перфузии в зоне повреждения. Пациент оперирован, констатирован разрыв белочной оболочки без значимого повреждения паренхимы в нижнем полюсе яичка, выполнена санация мошонки, дренирование. Наложение швов на белочную оболочку признано нецелесообразным в связи с воспалительными явлениями и компрессией паренхимы. К 9-м сут констатировано стихание воспалительного процесса.

Необнаружение перекрученной гидатиды вследствие неполной ревизии органов мошонки имело место в одном наблюдении на 2431 оперативное вмешательство (0,04%) – при экстренной операции доступом из мини-доступа у верхнего полюса яичка была обнаружена воспаленная гидатида и удалена. Полная ревизия мошонки не проводилась в связи с обнаружением источника заболевания. В послеоперационном периоде отмечалось сохранение выраженного отека мошонки и гиперемии, при повторном УЗИ с целью выявления возможных осложнений на 3-и сут после операции при УЗИ обнаружена измененная гидатида. При экстренной повторной ревизии диагноз подтвержден, обнаружена измененная гидатида с перекрутом ножки ниже первой (рис. 1). Гидатида



Рис. 1. Неудаленная при первичной ревизии вторая гидатида, оставшаяся незамеченной

удалена. В данном случае, возможно, имел место как перекрут ранее не измененной гидатиды после операции, так и первичный перекрут обеих гидатид, не выявленный при первичной операции. Выполнение широкой ревизии мошонки не считаем целесообразным, так как частота подобного осложнения очень мала, а травматичность вмешательства существенно получается. Следует отметить, что обнаруженные неизменные гидатиды при любых операциях на органах мошонки считаем необходимым удалять симультанно.

Осложнения орхэктомии достаточно редки. Мы констатировали такое осложнение в одном случае, выполнив 96 орхэктомий (1,04%). Отмечен лигатурный свищ мошонки через 6 мес. после выполнения орхэктомии (рис. 2). Причиной осложнения считаем перевязку элементов без разделения грубой шелковой нитью. В последующем потребовалось удаление данной лигатуры через свищ, так как его наличие и инфицирование препятствовало выполнению протезирования.

Осложнения протезирования яичка также не являются частыми – отмечено два случая на 98 операций имплантации протеза (2,04%). В одном случае отмечался пролежень оболочек мошонки, связанный с относительным несоответствием размеров импланта и объема полости мошонки. Данное несоответствие связано с желанием установить имплант соответствующего возрасту и собственному яичку размера в полость, спавшуюся после выполненной за три года до вмешательства орхэктомии (рис. 3). Второй случай представлен миграцией импланта к корню мошонки и его сморщиванием и обусловлен как несоответствием объемов полости и импланта, так и, вероятно, структурными характеристиками

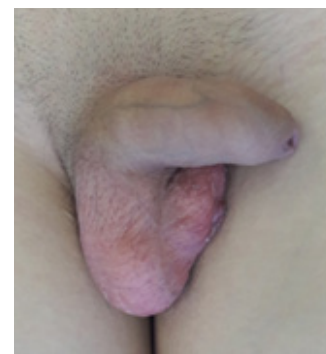


Рис. 2. Лигатурный свищ мошонки через 6 мес. после выполнения орхэктомии



Рис. 3. Пролежень оболочек мошонки на 7-е сут после выполнения протезирования

материала импланта (рис. 4). Профилактикой данных осложнений считаем адекватный подбор размеров импланта с выполнением протезирования без значимого напряжения тканей мошонки и использование современных синтетических имплантов.

Осложнения фиксации ишемизированной и контралатеральной гонады после перекрута яичка отмечены у двух пациентов на 218 выполненных операций - всего 0,92%. В одном слу-

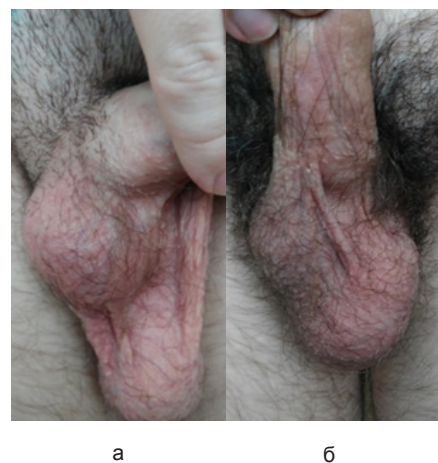


Рис. 4. Миграция импланта к корню мошонки и его сморщивание: а – через 1 мес. после операции, б – через 1 год после операции

чае констатирован лигатурный свищ в зоне фиксации, связанный с реакцией тканей на шовный материал. В другом наблюдении через 1 год после выполнения операции констатирована асимптоматическая гранулема у нижнего полюса яичка, вызванная, вероятно, также реакцией на хирургическую нить. Оба осложнения отмечены до 2010 г. в числе первых 98 операций. В обоих наблюдениях использовался в качестве шовного материала шелк 3/0. В последующем в связи с переходом с 2010 г. на нить PDS 6/0 на атравматической игле при выполнении фиксации яичка у 120 пациентов осложнений не отмечено.

Заключение. Осложнения хирургического лечения острых заболеваний органов мошонки разнообразны. Характер ошибок может быть как тактическим – чаще всего сложности оценки жизнеспособности гонады при завороте, так и техническим – прежде всего, дефекты хирургического гемостаза. Осложнения отмечаются чаще в остром периоде (88,4%), реже при этапном лечении в отдаленном периоде (11,6%). Гнойные осложнения в большинстве случаев имеют прямую зависимость от длительности заболевания до оперативного вмешательства и усугубляются вторичными воспалительными изменениями оболочек и органов мошонки. Малая частота обнаружения гидатиды при ее сочетанной торсии (0,03%) не является,

на наш взгляд, поводом для полной ревизии мошонки при данной патологии, так как это существенно повышает в целом травматичность операции. В большинстве случаев при соблюдении ряда мероприятий возможно существенно снизить частоту осложнений.

Таким образом, рациональная тактика ведения пациентов, соблюдение профилактических мер технического характера позволят избежать большинства возможных осложнений либо минимизировать их количество.

