

ISSN 1813-1905 (print)

ISSN 2312-1017 (online)



3(79) `2022

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

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

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

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

Компьютерная верстка
Санниковой М.И

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

*Подписной индекс: 78781
Цена свободная*

Журнал включен:

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

в Российский индекс научного цитирования

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

в международную базу цитирования «Web of Science»

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Оригинальные исследования

- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Папичев Е.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е.
Сезонные колебания уровня витамина D у пациентов с остеопорозом
- Кит О.И., Коваленко Н.В., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В., Рыжков С.В., Демидова А.А.
Дифференциальная информативность сывороточных онкомаркеров для выявления редких форм рака тела матки
- Аль-Нсоур Р.Д., Петрусенко Н.А., Алексеенко В.В., Максимов А.Ю., Статешный О.Н.
Вариация числа копий ДНК (14 онкоассоциированных генов) при немелкоклеточном раке легкого
- Никанорова А.А., Барашков Н.А., Пшеничкова В.Г., Готовцев Н.Н., Романов Г.П., Соловьев А.В., Кузьмина С.С., Сазонов Н.Н., Федорова С.А.
Влияние ожирения на половой диморфизм уровней ирисина
- Яшнов А.А., Лобанов С.Л., Коновалова О.Г., Ханина Ю.С., Бурцева М.А., Николаев А.Н.
Роль гуморального иммунитета в комплексной диагностике деструктивных форм острого холецистита
- Николаев В.М., Краснова Н.М., Румянцев Е.К., Прокопьев Е.С., Кравченко А.Ф., Софронова С.И., Сычев Д.А.
Связь делеционных полиморфизмов *GSTT1* и *GSTM1* с повышением активности печеночных трансаминаз в крови пациентов, получающих противотуберкулезную лекарственную терапию

Методы диагностики и лечения

- Захарова Е.К., Луцкан И.П., Поскачина Т.Р.
Новые возможности в лечении неоваскулярной ВМД. Реальная клиническая практика
- Добродеев А.Ю., Азовский Д.И., Костромицкий Д.Н., Безгодова Н.В., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Августинович А.В.
Хирургическое лечение первичной беспигментной меланомы толстой кишки: клинический случай
- Гармаева Д.К., Попов И.О., Шивкин Д.В.
Определение паттернов развития перегородки носа у детей коренного населения от 0 до 4 лет в РС(Я)

Здоровый образ жизни. Профилактика

- Башарин К.Г., Жегусов Ю.И., Колесникова Е.К.
Роль профилактических мероприятий в снижении потребления табака и алкоголя среди обучающейся молодежи в РС(Я)

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

- Давыдова Т.К., Романова А.Н., Саввина Н.В., Шнайдер Н.А.
Усовершенствование модели оказания специализированной медицинской помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями в РС(Я) на примере ФГБНУ ЯНЦ КМП
- Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Чулаков К.В., Иванова А.А.
Особенности и результаты деятельности специализированного отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для больных с COVID-19 в РС(Я)

Original research

- 5 Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Papichev E.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E.
Seasonal vitamin D variations in osteoporosis patients
- 8 Kit O.I., Kovalenko N.V., Maksimov A.Yu., Verenikina E.V., Ryzhkov S.V., Demidova A.A.
Differential informativeness of serum oncomarkers for detection of rare forms of uterine cancer
- 11 Al-Nsour R.D., Petrusenko N.A., Olekseenko V.V., Maksimov A.Y., Stateshny O.N.
DNA copy number variations (14 cancer-associated genes) in non-small cell lung cancer
- 16 Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N., Romanov G.P., Solovyev A.V., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A.
The effect of obesity on sexual dimorphism of irisin levels
- 21 Yashnov A.A., Lobanov S.L., Konovalova O.G., Khanina Yu.S., Burtseva M.A., Nikolaev A.N.
The role of humoral immunity in predicting the development of acute destructive cholecystitis
- 25 Nikolaev V.M., Krasnova N.M., Rumyantsev E.K., Prokopyev E.S., Kravchenko A.F., Sofronova S.I., Sychev D.A.
Association of deletion polymorphisms *GSTT1* and *GSTM1* with increased activity of hepatic transaminases in the blood of patients receiving anti-tuberculosis drug therapy

Diagnostic and Treatment Methods

- 30 Zakharova E.K., Lutskan I.P., Poskachina T.R.
New possibilities for the treatment of neovascular AMD. The real clinical practice
- Dobrodeev A.Yu., Azovsky D.I., Kostromitsky D.N., Bezgodova N.V., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Avgustinovich A.V.
34 Surgical treatment of primary non-pigmented colon melanoma: a case report
- 36 Garmaeva D.K., Popov I.O., Shivkin D.V.
Determination of nasal septum development patterns in indigenous children aged 0 to 4 years in the Republic of Sakha (Yakutia)

Healthy Lifestyle. Prevention

- 39 Basharin K.G., Zhegusov Yu.I., Kolesnikova E.K.
The role of preventive measures in reducing the consumption of tobacco and alcohol among youth students in the Republic of Sakha (Yakutia)

Organization of Healthcare, Medical Science and Education

- 42 Davydova T.K., Romanova A.N., Savvina N.V., Schneider N.A.
Implementation stages of the complex program of the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems on improving the model of specialized medical care for patients with neurodegenerative diseases in the Republic of Sakha (Yakutia)
- 46 Chulakova N.A., Potapov A.F., Chulakov K.V., Ivanova A.A.
Characteristics and results of the specialized department of anesthesiology and intensive care for patients with COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia)



Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Шаяхметов С.Ф., Алексеенко А.Н., Меринов А.В., Журба О.М.
Исследование индикатора воздействия ПАУ
1-гидроксипирена в моче у работников алюминиевого завода
в Восточной Сибири
Афанасьева Л.Н., Филиппов Э.В., Филиппова Г.В.,
Никифоров П.В., Николаева Т.И.
Выявление вируса папилломы человека высокого
канцерогенного риска у женщин в рамках I этапа программы
«Онкопоиск» в Якутии

Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

50 Shayakhmetov S.F., Alexeenko A.N., Merinov A.V., Zhurba O.M.
Study of 1-hydroxypyrene PAH exposure in urine
of workers of the aluminum smelter
in Eastern Siberia
53 Afanasieva L.N., Filippov E.V., Filippova G.V.,
Nikiforov P.V., Nikolaeva T.I.
Detection of human papillomavirus of high carcinogenic risk
in women within the 1st stage of the oncosearch program
in Yakutia