Литература

1. Григорьева М.В. Дифференцированный подход в лечении острых заболеваний и травм яичка у детей / М.В. Григорьева, Э.Н. Гасанова, О.О. Саруханян, Э.Э. Хорчинова // VI всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» Москва. 2018 г. Сборник материалов. С.36.
2. Grigoryeva M.V. Differential approach in treatment of acute diseases and testicular traumas in children / M.V. Grigoryeva, E.N. Hasanova, O.O. Sarukhanyan, E.E. Khorchinova // VI All-Russian Conference "Urgent pediatric surgery and traumatology". – M., 2018. – P.36.
3. Опыт протезирования яичка в детском и подростковом возрасте: результаты мультицентрового исследования / И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров, С.В. Куликов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 3. – С 84-90.
4. Experience of testicular prosthetics in childhood and adolescence: results of multicentre investigation" / I.S. Shormanov, D.N. Shchedrov, S.V. Kulikov [et al.] // Experimental and clinical urology. – 2018. – № 3. – P. 84-90.
5. Саруханян О.О. Современный взгляд на травмы и острые заболевания яичка у детей / О.О. Саруханян, М.В. Григорьева, Э.Э. Хорчинова // Сборник материалов III съезда детских хирургов. Москва. Журнал Российский Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. Приложение. – С. 151-152.
6. Sarukhanyan O.O. Modern look at the traumas and acute testicular diseases in children / O.O. Sarukhanyan, M.V. Grigoryeva, E.E. Khorchinova // Collection of materials of III congress of children's surgeons // Russian newsletter of children's surgery, anesthesiology and intensive care. Appendix. – P. 151-152.
7. Шилл В-Б. Клиническая андрология: монография / В-Б. Шилл, Ф. Комхайра, Е. Харгива. – М ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 800 с.
8. Shill V-B. Clinical andrology: monograph / V-B. Shill, F. Comhira, E. Hargriva. – M. - GEOTAR-Media, 2011. – 800 p.
9. Anthony S. Scrotal confusion: focus on diagnosis / S. Anthony // Med. Protect. Soc. Casebook. 2002. – 17. – 5 - 11.
10. Candocia F.J. An infant with testicular torsion in the inguinal canal / F.J. Candocia // Sack-Solomon Pediatr. Radiol. – 2003. – 33. – 722-724. DOI: 10.1007/s00247-003-0984-8
11. Complete Expulsion of Testicular Prosthesis via the Scrotum: A Case-Based Review of the Preventive Surgical Strategies / D. Donati-Bourne, A. Deb, S.J Mathias [et al.] // Case Rep Urol. 2015. – 43. – 49-51. DOI: 10.1155/2015/434951
12. John P. Gearhart. Mourigand. Pediatric urology second edition / P. Gearhart John, C. Richard Rink, D.E. Pierre – Philadelphia: Elsevier, 2010. – 855.
13. Lucas J.W. Scrotal reconstruction and resticular prosthetic / J.W. Lucas, K.M. Lester, A. Chen, J. Simhan // Trans Androl Urol. – 2017. – 6 (4). – 710-721. DOI: 10.21037/tau.2017.07.06
14. Mor Y. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord: does it guarantee prevention of recurrent torsion events? / Y. Mor, J.H. Pinthus, A. Nadu // J. Urol. 2006. – 175. – 171 – 173. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00060-1



СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, Г.Б. Ушакова, Г.И. Софронова,
З.П. Андросова, М.П. Скрыбина, Л.П. Пестрякова,
А.И. Яковлева

СЛУЧАИ СИНДРОМА ВРОЖДЕННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.31

УДК 616-053.3 (571.56)

В данной статье представлены 2 клинических случая врожденной центральной гиповентиляции (ВЦГ) детей в Республике Саха (Якутия).

Первый случай – ребенок 2016 г. рождения, диагноз подтвержден в возрасте 7 мес. Второй случай – ребенок 2018 г. рождения, диагноз подтвержден до 1 мес. жизни. В клинической практике часто имеет место гиподиагностика данного заболевания, что объясняет редкость его определения. С учетом клинических проявлений и в зависимости от степени их интенсивности ранняя диагностика предупреждает нежелательные последствия эпизодов гипоксии и гиперкапнии, обеспечивает надлежащий контроль за эпизодами асфиксий и определяет прогноз заболевания. Поскольку ВЦГ обычно проявляется в периоде новорожденности и мимикрирует под множество заболеваний, дифференциальный диагноз требует исключения разнообразных состояний, сопровождающихся альвеолярной гиповентиляцией, в том числе врожденной миастении, ряда миопатий, дисфункции диафрагмы, различных пороков развития легких и сердца.

Ключевые слова: синдром врожденной центральной гиповентиляции, синдром проклятия Ундины, гиповентиляция, дыхательная недостаточность, ген *PHOX2B*.

The article presents 2 clinical cases of congenital central hypoventilation (CCHS) in children in the Republic Sakha (Yakutia).

The first case is a child born in 2016; the diagnosis was confirmed at 7 months of age. The second case is a child born in 2018; the diagnosis was confirmed before 1 month of life. In clinical practice, there is often a hypodiagnosis of this disease, which explains the rarity of its definition. Taking into account clinical manifestations and depending on their intensity, early diagnosis prevents undesirable consequences of hypoxia and hypercapnia episodes, provides proper control over asphyxia episodes and determines the disease prognosis. Since CCHS usually manifests itself in the neonatal period and mimics a multitude of diseases, differential diagnosis requires the elimination of a variety of conditions accompanied by alveolar hypoventilation, including congenital myasthenia, a number of myopathies, diaphragm dysfunction, various lung and heart defects.

Keywords: congenital central hypoventilation syndrome, Ondine's curse syndrome, hypoventilation, respiratory failure, *PHOX2B* gene.

Введение. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (СЧНС, OMIM: 209880; ВЦГ, МКБ Q99, или «синдром проклятия Ундины») – редко встречающаяся форма центрального сонного апноэ, характеризующаяся утратой автоматического и сохранностью произвольного контроля вентиляции, что вызывает апноэ при засыпании. Впервые данную патологию описали в 1962 г. J. Severinghaus и R. Mitchell [6]. Люди с таким заболеванием не способны дышать самостоятельно во время сна. Наряду с апноэ к симптомам данной патологии относятся стойкий цианоз и формирующаяся легочная гипертензия. Частота встречаемости синдрома 1:50000 – 200000 новорожденных [7]. В мире описано всего около 1000 случаев СЧНС. В России зарегистрирован 21 случай данного заболевания.

В Республике Саха (Якутия) с численностью 964330 чел. выявлено 2 случая СЧНС. В данной статье представлены эти клинические случаи.