Актуальная тема

Topical Issue

Аврусин И.С., Белозеров К.Е., Ефремова О.С., Брегель Л.В.,
Дондурей Е.А., Вильниц А.А., Новгородова К.О., Бурцева Т.Е.,
Дмитриева Т.Г., Корнишина Т.Л., Масалова В.В.,
Калашникова О.В., Аврусин С.Л., Колобова О.Л.,
Солодкова И.В., Часнык В.Г., Костик М.М.
Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у детей
с мультисистемным воспалительным синдромом,
ассоциированным с COVID-19
Софронова С.И., Романова А.Н., Николаев В.М., Олесова Л.Д.
Кардиометаболические нарушения в постковидном периоде
у жителей г. Якутска
Григорьева А.А., Охлопкова Е.Д., Олесова Л.Д.,
Ефремова С.Д.
Оценка уровня мелатонина после COVID-19
у жителей г. Якутска

57 Avrusin I.S., Belozеров K.E., Efremova O.S., Bregel L.V.,
Dondurey E.A., Vilnits A.A., Novgorodova K.O., Burtseva T.E.,
Dmitrieva T.G., Kornishina T.L., Masalova V.V.,
Kalashnikova O.V., Avrusin S.L., Kolobova O.L.,
Solodkova I.V., Chasnyk V.G., Kostik M.M.
Features of gastrointestinal disorders in children
with multisystem inflammatory syndrome
associated with COVID-19
61 Sofronova S.I., Romanova A.N., Nikolaev V.M., Olesova L.D.
Postcovid cardio-metabolic disorders
in residents of Yakutsk
65 Grigorieva A.A., Okhlopko E.D., Olesova L.D.,
Efremova S.D.
Evaluation of melatonin levels after COVID-19
in Yakutsk residents

Арктическая медицина

Arctic Medicine

Пашинская К.О., Самодова А.В., Добродеева Л.К.
Взаимосвязь содержания транспортных белков сыворотки
крови иммуноглобулинов класса М, G, A и E
с уровнем иммунной реакции у жителей Арктической зоны РФ
Борисова Т.В., Соловьев А.В., Чердонова А.М., Романов Г.П.,
Терютин Ф.М., Пшенникова В.Г., Готовцев Н.Н.,
Барашков Н.А., Алексеев А.Н., Федорова С.А.
Анализ линий Y-хромосомы русских старожил
арктического побережья Якутии из села Русское Устье

69 Pashinskaya K.O., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.
Correlation of blood serum transport protein content of immunoglobulins
of m, g, a and e class with the level of immune response in inhabitants
of the Arctic zone of the Russian Federation
74 Borisova T.V., Solovyov A.V., Cherdonova A.M., Romanov G.P.,
Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N.,
Barashkov N.A., Alekseev A.N., Fedorova S.A.
Analysis of Y-chromosome lines of Russian old-residents
in the village Russkoye Ustye

Научные обзоры и лекции

Scientific Reviews and Lectures

Романова Е.Л., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В.
Иммунные и метаболические взаимосвязи псориаза
с коморбидными состояниями
Таппахов А.А., Попова Т.Е.
Субъективные и легкие когнитивные нарушения
Ефремова А.В.
Роль бурой жировой ткани в метаболизме животных
и человека. Новые подходы к изучению
Каспаров Э.В., Прахин Е.И., Новицкая В.П., Борисов А.Г.,
Лебедева У.М., Степанов К.М.
Роль витаминов, витаминсодержащих продуктов и других
нутриентов в снижении острых инфекционных заболеваний
у населения Севера

77 Romanova E.L., Shabaldin A.V., Shabaldina E.V.
Immune and metabolic interrelationships of psoriasis
with comorbid states (literature review)
81 Tappakhov A.A., Popova T.E.
Subjective cognitive and subtle cognitive impairments
85 Efremova A.V.
The role of brown adipose tissue in animal
and human metabolism. New approaches to the study
90 Kasparov E.V., [Prakhin E.I.], Novitskaya V.P., Borisov A.G.,
Lebedeva U.M., Stepanov K.M.
The role of vitamins and vitamin-containing products
in reducing acute infectious diseases of the population
of the North



Точка зрения**Point of View**

- Осинская А.А., Гурьева А.Б. 96 Osinskaya A.A., Gurieva A.B.
Актуальные вопросы типизации этнической принадлежности
в анатомо-антропологических исследованиях
Лыткина А.А., Гармаева Д.К., Аржакова Л.И., Винокурова С.П., 101 Lytkina A.A., Garmaeva D.K., Arzhakova L.I., Vinokurova S.P.,
Макарова В.А., Кардашевская М.В. Makarova V.A., Kardashevskaya M.V.
Особенности ультразвуковой анатомии щитовидной железы
у лиц юношеского возраста, проживающих в РС(Я) 103 Kononova S.K.
Кононова С.К.
Внедрение генетических технологий в практическое
здравоохранение Якутии на примере спинocerebellar
атаксии I типа в контексте трансляционной медицины 108 Stepanova G.K.
Степанова Г.К.
Особенности внешнего дыхания у юношей коренного этноса
Якутии с различным типом телосложения 112 Arzhakova L.I., Garmaeva D.K., Lytkina A.A., Vinokurova S.P.,
Аржакова Л.И., Гармаева Д.К., Лыткина А.А., Винокурова С.П., Makarova V.A., Ptitsyna E.P.
Макарова В.А., Птицына Е.П.
Сравнительный анализ соматометрических
и орхидометрических показателей юношей, проживающих
в РС (Я), занимающихся 124 Ivanova O.N., Evseeva S.A., Nikiforova M.E.,
и не занимающихся спортом Ivanova I.S., Burtseva T.E.

Случай из практики**Clinical Case**

- Аргунова Е.Ф., Николаева С.А., Харабаева Е.М., 115 Argunova E.F., Nikolaeva S.A., Kharabaeva E.M.,
Кондратьева С.А., Егорова В.Б., Иванова О.Н., Kondratieva S.A., Egorova V.B., Ivanova O.N.,
Мунхалов А.А., Аргунова Т.А. Munhalov A.A., Argunova T.A.
Случаи аденокортикального рака
у детей в РС (Я) 118 Goma T.V., Kokorina E.I.
Гома Т. В., Кокорина Е.И.
Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии,
диагностированной в подостром периоде 121 Markova S.V., Dmitrieva T.G.,
Маркова С.В., Дмитриева Т.Г., Novopriezjaya D.A., Munkhalov A.A.
Новоприезжая Д.А., Мунхалов А.А.
Клинический случай: постковидный мультисистемный
синдром у ребенка 7 месяцев 124 Ivanova O.N., Evseeva S.A., Nikiforova M.E.,
Иванова О.Н., Евсеева С.А., Никифорова М.Е., Ivanova I.S., Burtseva T.E.
Иванова И.С., Бурцева Т.Е.
Клинический случай диффузного токсического зоба
у ребенка 12 лет



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.Р. Ахвердян, Б.В. Заводовский, Е.В. Папичев,
Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова

СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.01

УДК 616.72

Изучались сезонные колебания 25(OH) vit D у пациентов с остеопорозом. В обследованной нами группе больных были выявлены существенные сезонные колебания 25(OH) vit D, с помощью статистических методов анализа доказано влияние сезонного фактора на уровень 25(OH) vit D. Также в исследовании приведены данные о проценте гиповитаминоза витамина D в разные месяцы у жителей Волгоградской области. Это позволяет скорректировать медикаментозную терапию в течение года.