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром – генетическое заболевание, связанное чаще всего с мутацией гена *PHOX2B* в локусе 4p12 (у 93-100% пациентов). Очень редко молекулярно-генетической причиной заболевания могут быть мутации в генах *RET*, *GDNF*, *EDN3*, *BDNF* и *ASCL1*.

Классический синдром СЧНС характеризуется гиповентиляцией с нормальной частотой дыхания и поверхностным дыханием во время сна либо во время бодрствования и сна, нарушением автономной нервной системы, снижением чувствительности к гипоксии и гиперкапнии и наличием у некоторых пациентов нейрокристаллий. После рождения ребенка с СЧНС возникает необходимость искусственной вентиляции. С возрастом остается необходимость в подключении к аппаратам

рату во время сна. Для подтверждения диагноза требуется проведение генетических исследований. Специалистами из парижской больницы "Hospital des Enfants Malades" установлено, что с остановками дыхания связан особый ген, получивший название *Phox2B*. Проведен анализ генов 43 чел. с синдромом «проклятия Ундины» в сравнении с 250 здоровыми людьми. При этом у их родителей этого дефекта не было, т.е. мутация не передавалась по наследству, а возникла в генетическом наборе половых клеток.

В структуре апноэ показано существование изолированной дисфункции автономных центров, в стволе мозга и гипоталамусе, выражающейся снижением активности адренергических нейронов. На биохимическом уровне было установлено снижение активности адреналинсинтезирующего фермента – фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы – в различных частях продолговатого мозга, но наиболее значительное – в дорсально-срединном С2 поле, которое включает в себя *nucleus gelatinosus*, относящееся к *nucleus tractus solitarius*, и заднее вагальное ядро. Причина гиповентиляции кроется в расстройстве интеграции информации на уровне ствола головного мозга и проявляется

РБ №1-НЦМ: АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – к.м.н., зав. ОПНИД №1, sargylanao@mail.ru, **АНДРОСОВА Зинаида Петровна** – к.м.н., врач невролог, **СКРЯБИНА Марина Петровна** – врач неонатолог, **ПЕСТРЯКОВА Лилия Петровна** – врач неонатолог, pestryakova.lilya@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Анисия Ильинична** – врач неонатолог, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, veraborisovna@yandex.ru; **УШАКОВА Галина Батоевна** – ординатор МИ СВФУ, cibgal@mail.ru, ID 0000-0001-8978-3408; **СОФРОНОВА Гульнара Ивановна** – к.м.н., ГБУ РЯ(Я) «Республиканский реабилитационный центр детей и подростков с ограниченными возможностями здоровья», врач невролог, gulnara-ykt@yandex.ru.

в нарушении передачи импульсов от головного мозга, приводящих в движение дыхательную мускулатуру (диафрагму и мускулатуру грудной клетки) [5]. Больные CCHS не реагируют на изменение концентрации кислорода и углекислого газа в крови. Это связано с тем, что рецепторы в кровяных сосудах области шеи и головного мозга не отправляют корректные импульсы стволу головного мозга. Ствол головного мозга не реагирует усилением стимуляции дыхания, когда это необходимо. Больной CCHS не ощущает как осознанно, так и неосознанно, что его дыхание является недостаточным, так что совершаемые им вдохи остаются поверхностными и частота дыхания низкой. В результате в недостаточной степени происходит поступление кислорода и выделение углекислого газа. Клинические проявления CCHS имеются уже в неонатальном периоде.

В зарубежной и отечественной литературе «золотым стандартом» диагностики расстройств сна считается полисомнография с использованием специализированных компьютерных комплексов [3]. Стандартная полисомнография позволяет достоверно установить вид, тип, тяжесть, зону локализации дыхательного расстройства.

В ожидании результатов тестирования генов *PNOX2B* следует исключить другие причины гиповентиляции. Для дифференциальной диагностики необходимо проведение обследования, включающего: рентгенографию грудной клетки; диафрагмальную флюороскопию; электрокардиографию и эхокардиографию; магнитно-резонансную томографию и/или компьютерную томографию головного мозга и ствола мозга; тесты на метаболические нарушения; комплексную неврологическую оценку; полисомнографию для установления наличия гиповентиляции и расстройства дыхания, связанных со сном.

Целью данного исследования является представление клинического случая синдрома CCHS, рассмотрение проблемы диагностики и лечения пациентов с этим очень редким заболеванием.

Материалы и методы исследования. Проведен про- и ретроспективный анализ медицинских карт детей с CCHS, обследованных на базе ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ».

Результаты и обсуждение.

Описание первого случая CCHS. Нам довелось в течение длительного времени наблюдать мальчика, родившегося от второй беременности у ма-

тери 29 лет, соматически здоровой, и отца 28 лет, соматически здорового. Известно, что родная и двоюродная сестры отца ребенка умерли в младенческом возрасте по неясной причине.

Первая беременность матери закончилась рождением здорового мальчика. Данная беременность протекала патологически (угроза прерывания во II триместре, фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, многоводие). Мальчик родился в условиях центральной районной больницы от вторых самопроизвольных родов на 37-й нед. гестации, в головном предлежании, массой тела 3420 г, длиной 46 см, оценен по шкале Апгар 3/7 баллов. Состояние при рождении крайне тяжелое, отмечались угнетение сознания, сниженная двигательнорефлекторная активность, прогрессирующие приступы апноэ, проведены первичные реанимационные мероприятия в родильном зале, ребенок переведен на ИВЛ. На 5-е сут при стабилизации состояния ребенок был экстубирован, дыхание в режиме NCPAP. В динамике выросла дыхательная недостаточность, мальчик реинтубирован и повторно подключен к аппарату ИВЛ. По состоянию ребенка была проведена заочная консультация со специалистами Якутской республиканской клинической больницы (ЯРКБ). На 8-е сут жизни мальчик был переведен в отделение реанимации ЯРКБ в очень тяжелом состоянии, обусловленном гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, дыхательной недостаточностью (ДН) III степени, угнетенным сознанием. По результатам нейросонограммы (НСГ) на 8-е сут жизни были выявлены диффузные изменения паренхимы головного мозга, вентрикулодилатация справа, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) II-III степени справа, расширение третьего желудочка. В динамике на 22-е сут по данным НСГ выявлены внутренняя и наружная гидроцефалия, эхо-признаки атрофии головного мозга, кистозная лейкомаляция. По рентгенографии органов грудной клетки с первых суток наблюдалась гиповентиляция легких. На основании клинической картины, данных лабораторно-инструментальной диагностики был выставлен клинический диагноз: перинатальное поражение ЦНС гипоксически-геморрагического генеза тяжелой степени. Синдром двигательных нарушений. Осложнения: Кистозная лейкомаляция головного мозга. Корковая атрофия. Внутренняя, наружная гидроцефалия.