Ключевые слова: витамин D, остеопороз, холекальциферол, дефицит витамина D.

The aim of the study was to study seasonal fluctuations in 25(OH) vit D in patients with osteoporosis. We have identified significant seasonal fluctuations in 25(OH) vit D, in the group of patients examined, the influence of the seasonal factor on the level of 25(OH) vit D using statistical methods of analysis was proved. The study presents data on the percentage of vitamin D hypovitaminosis in different months among residents in the Volgograd region. This allows to adjust drug therapy throughout the year.

Keywords: vitamin D, osteoporosis, cholecalciferol, vitamin D.

Введение. В настоящее время в научной медицинской литературе существует множество публикаций о возможной роли нарушений обмена витамина D при различных патологиях человека [1-3, 5, 9]. Витамин D3 (холекальциферол) является ключевым участником метаболизма костной ткани у человека [7]. Принято считать, что необходимое количество витамина синтезируется клетками кожи под действием УФ лучей. В дальнейшем холекальциферол гидроксилируется в печени с последующим образованием 25(OH)D3 - кальцидиола, который является депонируемой и транспортной формой витамина. Тенденция исследования только одного метаболита, 25(OH) vit D, вызвана тем, что он ассоциирован с показателями, отражающими состояние костной ткани. Анализ ассоциаций показателей метаболитов витамина D в сыворотке крови с минеральной плотностью кости (МПК) показал, что только 25(OH) vit D был ассоциирован с более высокой МПК [6].

Во многих странах мира у населения во всех возрастных группах рас-

пространён недостаток витамина D, определяющийся уровнем 25(OH)vitD менее 75 нмоль/л, порой достигая показателей ниже 50 нмоль/л [7]. В России также существует эта проблема, что подтверждается различными исследованиями по стране.

Остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, что может привести к повышению хрупкости костей и как следствие - переломам при незначительных травмах [4]. Во всём мире имеется тенденция к повышению частоты переломов, связанных с остеопорозом, особенно это актуально для лиц старшего возраста [4, 8, 10].

Учитывая важную протективную роль витамина D, актуально изучение сезонных колебаний уровня витамина D в сыворотке крови с целью оптимизации схем профилактики дефицита данного фактора.

Цель исследования: изучить сезонное колебание 25(OH) vit D у пациентов с остеопорозом.

Материал и методы исследования. При выполнении данного исследования под нашим наблюдением находились 396 пациентов с диагнозом ОП/остеопения в возрасте от 24 до 93 лет (средний возраст 59 [47-65] лет), из которых 376 (94,95%) женщин и 20 (5,05%) мужчин. Все пациенты проживали на территории Волгоградской области. Исследование продолжалось с января по декабрь 2017 г. включительно. Больные проходили обследование в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и эксперимен-

тальной ревматологии имени А.Б. Зборовского».

Диагноз ОП ставился на основании клинических рекомендаций «Остеопороз-2021», утвержденных Минздравом РФ. Переломы в анамнезе были у 245 пациентов, не было - у 151 чел. Всем пациентам была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия на аппарате Lunar DPX. Уровень витамина 25(OH)D3 определялся с помощью коммерческого набора реагентов для иммуноферментного анализа 25-OH Vitamin D ELISA.

Для статистической обработки данных использовались программные пакеты "STATISTICA 10.0 для Windows". С помощью среднего квадратичного отклонения(σ) определяли на сколько в среднем отклонялись значения 25(OH) vit D в каждом месяце от среднего показателя. Достоверность различий между группами сравнивались методами вариационной статистики (ANOVA). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Нами было выявлено, что в течение года у большинства пациентов с ОП имеются значительные сезонные изменения показателя 25(OH) vit D. Максимальные средние значения уровня 25(OH) vit D наблюдались у жителей Волгоградской области, страдающих ОП, в июне (90,38 нмоль/л), а минимальное значение зафиксировано в январе и декабре (соответственно 50,85 и 55,83 нмоль/л) (табл. 1).

Достоверность различий в уровне 25(OH) vit D в зависимости от месяца, в котором были обследованы пациенты, представлена в табл. 2.

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского»: **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru, **ЗАВODOВСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора, зав. лаб., <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

Таблица 1

Колебания 25(OH) vit D у пациентов в зависимости от месяца

Месяц	Количество наблюдений	Среднее значение 25(OH) vit D (μ)	Среднее квадратичное отклонение 25(OH) vit D (σ)
Январь	10	50,85	10,56
Февраль	16	65,55	32,25
Март	54	57,02	27,67
Апрель	36	53,51	37,18
Май	49	57,71	34,18
Июнь	43	90,38	56,65
Июль	48	69,71	30,93
Август	52	73,89	37,97
Сентябрь	27	70,53	24,97
Октябрь	19	65,94	18,95
Ноябрь	34	67,59	34,18
Декабрь	8	55,83	16,3
Всего	396	66,58	36,44

По данным табл. 2 видно, что имелись достоверные различия в концентрации 25(OH) vit D между пациентами, наблюдавшимися в июне, и пациентами, проходившими обследование в остальные месяцы ($p < 0,001$), а также между больными, обследуемыми в ав-

густе, и больными, наблюдавшимися в весенние месяцы ($p < 0,05$). Аналогичная достоверность наблюдалась между июлем и апрелем ($p = 0,037$).

С целью выявить количество больных, нуждающихся в медикаментозной профилактике гиповитаминоза D, мы

рассчитали количество больных, имеющих дефицит витамина D.

Несмотря на то, что в январе и декабре наблюдаются самые низкие средние значения 25(OH) vit D, в эти месяцы не было пациентов с дефицитом данного показателя (табл.3).

По данным табл. 3 видно, что наибольший процент больных с дефицитом витамина D наблюдался в апреле и достигал 16,67%. В период с июня по сентябрь частота гиповитаминоза была значительно ниже и составила 1,92–3,7%.