Сопутствующие заболевания: Вентилятор-ассоциированная пневмония. Легочное кровотечение в анамнезе (на 20-е сут жизни). Ребенок был переведен в ОАРИТ Перинатального центра ГАУ РС (Я) «РБ №1 - НЦМ». За время пребывания в ОАРИТ в динамике сохранялась ДН II–III степени. При попытке перевода на самостоятельное дыхание отмечались эпизоды апноэ, брадикардии. Было отмечено отсутствие спонтанного дыхания во время сна. В возрасте 2 мес. у ребенка появились генерализованные судороги, в связи с чем ему назначена противосудорожная терапия (депакин). При обследовании клинический анализ крови показал отсутствие воспалительных изменений, отрицательный СРБ. По результатам рентгенографии органов грудной клетки в первые 2 нед. выявлена гиповентиляция легких, затем без патологии. По эхо-КГ определены аневризма вторичной части межпредсердной перегородки со сбросом (0,33-0,35 см), признаки легочной гипертензии I степени, на трикуспидальном клапане регургитация I степени, незначительная гипертрофия миокарда правого желудочка (0,36 см), сепарация листков перикарда, расширение правого желудочка (1,0-1,1 см), правого предсердия (2,0 см), расширение легочной артерии (0,92-0,93 см). По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ были отмечены эпизоды синусовой брадикардии в ночное время, по ЭНМГ – синдром нарушения проведения по срединным и малоберцовым нервам с обеих сторон умеренной степени по аксональному типу. Признаков первично-мышечного повреждения не выявлено. МРТ головного мозга (в возрасте 4 мес.) показала последствия перенесенного гипоксически-геморрагического поражения головного мозга в перинатальном периоде, внутреннюю тривентрикулярную гидроцефалию, ликворную нормотензию, перивентрикулярные очаги кровоизлияния в области передних рогов, МР-признаки перинатальной энцефалопатии, ретроцереbellарную арахноидальную кисту. В динамике по данным МРТ головного мозга в возрасте 8 мес. описаны умеренно выраженная внутренняя окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия, вызванная супрасellarной арахноидальной кистой, ликворная гипертензия. Выявлено воздействие арахноидальной кисты на третий желудочек, межжелудочковые отверстия, на хиазму, ножку гипофиза, гипофиз, ножки мозга. По сравнению с

прошлым исследованием определяет увеличение супраселлярной кисты, что привело к окклюзионной гидроцефалии. В возрасте 8 мес. больному установлен вентрикуло-перитонеальный шунт (ВПШ).

В Центре молекулярной генетики был проведен анализ крови, направленный на поиск частных мутаций в гене *PHOX2B*. В результате анализа ДНК выявлено увеличенное число копий GCN-повтора с локализацией в гене *PHOX2B*, что позволило подтвердить диагноз синдром CCHS. Мальчик продолжал находиться в ОАРИТ на ИВЛ, параметры которой изменялись в соответствии с динамикой его состояния. После полного обследования ребенка выставлен заключительный клинический диагноз: Синдром врожденной центральной гиповентиляции. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза тяжелой степени. Окклюзионная гидроцефалия. Состояние после ВПШ. Синдром двигательных нарушений по типу тетрапареза. Бульбарный синдром. Грубая задержка психомоторного развития. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Осложнение: ДН II-III ст. Носитель трахеостомы. Сопутствующие заболевания: Железодефицитная анемия I степени. Симптоматическая эпилепсия, генерализованная форма, с первично-генерализованными приступами. ВПС: ДМПП. Регургитация на ТК I степени. Легочная гипертензия I степени. Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом.

За период лечения в стационаре (1 год 1 мес.) ребенок неоднократно болел ИВЛ-ассоциированной пневмонией. Поскольку в основе заболевания лежит врожденный генетический дефект и мальчик в будущем нуждался в постоянной ИВЛ, а пребывание его в условиях стационара угрожало постоянным развитием госпитальных инфекций, решено было организовать респираторную поддержку в домашних условиях. Для этого с родителями ребенка была проведена подробная беседа о возможных осложнениях у больных, находящихся на длительной вентиляции легких. Им были разъяснены условия, необходимые для обеспечения респираторной поддержки в домашних условиях. Родители дали согласие на предложенный план лечения. На данный момент мальчику 2 года, во время бодрствования он может обходиться без ИВЛ.

Представленное наблюдение демонстрирует сложный случай диагностики синдрома врожденной централь-

ной гиповентиляции, при котором диагноз был установлен в 7 мес. жизни ребенка.

Описание второго случая CCHS. Ребенок от матери 28 лет, со слов, практически здоровой, беременность вторая, роды вторые. Из анамнеза известно, что первая беременность в 2013 г. закончилась оперативными родами в срок, родился здоровый мальчик с весом 3940 г, ребенок от первого брака. Данная беременность протекала в первой половине без особенностей, во второй половине по поводу ангины женщина получала амоксициклав, к концу беременности отмечались отеки нижних конечностей. Роды оперативные в срок, в головном предлежании, в медицинском учреждении I уровня. Наследственность по линии матери ребенка не отягощена. Информации о наследственных заболеваниях по линии отца нет.

Родилась девочка с весом 3730 г, ростом 55 см, окружностью головы 36 см, окружностью груди 35 см, с оценкой по Апгар 8/9 баллов. На 40 мин жизни у ребенка отмечалось ухудшение состояния в виде остановки дыхания. Ребенок нуждался в увлажненном кислороде. На 2-е сут жизни девочка перевелась на ИВЛ по поводу длительного апноэ, брадикардии. На 4-е сут по санитарной авиации поступила в ОАРИТ Перинатального центра ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ» с предварительным диагнозом: Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС II степени, синдром угнетения. Апноэ новорожденного. ДН III степени. При первичном осмотре состояние крайне тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой. Была в сознании, двигательная активность, безусловные рефлексы были снижены, мышечный тонус дистоничный, большой родничок 0,5х0,5 см не выбухал. Отмечался геморрагический синдром в виде небольшого объема гематомезия. Дыхание аппаратное, аускультативно прослушивались проводные хрипы. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, подвздут. Печень и селезенка не увеличены. Перистальтика вялая. Стул переходного характера. Диурез достаточный.

Через день после поступления у девочки при попытке перевода на самостоятельное дыхание отмечались эпизоды апноэ, брадикардии, по анализам КОС декомпенсированный ацидоз, обратно переведена на ИВЛ. При обследовании клинический анализ крови показал отсутствие воспалительных изменений, анализ ликвора – без осо-

бенностей, СРБ отрицательный. По данным рентгенографии органов грудной клетки в первые 2 нед. описывали гиповентиляцию легких, затем без патологии. При проведении трахеобронхоскопии патология строения бронхиального дерева исключена. Нейросонография не выявила структурных изменений. На эхокардиографии описывали функционирующий артериальный проток 0,2 см. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ были отмечены эпизоды резко выраженной синусовой брадикардии в ночное время. Дополнительно проводились МРТ, РКТ исследования головного мозга, которые не обнаружили структурных изменений головного мозга.

В динамике сохранялась дыхательная недостаточность II-III степени. Было отмечено отсутствие спонтанного дыхания во время сна, во время бодрствования удалось кратковременно отключить от аппарата ИВЛ. У ребенка заподозрен синдром CCHS. На 25-е сут отправлен анализ ДНК в Центр молекулярной генетики (г. Москва), где в одной из хромосом выявлено увеличенное число копий GCN-повтора, локализованного в гене *PHOX2B*, что позволило подтвердить диагноз центральный врожденный гиповентиляционный синдром. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок на ИВЛ переведен в ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург).

Представленное наблюдение демонстрирует случай ранней диагностики синдрома CCHS.

Заключение. Следует помнить о возможности вариабельности клинической картины, которая может усложнять постановку диагноза CCHS. При рождении ребенка с подозрением на наличие CCHS необходимо генетическое консультирование. Ранняя диагностика CCHS и своевременно начатая респираторная поддержка позволяют избежать хронической гипоксии, необратимого повреждения ЦНС и обеспечивают адекватное качество жизни пациента.

Проблема лечения и наблюдения пациентов с редкими заболеваниями заключается в отсутствии стандартов медицинской помощи. Неизвестна и точная распространенность данной патологии у детей, что связано, в первую очередь, с гиподиагностикой. Приведенные примеры детей с CCHS наглядно демонстрируют возможность положительного прогноза в случае своевременного распознавания заболевания. Многим успешно вентилируемым пациентам сегодня уже более

20 лет, что предполагает нормальную продолжительность жизни, несмотря на генетический дефект. Летальные исходы у пациентов с CCHS связаны с невозможностью обеспечения оптимальной вентиляции. Ребенок, требующий круглосуточной вентиляционной поддержки, нуждается в трахеостомии и установке домашней вентиляционной системы. Для повышения мобильности и улучшения качества жизни в последующем таким детям необходима имплантация стимулятора диафрагмального нерва, что в настоящее время выполняется торакоскопически при достижении возраста 18 мес.

Литература

1. Забненкова В.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции: клинические

особенности, молекулярно-генетические причины, ДНК-диагностика / В.В. Забненкова, Н.М. Галеева, А.Л. Чухрова, А.В. Поляков // Медицинская генетика. – 2017. – № 3. – С. 46-52.

Zabnenkova V.V. Congenital central hypoventilation syndrome: clinical features, molecular genetic causes, DNA diagnostics / V.V. Zabnenkova, N.M. Galeeva, A.L. Chukhrova, A.V. Polyakov // Medical genetics. – 2017. – № 3. – P. 46-52.

2. Berry-Kravis E.M. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype / E.M. Berry-Kravis, L. Zhou, C.M. Rand, D.E. Weese-Mayer // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – № 10. – P. 1139-1144.

3. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and PHOX2B mutations / D.E. Weese-Mayer, P.P. Patwari, C.M. Rand [et al.] // Primer on the Autonomic Nervous System. – Oxford, UK: Academic Press / Under Ed. Robertson D., Biaggioni I., Burnstock G., Low P. A., Paton J. F. R. – 2012. – P. 445-450.

4. Kushida C.A. Practice parameters for the indications for polysomnography and related

procedures / C.A. Kushida, M.R. Littner, T.M. Morgenthaler // Sleep. – 2005. – Vol. 28(4). – P. 499-519.

5. Nicholson K.J. Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome / K.J. Nicholson, L.V. Nosanov, K.A. Bowen, S.S. Kun, I.A. Perez, T.G. Keens, C.E. Shin // J. Pediatr. Surg. – 2015. – №50 (1). – P. 78-81.

6. Severinghaus J.W. Ondine's curse - failure of respiratory center automaticity while awake / J.W. Severinghaus, R.A. Mitchell // Clinical research. – 1962. – №10. – P. 122.

7. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications / R.B. Berry, R. Brooks, C.E. Gamaldo [et al.] // Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. – 2017. – Version 2.4.

8. Weese-Mayer D.E. ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management / D.E. Weese-Mayer, E.M. Berry-Kravis, I. Ceccherini // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – №181. – P. 626-644.

О.Н. Иванова, Т.Е. Бурцева, М.П. Черкашин, А.Ю. Шатрова, М.П. Слободчикова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА У ЮНОШИ 17 ЛЕТ НА ФОНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.32

УДК 616-053.3 (571.56)

Спонтанный пневмоторакс статистически чаще развивается у мужчин и преобладает среди лиц трудоспособного возраста (20-40 лет), что предопределяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы. Нами описан случай спонтанного пневмоторакса у юноши 17 лет, поступившего на обследование и получившего лечение в пульмонологическом отделении Педиатрического центра РБ№1 - Национального центра медицины (г. Якутск). Особенность данного случая заключается в том, что клиническая картина спонтанного пневмоторакса развилась на фоне тяжелого и острого приступа бронхиальной астмы.

Ключевые слова: пневмоторакс, пневмония, бронхиальная астма, эмфизема, поллиноз.

Spontaneous pneumothorax most commonly occurs among able-bodied male population at the age of 20-40; thus revealing not only medical but also social significance of the problem. We have described the case of spontaneous pneumothorax of a 17-year old male adolescent, admitted to the department of pulmonology of the Pediatric center, Republic Hospital №1 – National Center of Medicine. The significance of the case results from clinical manifestation of the spontaneous pneumothorax associated with a severe and acute attack of the bronchial asthma.

Keywords: pneumothorax, pneumonia, bronchial asthma, emphysema, pollinosis.