Мы также изучили взаимосвязь 25(OH) vit D с полом и возрастом пациентов. Нами было выявлено, что с увеличением возраста пациентов наблюдается постепенное снижение уровня 25(OH) vit D крови ($r = -0,099$, $p = 0,049$) (рисунок).

Мы не выявили достоверных различий между полом пациентов и значением витамина D (уровень 25(OH) vit D у мужчин $62,1 \pm \sigma$, у женщин $66,8 \pm \sigma$).

Нами также была изучена взаимосвязь между уровнем 25(OH) vit D и наличием переломов костей (табл. 4).

Данные табл. 4 демонстрируют отсутствие достоверных различий в

Таблица 2

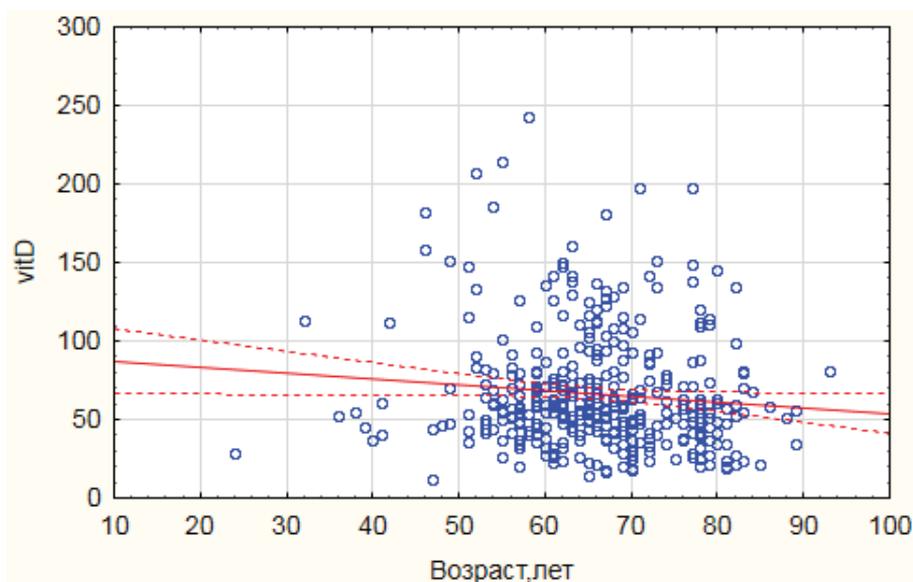
Достоверность различий уровня 25(OH) vit D у пациентов в зависимости от месяца обследования

Месяц	январь	февраль	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь	ноябрь	декабрь
Январь (n=10)		0,302	0,611	0,833	0,575	0,001	0,124	0,059	0,132	0,274	0,187	0,766
Февраль (n=16)	0,302		0,396	0,256	0,440	0,016	0,682	0,409	0,654	0,974	0,848	0,525
Март (n=54)	0,611	0,396		0,643	0,921	<0,001	0,070	0,014	0,105	0,344	0,171	0,928
Апрель (n=36)	0,833	0,256	0,643		0,587	<0,001	0,037	0,008	0,058	0,214	0,095	0,866
Май (n=49)	0,575	0,440	0,921	0,587		<0,001	0,094	0,021	0,130	0,388	0,210	0,889
Июнь (n=43)	0,001	0,016	<0,001	<0,001	<0,001		0,005	0,023	0,022	0,012	0,005	0,011
Июль (n=48)	0,124	0,682	0,070	0,037	0,094	0,005		0,555	0,923	0,693	0,788	0,303
Август (n=52)	0,059	0,409	0,014	0,008	0,021	0,023	0,555		0,688	0,401	0,419	0,178
Сентябрь (n=27)	0,132	0,654	0,105	0,058	0,130	0,022	0,923	0,688		0,664	0,746	0,301
Октябрь (n=19)	0,274	0,974	0,344	0,214	0,388	0,012	0,693	0,401	0,664		0,869	0,497
Ноябрь (n=34)	0,187	0,848	0,171	0,095	0,210	0,005	0,788	0,419	0,746	0,869		0,396
Декабрь (n=8)	0,766	0,525	0,928	0,866	0,889	0,011	0,303	0,178	0,301	0,497	0,396	

Таблица 3

**Количество больных, имеющих дефицит витамина D
в зависимости от месяца наблюдения**

Месяц	Пациенты с ОП, абс.число	Пациенты с дефицитом витамина D, абс.число	Пациенты с дефицитом витамина D, %
Январь	10	0	0,00
Февраль	16	2	12,50
Март	54	3	5,56
Апрель	36	6	16,67
Май	49	6	12,24
Июнь	43	1	2,33
Июль	48	1	2,08
Август	52	1	1,92
Сентябрь	27	1	3,70
Октябрь	19	1	5,26
Ноябрь	34	1	2,94
Декабрь	8	0	0,00
Всего	396	23	



Корреляционная взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнем 25(OH) vit D

Таблица 4

**Достоверность различий между пациентами с переломами в анамнезе
и уровнем витамина D**

У пациентов в анамнезе	n	25(OH) vit D (нмоль/л)		Достоверность
		М	σ	
Были переломы	245	67,85	39,39	F=0,043 p= 0,834
Без переломов	151	65,80	34,55	

уровне 25(OH) vit D в зависимости от наличия переломов костей. Такие результаты, возможно, объясняются тем, что многие пациенты получали медикаментозное лечение, включающее препараты кальция и витамина D.

Выводы. Согласно литературным данным, в настоящее время недостаток и в основном дефицит 25(OH) vit D представляет собой пандемию, которая затрагивает фактически все возрастные группы. Нами были выявлены существенные сезонные колебания 25(OH) vit D в обследованной группе больных ОП, проживающих в Волгоградской области. С помощью статистических методов анализа доказано влияние сезонного фактора на уровень 25(OH) vit D. Несмотря на южное географическое положение и высокий уровень инсоляции здесь в летние месяцы, по полученным данным мы можем сделать вывод о недостатке витамина D у пациентов с ОП.

Отметим, что не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями уровней витамина D в летние месяцы, сопровождаемые высокой солнечной активностью (июль-август), и средними значениями в осенние месяцы (сентябрь-ноябрь). Возможно, данный феномен объясняется малым временем пребывания на открытом воздухе в жаркие летние дни, что не способствует достаточной выработке эндогенного 25(OH)D3.