Введение. Термин «спонтанный пневмоторакс» (СП) был введен в практику в 1803 г. Р. Лаэннеком. Тогда уже сам факт выявления разрыва легкого мог считаться диагностической победой. До рентгеновской эры при отсутствии у больного указаний на травму любой пневмоторакс можно

было назвать спонтанным, самопроизвольным, беспричинным. Спонтанный пневмоторакс - это накопление воздуха в ткани легкого, не связанное с травмой или ятрогенными лечебно-диагностическими вмешательствами. Он статистически чаще развивается у мужчин и преобладает среди лиц трудоспособного возраста (20-40 лет), что предопределяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы. Выделяют первичный и вторичный спонтанный пневмоторакс. Первичный спонтанный пневмоторакс развивается у лиц, не имеющих клинически диагностированной патологии легких. Вторичный спонтанный пневмоторакс возникает на фоне предсуществующей болезни легких.

Чаще других заболеваний вторичный спонтанный пневмоторакс осложняет течение хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы. Клинически пневмоторакс проявляется: внезапными болями в грудной клетке, остро возникающей одышкой, сухим непродуктивным кашлем.

Поэтому выбор адекватной диагностической и лечебной тактики является предметом повышенного внимания пульмонологов, торакальных хирургов, фтизиатров [1,2,3].

Материалы и методы исследования. Нами проведен анализ истории болезни юноши, поступившего на обследование в пульмонологическое отделение Педиатрического центра Республиканской больницы №1- Нац-

ИВАНОВА Ольга Николаевна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadocor@list.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, зав.лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **ЧЕРКАШИН Михаил Прокопьевич** – врач ординатор РБ№1-НЦМ, **ШАТРОВА Алена Юрьевна** – студентка 6 курса МИ СВФУ; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

онального центра медицины (РБ№1-НЦМ). В отделении проведено полное углубленное обследование по всем стандартам и клиническим рекомендациям. Проведены клинические (общий анализ крови и мочи, риноцитограмма), иммунологические (определение уровня иммуноглобулинов, антител к ряду инфекций), функциональные методы исследования (спирометрия), рентгенограмма, компьютерная томография легких. Аллергическое обследование проводилось методом кожных проб к стандартному набору пыльцевых аллергенов (раннецветущим – береза, ольха, лещина, позднелетним – тополь, сорным травам – тимopheевка, мятлик, костер, полынь, райграс, одуванчик, пырей), злаковым (рожь, овес, овсяница) и пищевым аллергенам. Выраженность кожных реакций оценивали (+, ++, --).

Результаты и обсуждение. Впервые, со слов пациента, 9.08.2019 во время сенокоса почувствовал удушье. Обратился в больницу по месту жительства. Назначено: эуфиллин 3,0 внутривенно струйно, цефтриаксон 1,0 внутримышечно. На прямой рентгенограмме органов грудной клетки от 10.08.2019 выявлены признаки пневмоторакса справа, подкожная двусторонняя эмфизема. Ребенок направлен на госпитализацию в общее хирургическое отделение Педиатрического центра РБ№1-НЦМ.

Из анамнеза жизни. Ребенок от 4-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды 4-е, на 36-й нед. Масса тела при рождении 2800 г, длина тела 49 см. На грудном вскармливании до 2 лет. На учете у фтизиатра не состоит. Контакта с инфекционными больными нет. Профилактические прививки получал согласно возрасту.

Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания, респираторно-вирусная инфекция, верхнечелюстной гайморит, ветряная оспа. Перенесенных ранее травм и операций не было. Со слов, не курит.

Аллергологический анамнез: у отца – бронхиальная астма, у матери – патология сердечно-сосудистой системы. У юноши аллергия на пыльцу растений, на запахи скошенной травы в виде отека век, удушья.

При осмотре ребенка дежурный врач указал на состояние средней степени тяжести. Рост 178 см, вес 65 кг, индекс массы тела 20,515. Контактен. Положение активное. Кожные покровы обычной окраски. Видимые слизистые розовые. Лимфатические узлы (шейные, подчелюстные, заты-

лочные, подмышечные) не увеличены. В зеве спокойно. Дыхание проводится по всем отделам, несколько ослаблено справа. Перкуссия легких: в нижних отделах правого легкого тимпанический звук. При бронхофонии правого легкого – ослабление звука. Частота дыхательных движений – 20 в 1 мин. Межреберные промежутки правого легкого сглажены. Границы абсолютной и относительной тупости сердца в норме. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 89 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное. Стул, диурез в норме.

Параклинически: общий анализ мочи от 12.08.2019: цвет соломенно-желтый, прозрачная, относительная плотность 1013, белок – отрицательно, лейкоциты – единичные, эритроциты не обнаружены. В общем анализе крови от 12.08.2019: эритроциты – $3,06 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 120 г/л, лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л, сегментоядерные гранулоциты – 55, палочкоядерные гранулоциты – 11, эозинофилы – 6, моноциты – 4, скорость оседания эритроцитов – 57 мм/ч.

При поступлении 12.08.2019 в хирургическое отделение РБ№1 НЦМ предварительный диагноз: J18.0 Пневмония неуточненная? Бронхиальная астма? Пневмоторакс справа. Двусторонняя подкожная эмфизема.

12.08.2019 пациенту сделана повторная рентгенография легких. Заключение рентгенограммы: Подкожная эмфизема справа. Рентгенологические признаки бронхита.

12.08.2019 юноша переведен в пульмонологическое отделение. После осмотра врача пульмонологического отделения пациенту назначено следующее обследование:

1. Иммуноглобулины А, М, G, E, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).
2. Иммуно-флуоресцентный анализ (ИФА) на инфекции (микоплазму, хламидии пневмонии и вирус простого герпеса).
3. Риноцитограмма.
4. Спирометрия с пробой на сальбутамол (СПГ).
5. Определение альфа 1 анти-трипсина.
6. Потовая проба.
7. Определение С-реактивного белка в крови.
8. Кал на лямблии.
9. Аллерготестирование.

Пациенту назначено лечение: Стол №4. Небулайзерная терапия: 20 капель беродуала+2 мл физиологиче-

ского раствора дышать 10 мин 2 раза в сут 10 дней; пульмикорт 500 мкг +2 мл физиологического раствора дышать 10 мин 2 раза в сут 10 дней. Азитромицин 500 мкг 1 раз в сут 5 дней. Лечебная физическая культура – комплекс упражнений, N5. Массаж грудной клетки, N5. Ультравысокочастотная терапия (УВЧ) на грудную клетку, N5. Коротковолновое ультрафиолетовое излучение носа и зева, N5.