На наш взгляд, при выборе того, насколько должна быть агрессивна и превентивна тактика терапии у пациентов с ОП с целью компенсации возможного дефицита витамина D, необходимо принимать во внимание несколько фактов. Во-первых, практические врачи не во всех случаях имеют возможность исследовать уровень холекальциферола, а тем более отследить его в динамике (например, из-за финансовых причин). Во-вторых, пациенты с ОП – это, в основной массе, пожилые пациенты, а значит, имеющие высокую коморбидность. Учитывая огромную роль дефицита витамина D в развитии и прогрессировании целого ряда кардиологических, ревматологических, бронхолегочных и прочих заболеваний, на наш взгляд, пациенты с ОП нуждаются в более ранней превентивной терапии. Без лабораторного подтверждения нормального содержания витамина D, опираясь лишь на факт наличия достаточной инсоляции (летние месяцы), недопустимо делать выводы о достаточном уровне витамина D у пациентов с ОП.

На основании полученных данных для населения Волгоградской области рекомендуется проводить профилактику дефицита витамина D. Профилактику следует проводить с сентября по май, в соответствии с международными рекомендациями. Особенно данные рекомендации актуальны для лиц старшей возрастной группы.

Литература

1. Дорофейков В.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины / Дорофейков В.В., Зазерская И.В., Хазова Е.Л. - СПб.: Экто Вектор, 2017. – 151 с.
Dorofeykov V.V. Vitamin D and women's reproductive health / Dorofeykov V.V., Zazerskaya I.V., Khazova E.L. - Saint Petersburg: Jeko-Vektor; 2017.- 151 p.
2. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимой патологии / Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. [и др.] // Практическая медицина. - 2017;5(106):4-10.
Vitamin D metabolites: a role in the diagnosis and therapy of vitamin D-dependent pathology / Gromova O.A., Torshin I.Y., Tomilova I.K. [et al.] // Practical Medicine. -2017;5(106):4-10.
3. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России. - М.: ПедиатрЪ, 2018. - 96 с.
National program "Vitamin D Deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction" / Union of pediatricians of Russia. - Moscow: "Pediatri" Publ., 2018. - 96 p.
4. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российской модель FRAX / О.М. Лесняк, О.Б. Ершова, К.Ю. Белова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. - 2014. -3. - С.3-8.
Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the russian model of FRAX / O.M. Lesnyak, O.B. Yershova, K.Y. Belova [et al.] // Osteoporosis and osteopathy.- 2014. -3. - P.3-8.
5. Bae S.C., Lee Y.H. / Association between Vitamin D level and/or deficiency, and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). -2018;64(1):7-13. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.1.2.
6. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis / F. Cosman, S. de Beur, M. LeBoff [et al.] // Osteoporos Int.- 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
7. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R. [et al.] // Osteoporos Int. -2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
8. Pavic R., Hnatesen D., Margetic P. / Epidemiology of Adult Fractures in Eastern Croatia by Cause of Injury, Fracture Location and Type of Treatment // Acta Clin Croat. -2017;56(3):494-504.
9. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis / L. An, M.H. Sun, F. Chen [et al.] // Drug Des Devel Ther. -2017;11:3119-25. DOI: 10.2147/DDDT.S144860.
10. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.-L. // Current Medical Research & Opinion. - 2013;29(4):1-9.

О.И. Кит, Н.В. Коваленко, А.Ю. Максимов, Е.В. Вереникина, С.В. Рыжков, А.А. Демидова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ СЫВОРОТОЧНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕДКИХ ФОРМ РАКА ТЕЛА МАТКИ

DOI 10.25789/UMJ.2022.79.02

УДК 618.14-006.6

В статье с целью дооперационной дифференциальной диагностики эндометриального и неэндометриального рака тела матки проведен сравнительный анализ концентрации онкомаркеров СА-125, HE4 и DJ-1 в сыворотке крови до начала противоопухолевого лечения. Обследованы больные эндометриальным раком тела матки и пациентки с серозным и со светлоклеточным раком тела матки II-IV стадий. Выявлено статистически значимое повышение уровня белковой дегликазы DJ-1 у больных с неэндометриальной карциномой, что позволяет определить контингент больных с высоким злокачественным потенциалом опухоли до лечения.

Ключевые слова: рак тела матки, эндометриальная карцинома, серозный рак тела матки, светлоклеточный рак тела матки, онкомаркеры.

In the article, for the purpose of preoperative differential diagnosis of endometrial and non-endometrial cancer of the uterine body, a comparative analysis of the concentration of oncomarkers CA-125, HE4 and DJ-1 in blood serum before the start of antitumor treatment was carried out. 249 patients with endometrial cancer of the uterine body and 33 patients with serous and clear cell cancer of the uterine body of II-IV stages were examined. A statistically significant increase in the level of protein deglycase DJ-1 was found in patients with non-endometrial carcinoma, which makes it possible to determine the contingent of patients with a high malignant potential of the tumor before treatment.

Keywords: uterine body cancer, endometrial carcinoma, serous uterine body cancer, clear cell uterine body cancer, tumor markers.

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ: **КИТ Олег Иванович** – д.м.н., чл.-корр. РАН, проф., ген. директор, onko-sekretar@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора, <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, **ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна** – к.м.н., зав. отделением, <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, **ДЕМИДОВА Александра Александровна** – к.м.н., доцент, докторант, alald@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3545-9359>; **КОВАЛЕНКО Надежда Витальевна** – к.м.н., гл. врач ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», <https://orcid.org/0000-0001-6375-9039>; **РЫЖКОВ Сергей Владимирович** – к.м.н., гл. врач МБУЗ «Городская больница №8 г. Ростов-на-Дону».

Введение. В практике онкологов определение сывороточных уровней онкомаркеров СА-125 (Cancer Antigen-125) и HE4 используют при скрининге и прогнозе рака тела матки (РТМ). Повышенный уровень СА-125 перед операцией сопровождается плохим прогнозом для больных с эндометриальной карциномой, что требует

более высокой кратности послеоперационного обследования пациенток [6]. Маркер HE4 (Human epididymis protein 4) отличается высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении ранних форм рака эндометрия, отмечена корреляция его уровня с летальностью пациентов при низкодифференцированном РТМ [5]. В послед-

ние годы появилась обнадеживающая информация о перспективности белковой дегликазы DJ-1, также известной под названием PARK7 (Parkinson's disease-associated protein 7) для диагностики рака тела матки. DJ-1 представляет собой многофункциональный белок, активирующий пролиферативные клеточные процессы и играющий важную роль в патогенезе и прогрессировании онкологических заболеваний путем модуляции опухолевого супрессора PTEN. Сопряжение уровня DJ-1 в крови с течением заболевания авторы связывают с повышением экспрессии генов, кодирующих данный белок, в клетках низкодифференцированного рака тела матки и при неэндометриальных карциномах [3,7].