15.08.2019 проведена компьютерная томография. Выявлено: Очаговые тени правого легкого. Пневмомедиастина. Подкожная эмфизема справа. Пневмоторакс.

20.08.2019 проведена спирометрия, признаков нарушения бронхиальной проходимости не выявлено, ЖЕЛ в пределах нормы, проба с сальбутамолом положительная.

Результаты исследования иммунитета:

- IgA 2,0 г/л, IgM 2,0 г/л, IgG 9,6 г/л, IgE 180 МЕ/мл. Заключение: повышен уровень иммуноглобулина E, что свидетельствует об аллергической реакции.

- Риноцитограмма от 12.08.2019: нейтрофилы 2-3 в п/зр., эозинофилы 5-6 в п/зр.

- Показатель альфа 1 анти-трипсина от 12.08.2019 составил 0,9 г/л, что соответствует норме.

Уровень натрия хлорида в результате проведения потовой пробы 12.08.2019 составил 10 ммоль/л, что является нормой.

Исследование кала на наличие лямблий от 12.08.2019 не выявило цист простейших. Исследование крови на наличие антител к ряду инфекций не выявило антител к *Mycoplasma pneumonia* IgG и *Mycoplasma pneumonia* IgM, *Chlamidia pneumonia* IgG и *Mycoplasma pneumonia* IgM, вирус простого герпеса 1 и 2 IgG не обнаружены.

Выявлена реакция на тимopheевку+++, костер++++, пырей++++, райграс+.

На основании проведенного исследования пациенту поставлен клинический диагноз: J45.0 Бронхиальная астма. Атопическая форма. Средней степени тяжести. Приступный период. J30.4 Аллергический ринит. Поллиноз. Осложнение: Вторичный пневмоторакс. Состояние после перенесенного пневмоторакса. Двусторонняя подкожная эмфизема. Сопутствующий диагноз: J18.9 Пневмония неуточненная. Внебольничная правосторонняя нижнедолевая, средней степени тяжести, с бронхообструктивным синдромом.

Через 10 дней пациент выписан

в удовлетворительном состоянии со следующими рекомендациями:

1. Диспансерный учет и наблюдение участкового педиатра. Ведение дневника пикфлоуметрии (утро, вечер) ежедневно.

2. Консультация пульмонолога через 3 мес., консультация аллерголога через 1 год.

3. Гипоаллергенный быт.

4. Базисная терапия: серетид 25/250 мкг 2 раза в сутки (8.00 и 20.00) в течение 3 мес., фликсоназе (назонекс, авамис) 1 раз в сутки 3 мес.

5. Медицинский отвод от профилактических прививок на 1 месяц.

Заключение. Лечение спонтанного пневмоторакса должно быть направлено на достижение следующих двух целей: удаление воздуха из плевральной полости и предотвращение рецидива пневмоторакса. Не каждому пациенту с первым эпизодом спонтанного пневмоторакса необходимо проводить эвакуацию воздуха из плевральной полости – это требуется лишь в случаях большого или вызывающего симптомы пневмоторакса. В литературе представлены разнообразные методики лечения пневмоторакса: выжидательная тактика; плевральные пункции (единичная и повторные); трансторакальное микродренирование; дренирование по Бюлау; дренирование с

активной аспирацией; дренирование с использованием плевродеза; видеоассистированная торакальная хирургия; торакотомия. Выбор тактики ведения пациента особенно важен в педиатрической практике. Нами описан случай спонтанного пневмоторакса на фоне тяжелейшего острого приступа бронхиальной астмы вследствие контакта со злаковыми травами ребенка во время сенокоса. По данным ряда авторов, в период приступа астмы из-за сильного давления на легкие происходит разрыв легочной ткани, вследствие которого в плевральную полость попадает воздух [2,3]. Современными алгоритмами в лечении спонтанного пневмоторакса являются: консервативный метод, торакоцентез, дренирование плевральной полости и хирургическое вмешательство [2]. При первичном спонтанном пневмотораксе прогноз благоприятный. Обычно удается достичь расправления легкого минимально инвазивными способами. У 20-50% симптомы спонтанного пневмоторакса рецидивируют. Пациенты, перенесшие спонтанный пневмоторакс, должны находиться под наблюдением торакального хирурга или пульмонолога [1-3].

Выводы. Таким образом, у больного проведены своевременная диагностика спонтанного пневмоторакса,

адекватное лечение развивающегося спонтанного пневмоторакса, плановое базисное и профилактическое лечение основного заболевания при вторичном спонтанном пневмотораксе. В данном случае адекватная терапия бронхиальной астмы у данного пациента позволила добиться купирования развившегося спонтанного пневмоторакса консервативными методами и достичь стабильного улучшения состояния здоровья пациента.

Литература

1. Особенности лечебной тактики у больных с ХОБЛ/ А.А. Пичуров, О.В. Оржешковский, Г.В. Николаев [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. - 2010. - Т. 169, № 6. - С 43-47.

Features of therapeutic tactics in patients with COPD/ A.A. Pichurov, O.V. Orzheshkovsky, G.V. Nikolaev [et al.] // Grekov Bulletin of surgery. - 2010. - №6. - V. 169. - P. 43-47.

2. Прищепо М.И. Синдром пневмоторакса / М.И. Прищепо, В.С. Мазурин, М.М. Ахметов. - М., 2012. - С 15-27.

Prishchepa M.I. Pneumothorax syndrome / M.I. Prishchepa, V. S. Mazurin, M.M. Akhmetov. - M., 2012. - P 15-27.

3. Чарышкин А.Л. Результаты лечения спонтанного пневмоторакса / А.Л. Чарышкин, Л.В. Глущенко // Современные проблемы науки и образования. -2014. - №3. - С. 14.

Charyshkin A.L. Results of treatment of spontaneous pneumothorax / A.L. Charyshkin, L.V. Glushchenko // Modern problems of science and education. -2014. - №3. - P. 14.

К 50-ЛЕТИЮ ИНСТИТУТА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В 2020 г. юбилей отмечает Институт клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ) – первый институт Академии медицинских наук СССР в Сибири, созданный в 1970 г.; с февраля 2018 г. – это Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ).

В 60-е гг. XX в. формирование крупных территориально-промышленных комплексов в Сибири и на востоке страны потребовало привлечения больших контингентов населения из других регионов и поставило множество медико-биологических проблем по изучению взаимодействия организма человека с большим комплексом новых производственных и экологических факторов. Снижение заболеваемости, эффективная профилактика, сохранение и развитие здоровья человека требовали создания подлинной «индустрии здоровья» на основе глубокого изучения физико-химических, молекулярно-биологических, системных закономерностей жизнедеятельности человека. Эти задачи медицине предстояло решать в условиях тенденции снижения рождаемости и увеличения количества хронических неинфекционных заболеваний.

Весной 1968 г. Сессия Верховного Совета СССР приняла решение о создании научного медицинского центра на востоке страны; в июне 1969 г. президиум АМН СССР организовал временную академическую группу под руководством члена-корреспондента АМН СССР В.П. Казначеева. Решением Президиума Совета Министров СССР и приказом министра здравоохранения № 545 от 10 августа 1970 г. в Новосибирске был организован Сибирский филиал Академии медицинских наук СССР и Институт клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ). Первым председателем Сибирского филиала и директором ИКЭМа стал инициатор организации филиала в Сибири, в то время ректор Новосибирского медицинского института, член-корр. АМН СССР Влаиль Петрович Казначеев.

Направлениями научной деятельности Сибирского филиала АМН СССР стали:

- комплексное изучение социально-гигиенических и медико-биологических проблем, актуальных для районов Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, с учетом развивающейся производственной базы;
- изучение физиологических, биологических иммунологических изменений в организме в процессе адаптации;
- разработка системы профилактики и лечения острых и хронических заболеваний различных систем организма, возникающих в процессе акклиматизации;
- разработка социально-гигиенических, общегигиенических принципов оптимизации условий труда, быта и профилактики профессиональных заболеваний в районах Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока с учетом перспектив развития новых отраслей производства в народном хозяйстве.

При организации Сибирского филиала АМН СССР были сформулированы основополагающие принципы его работы, включающие интеграцию учреждений и специалистов, воспитание талантливой научной молодежи, постоянное повышение научной квалификации; проведение комплексных исследований здоровья населения Сибири. Особое внимание уделялось постоянному развитию и реформированию структуры института в зависимости от актуальности решаемых проблем, а также осуществлению принципа – от изучения фундаментальных основ жизнедеятельности человека через прикладные разработки к внедрению в здравоохранение новых методов и технологий диагностики, лечения и профилактики, новых лекарственных препаратов и медицинских приборов.

С начала организации Сибирского филиала АМН СССР успешно решалась задача координации медико-биологических исследований, проводимых НИИ различных ведомств, и их комплексирования. Это достигалось через разработку и выполнение комплексных научных программ, совместных научных исследований, работу Межведомственного научного совета, организацию и проведение совместных сессий и научных форумов.

В ИКЭМе были начаты исследования феномена адаптации и резервов

здоровья, а также путей предупреждения и лечения хронических процессов, характерных для Сибири и Дальнего Востока, на основе выявления фундаментальных эволюционно-психобиологических и физиологических закономерностей. В разные годы в ИКЭМе выполнялись работы в рамках различных целевых научно-практических программ.

Междисциплинарный институт ИКЭМ изначально был организован так, чтобы создавать внутри себя коллективы, в перспективе готовые выделяться в самостоятельные научно-исследовательские учреждения. В 1981 г. на базе отдела иммунологии ИКЭМ создается Институт клинической иммунологии СО РАМН (директор – академик РАМН В.П. Лозовой), а в 1988г. – Институт биохимии СО АМН СССР (директор – член-корр. РАМН Л.Е. Панин). В 1992 г., в соответствии с Постановлением президиума РАМН ИКЭМ был реорганизован в НИИ общей патологии и экологии человека СО РАМН (директор – академик РАМН В.П. Казначеев) с выделением трех самостоятельных НИИ, входящих в состав СО РАМН: НИИ региональной патологии и патологической морфологии (директор – профессор Л.М. Непомнящих), НИИ молекулярной патологии и экологической биохимии (директор – член-корр. РАМН В.В. Ляхович) и НИИ медицинской и биологической кибернетики (директор – член-корр. РАМН М.Б. Штарк). В 1998 г. НИИ молекулярной патологии и экологической биохимии и НИИ медицинской и биологической кибернетики объединились в НИИ молекулярной биологии и биофизики (директор – академик РАМН В.В. Ляхович). В 1998 г. при реорганизации НИУ СО РАМН на базе НИИ общей патологии и экологии человека СО РАМН был создан Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, переименованный в 2014 г. в Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, который, в свою очередь, стал правопреемником ИКЭМа.

В феврале 2018 г. было создано ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» на базе Научно-исследовательского института

экспериментальной и клинической медицины путем присоединения к нему Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики, Научно-исследовательского института биохимии и Института молекулярной патологии и патоморфологии. За прошедшие 50 лет деятельности ИКЭМ (ныне ФИЦ ФТМ) его возглавляли академик РАМН, д.м.н., профессор В.П. Казначеев; член-корр. РАМН, д.м.н., профессор В.Н. Денисов; заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор В.А. Шкурупий; д.б.н., профессор А.М. Шестопапов; с

февраля 2019 г. по настоящее время ФИЦ ФТМ возглавляет академик РАН, д.м.н., профессор М.И. Воевода.

За время деятельности ИКЭМ (ныне ФИЦ ФТМ) его сотрудниками опубликовано более 8 тыс. научных работ, в том числе более 200 монографий; сделано более 5 тыс. докладов на конгрессах, симпозиумах, конференциях общероссийского и мирового уровня, подготовлено более 500 докторов и кандидатов наук, 13 человек, работавших в разные годы в институте, стали членами-корреспондентами и академиками РАМН и РАН; получено более 150 патентов;

разработано и внедрено более 250 методических рекомендаций, информационных писем, новых медицинских технологий диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Коллеги и друзья поздравляют коллектив ФИЦ ФТМ и ветеранов ИКЭМ с юбилеем, желают здоровья и процветания, успешной и плодотворной работы, выполнения всех планов, новых достижений и сохранения богатейших традиций сибирской медицинской науки!

В.А. Вавилин – член-корр. РАН,
д.м.н., профессор, руководитель структурного подразделения НИИМББ

Ю.А. Николаев – д.м.н.,
руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний
НИИЭКМ ФИЦ ФТМ,

В.Г. Селятицкая – д.б.н., профессор,
руководитель структурного подразделения НИИЭКМ,
зам. директора ФИЦ ФТМ по научно-организационной работе