Как известно, II тип рака тела матки отличается плохим прогнозом ввиду высокой степени злокачественности [1]. Информацию о степени дифференцировки и о гистологическом типе РЭ в основном получают при морфологическом исследовании биоптатов эндометрия перед операцией. Однако результаты гистологического исследования предоперационных биоптатов эндометрия и хирургических образцов рака тела матки у пациентов при высоком риске (G3 либо неэндометриальных форм рака тела матки) не совпадают в трети случаев [4,8]. Такое несовпадение может повлечь за собой неправильную хирургическую тактику. В связи с этим врачи-онкологи нуждаются в лабораторной предоперационной поддержке при оценке риска прогрессирования рака тела матки посредством определения концентрации молекулярных маркеров в крови. Это расширит возможности выявления пациенток с неблагоприятным прогнозом в отношении течения заболевания.

Цель исследования - сравнительный анализ предоперационного уровня концентрации онкомаркеров CA-125, HE4 и DJ-1 в сыворотке крови при эндометриальном и неэндометриальном раке тела матки.

Материалы и методы исследования. Обследованы 249 больных эндометриальной карциномой (ЭК), 33 пациентки с серозным (СР) и 24 со светлоклеточным раком (СКР) тела матки II-IV стадий по FIGO. Стадии рака тела матки определяли по итогам ревизии органов во время операции и результатам гистологического исследования операционных образцов тканей по классификации FIGO. Критериями включения в исследование явились: подтвержденный гистологически диагноз эндометриальной аденокарцино-

мы, светлоклеточного или серозного рака тела матки; отсутствие до операции специализированного противоопухолевого лечения. Критерии исключения: декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний, онкологические заболевания иной локализации, гормональное лечение перед гистерэктомией. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие для участия в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Всем пациенткам выполняли экстирпацию матки с придатками. Тазовая и поясничная лимфодиссекция, оментэктомия выполнялись по показаниям.

Образцы крови собирали за сутки перед операцией путем венопункции локтевой вены натощак. Кровь помещали в пробирки с сывороткой S-Monovette® Serum Gel (Sarstedt). Свертывание крови происходило при комнатной температуре, образцы центрифугировали при 3000 г в течение 10 мин. Далее из сыворотки от каждого больного отбирали три аликвоты по 300 мкл и хранили при -80°C до лабораторного этапа.

Определение концентрации DJ-1 осуществляли с помощью иммунофер-

ментного анализа с помощью специфических тест-систем CircuLex Human DJ-1 / PARK7 ELISA Kit («CircuLex Co., Ltd.» Япония) на аппарате iMARK («Bio-Rad Laboratories», США). Уровни CA-125 и HE4 в сыворотке измеряли с применением электрохемилюминесцентного иммуноанализа на аппаратах UniCel DxI 800 («Beckman Coulter», США) и Roche Cobas e411 («Roche Group Ltd», Швейцария) соответственно. Для измерения CA-125 использовали диагностический набор ARCHITECT Ca125 II (CN 2K45-24, «Abbott»), а при определении HE4 - тест-систему ARCHITECT HE4 (CN 2P51-25, «Abbott»).

Иммуногистохимическую оценку экспрессии белка DJ-1 в ткани опухолевых образцов проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм по стандартной технологии. Для идентификации белка использовали антитела к DJ-1 (Anti-DJ-1 antibody, 1:500, «Cell Signaling Technology», Danvers, США, 5933). Ядерное и ядерно/цитоплазматическое окрашивание оценивали с помощью рангов 0, 1, 2, 3: 0 – отсутствие окрашивания, 1 балл – число окрашенных клеток менее 10%, 2 балла – 10-50, 3 балла - $\geq 50\%$.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 12.0

Таблица 1

Общая характеристика больных раком тела матки

Показатель	ЭК (n=249)	СКР (n=24)	СР (n=33)	p
Менопаузальный статус, абс. (%): пре-/перименопауза постменопауза	31 (12,4) 218 (87,6)	1 (4,2) 23 (95,8)	2 (6,1) 31 (93,9)	0,29
Индекс массы тела, кг/м ² (M±m)	31,4±1,8	29,7±1,5	29,4±1,9	0,83
Стадия FIGO, абс. (%): II III IV	134 (53,8) 75 (30,1) 40 (16,1)	9 (37,5) 10 (41,7) 5 (20,8)	16 (48,5) 12 (36,4) 5 (15,1)	0,61
Степень дифференцировки, абс. (%): G1 G2 G3	40 (16,1) 173 (69,5) 36 (14,4)	1 (4,2) 16 (66,6) 7 (29,2)	1 (3,1) 21 (63,6) 11 (33,3)	0,01
Инвазия миометрия, абс. (%): <50% ≥50%	65 (26,1) 184 (73,9)	4 (16,7) 20 (83,3)	2 (6,1) 31 (93,9)	0,027
Метастазы в лимфоузлы, абс. (%): -есть -нет	96 (38,6) 153 (61,4)	15 (62,5) 9 (37,5)	17 (51,5) 16 (48,5)	0,037

Примечание. Доверительную вероятность, p определяли путем сравнения трех долей по критерию Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, количественных показателей - по критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 2

Концентрация онкомаркеров в сыворотке крови до операции у больных раком тела матки

Заболевание	Стат. величина	СА-125, Ед/мл	HE4, пмоль/мл	DJ-1, пг/мл
ЭК (n=249)	M±m	37,9±1,2	77,8±2,6	521,4±12,8
	Me	36	79	513
	[25-75]	33-41	74-83	451-592
СКР (n=24)	M±m	40,9±1,5	87,4±2,9	984,2±19,2
	Me	41	88	985
	[25-75]	37-43	84-92	897-1124
СР (n=33)	M±m	42,5±1,6	88,3±3,3	998,5±23,7
	Me	44	90	1005
	[25-75]	39-47	86-95	864-1207
P _{ЭК-СКР}		0,24	0,10	<0,001
P _{ЭК-СР}		0,09	0,08	<0,001
P _{СКР-СР}		0,82	0,91	0,87
P _{мн}		0,27	0,31	0,004

Примечание. M – средняя выборочная величина, m – ошибка средней величины, Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон, доверительную вероятность при множественном сравнении между группами (p_{мн}) определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса, попарное сравнение между группами проводили по критерию Манна-Уитни с поправкой на число сравниваемых пар.

(«StatSoft», США). В работе использованы описательная статистика, дисперсионный анализ, ROC-анализ, сравнение долей с помощью критерия Пирсона с непараметрической поправкой.

Результаты и обсуждение. Общая характеристика больных клинических групп представлена в табл. 1.

Средний возраст пациенток с ЭК соответствовал 64,5±1,9 года, с диагнозом СКР – 63,4±2,4 и СР – 65,7±2,1 года. Диагноз рак тела матки у большинства пациенток, независимо от гистологического типа, был впервые поставлен в постменопаузальный период. Группы больных формировали со сходным распределением стадий заболевания, преимущественно включали пациенток со II-III стадиями по FIGO. Ожирение было частым сопутствующим заболеванием и встречалось при ЭК в 87,1% случаев (n=217), СКР – в 83,3% (n=20) и СР – в 78,8% (n=26), что сказалось на высоких значениях индекса массы тела. В большинстве наблюдений в трех группах больных отмечена умеренная степень дифференцировки опухолевых клеток. Однако при редких формах рака тела матки низкая дифференцировка опухолевых клеток встречалась чаще (СКР – 29,2%, СР – 33,3%) по сравнению с ЭК (14,4%). Данное обстоятельство сказалось на формировании статистически значимых отличий (p=0,01) в зависимости от степени дифференцировки опухоли. При редких формах рака тела матки опухоль была более инвазивной по сравнению с эндометриальным раком (p=0,027). Метастазы в лимфатические узлы при СКР (62,5%) и СР (51,5%) встречались чаще (p=0,037) по сравнению с пациентками с ЭК (38,6%).

Величины исходной концентрации онкомаркеров в сыворотке крови у больных раком тела матки представлены в табл. 2.

Концентрация СА-125 и HE4 статистически значимо не отличалась у пациенток в зависимости от гистологического типа рака тела матки (p>0,05). Сравнительный анализ показал, что различие между группами выявлено только в отношении маркера DJ-1 (p=0,004). У больных с ЭК средняя величина содержания в крови DJ-1 соответствовала 521,4±12,8 пг/мл, а при редких формах рака тела матки была выше. При СКР концентрация DJ-1 составила 984,2±19,2 пг/мл, а при СР – 998,5±23,7 пг/мл.

Применение ROC-анализа позволило уточнить, что до операции при превышении у больных РТМ концен-

трации DJ-1 в крови выше дифференциально разделительного уровня 852 пг/мл, риск выявления редкой формы рака при гистологическом исследовании операционных образцов эндометрия был высоким (диагностическая чувствительность 86,7%, диагностическая специфичность 81,3%, p=0,001).

Отличие в содержании DJ-1 в крови при эндометриальной и неэндометриальной карциноме может быть обусловлено различной интенсивностью экспрессии белка в опухолевой ткани. Иммуногистохимическое исследование позволило выявить, что ядерная экспрессия DJ-1 в опухолевых клетках чаще (p=0,003) наблюдалась при ЭК (n=141, 56,6%) по сравнению с пациентками со СКР (n=8, 33,3%) и СР (n=10,

30,3%). Напротив, цитоплазматическая локализация протеина DJ-1 чаще (p=0,02) встречалась при СР (n=29, 87,9%) и СКР (n=20, 83,3%) в отличие от больных с ЭК (n=168, 67,5%).

Гиперэкспрессия белка DJ-1 в операционных образцах опухоли чаще наблюдалась при СР (63,7%), СКР (41,6%) по сравнению с больными с диагнозом ЭК (14,9%) (табл. 3).

DJ-1 активирует сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, способствуя росту опухоли, активации метаболизма, пролиферации раковых клеток, усилению их жизнеспособности, повышению метастатического потенциала, избеганию раковых клеток от апоптоза [2]. При редких формах рака тела матки, отличающихся от эндометриальной

Таблица 3

Оценка экспрессии DJ-1 в операционных образцах опухоли с учетом гистологического типа рака тела матки

Опухолевая экспрессия DJ-1, балл	ЭК (n=249), абс.(%)	СКР (n=24), абс.(%)	СР (n=33), абс.(%)	p
0	81 (32,5)	4 (16,7)	4 (12,1)	p<0,001 (χ ² =51,3)
1	56 (22,5)	1 (4,2)	1 (3,0)	
2	75 (30,1)	9 (37,5)	7 (21,2)	
3	37 (14,9)	10 (41,6)	21 (63,7)	

Примечание. Доверительную вероятность p определяли путем сравнения трех долей по критерию Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность.

карциномы высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом, концентрация DJ-1 в крови была выше. Отличие концентрации DJ-1 в сыворотке крови у больных в зависимости от гистологического типа опухоли связано с различной интенсивностью экспрессии белка в опухолевой ткани. Дифференциальная информативность предоперационной оценки уровня DJ-1 в крови до операции в отношении выявления форм рака тела матки с высокой степенью злокачественности дополняет диагностические возможности биопсии эндометрия до начала специализированного лечения и позволяет рационально определить тактику хирургического вмешательства до получения окончательного заключения о гистологическом типе опухоли.

Выводы

1. Для дифференциальной диагностики эндометриального и неэндометриального типов рака тела матки

информативным является измерение в сыворотке крови концентрации белковой дегликазы DJ-1.

2. У больных при превышении концентрации DJ-1 в крови выше 852 пг/мл риск выявления редкой формы рака тела матки с высоким злокачественным потенциалом повышен, что требует проведения оперативного лечения в специализированных центрах силами мультидисциплинарной команды квалифицированных онкогинекологов и морфологов для выработки правильной хирургической тактики.

Литература

1. Braun M. M. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer / M.M. Braun, E.A. Overbeek-Wager, R.J. Grumbo // Am. Fam. Physician. 2016; 93: 468–474.
2. DJ-1 is a new prognostic marker and predicts chemotherapy efficacy in colorectal cancer / W. Wang, H. Wang, L. Xiang [et al.] // Oncol. Rep. 2020; 44: 77–90. doi: 10.3892/or.2020.7593.
3. DJ-1 is a reliable serum biomarker for dis-

criminating high-risk endometrial cancer / A. Di Cello, M. Di Sanzo, F.M. Perrone [et al.] // Tumor Biol. 2017; 39(6): 1010428317705746. doi: 10.1177/1010428317705746.

4. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome / A. Di Cello, E. Rania, V. Zuccala [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 194: 153–160. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.004.

5. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients / K. Abbink, P.L. Zusterzeel, A.J. Geurts-Moespot [et al.] // Tumor Biol. 2018; 40(2): 1010428318757103. doi: 10.1177/1010428318757103.

6. Improved preoperative risk stratification with CA-125 in low-grade endometrial cancer: A multicenter prospective cohort study / C. Reijnen, N.C. Visser, J.C. Kasius [et al.] // J. Gynecol. Oncol. 2019; 30: e70. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e70.

7. The clinical significance of DJ-1 and HE4 in patients with endometrial cancer / M. Benati, M. Montagnana, E. Danese [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. 2018; 32: e22223. doi: 10.1002/jcla.22223

8. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome / K. Matsuo, N.R. Opper, M.A. Ciccone [et al.] // Obstet Gynecol. 2015; 125: 424–433. doi: 10.1097/AOG.0000000000000636.

Р.Д. Аль-Нсоур, Н.А. Петрусенко, В.В. Олексеев,
А.Ю. Максимов, О.Н. Статешный

ВАРИАЦИЯ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК (14 ОНКОАССОЦИИРОВАННЫХ ГЕНОВ) ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.03

УДК 616-006.04

Целью работы было изучение относительной копийности 14 онкоассоциированных генов (*APC*, *AURCA*, *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *NKX2-1*, *ERBB2*, *SOX2*, *EGFR1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP63*, *CDKN2A*, *MDM2*) в образцах опухолевой ткани легкого как потенциальных онкомаркеров рака легкого. Статистически значимые события изменения CNV ($p < 0,05$) были зафиксированы нами для генов *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *EGFR1*, *SOX2*, *BRCA2*, *TP63*, *MDM2* в образцах плоскоклеточного рака и *NKX2-1* в образцах аденокарциномы легкого. Таким образом, эти гены могут быть использованы в качестве дифференцирующих и диагностических биомаркеров при НМРЛ.

Ключевые слова: рак легкого, относительная копийность генов, плоскоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, биомаркеры.

The aim of our work was to study the relative number of copies of 14 onco-associated genes: *APC*, *AURCA*, *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *NKX2-1*, *ERBB2*, *SOX2*, *EGFR1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP63*, *CDKN2A*, *MDM2*, in lung tissue samples as tumor markers of lung cancer. The study included 72 patients with Slavic and Crimean Tatar (Crimean) population, aged 46–78 (median 64) years with a diagnosis of lung cancer T1–1aNO–2M0–1 (stage I–IV). The relative copy number of genetic loci was assessed by the RT-qPCR method. In our study, statistically significant CNV change events ($p < 0,05$) were recorded for the *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *EGFR1*, *SOX2*, *BRCA2*, *TP63*, *MDM2* genes in squamous cell carcinoma samples and *NKX2-1* in lung adenocarcinoma samples. Thus, these genes can be used as differentiating and diagnostic biomarkers in NSCLC.

Keywords: lung cancer, copy number variations, squamous cell lung cancer, lung adenocarcinoma, biomarkers.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»: **Аль-НСОУР Рашед Д.** – аспирант кафедры онкологии, xitris@mail.ru, **ОЛЕКСЕЕВ Виктор Валентинович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой;

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону: **ПЕТРУСЕНКО Наталья Александровна** – м.н.с., **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора, **СТАТЕШНЫЙ Олег Николаевич** – врач-онколог.

Введение. Рак легкого связан с плохим прогнозом и является ведущей причиной смертности от рака [4]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех видов рака легкого, 15–30% из которых – плоскоклеточный рак легкого, 54% – аденокарцинома легкого [16]. Несмотря на исследование различных вариантов лечения, у пациентов с диагнозом НМРЛ (все стадии) смертность составляет более

50% в течение 1 года, а общая 5-летняя выживаемость составляет менее 18% [20].

Молекулярной основой рака легкого является постепенное накопление генетических и эпигенетических изменений в ядре клетки. Эти изменения приводят к ослаблению структуры ДНК и ее большей восприимчивости к последующим мутациям. Из-за опухолевого процесса в клетках наруша-

ются механизмы, контролирующие их деление и расположение. Это вызвано нарушениями в регуляции клеточного цикла (мутации протоонкогенов и генов-супрессоров) и нарушениями в процессах репарации поврежденной ДНК. Дальнейшие изменения, такие как повышенная экспрессия факторов роста, устойчивый ангиогенез, уклонение от апоптоза (мутации антиапоптотических и проапоптотических генов), безграничный репликативный потенциал, инвазия в ткани и метастазирование, влияют на прогрессирование опухоли [14].

Среди других изменений рак легкого характеризуется геномной нестабильностью, приводящей к высокой частоте соматических мутаций и обширным геномным изменениям в отдельных геномах [9]. Изменение числа копий (англ. copy number variations, CNV) обозначает изменение геномной ДНК, характеризующееся изменением порядковых номеров ДНК в нормальном (диплоидном) геноме. Эти изменения ДНК могут влиять на отдельные гены, хромосомные области или целые хромосомы. Было показано, что CNV связаны с раком легкого, а также с рядом других злокачественных заболеваний [7]. Как правило, при раке уменьшение или увеличение количества копий ДНК может влиять на гены-супрессоры опухоли и онкогены соответственно. CNV играют важную роль в этиологии заболевания. Понимание связи CNV с заболеваниями поможет раннему выявлению и прогнозированию исхода этих заболеваний, а также определит наиболее эффективные стратегии лечения пациентов.

Цель исследования - изучение копийности 14 онкоассоциированных ге-

нов *APC, AURCA, CCND1, GKN1, PIK3CA, NKX2-1, ERBB2, SOX2, EGFR1, BRCA1, BRCA2, TP63, CDKN2A, MDM2* в опухолевой ткани легкого относительно условно здоровой ткани как потенциальных онкомаркеров рака легкого.

Материалы и методы исследования. Исследование включало 72 больных европеоидного типа, проживающих в Республике Крым, в возрасте 46-78 лет (медиана 64), с диагнозом рак легкого T1-1aN0-2M0-1 (стадия I-IV), проходивших плановое лечение в Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» в 2015-2020 гг. (табл. 1). Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений, составляющих врачебную тайну, а также на передачу биологического материала. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Экстракцию тотальной ДНК из парафиновых блоков опухолевой и условно здоровой ткани (тканевые образцы, фиксированные в 10%-м забуференном формалине) проводили набором «ДНК-сорб-В» (AmpliSens) [3]. Оценку относительной копийности 14 генетических локусов (*APC, AURCA, CCND1, GKN1, PIK3CA, NKX2-1, ERBB2, SOX2, EGFR1, BRCA1, BRCA2, TP63, CDKN2A, MDM2*) проводили методом RT-qPCR. Каждые 25 мкл ПЦР-смеси содержали 10 нг геномной ДНК, 0,2 mM dNTP's, по 600 нМ прямого и обратного праймеров, 2,5 mM MgCl₂, 1x-ПЦР-

буфер, 0,05 u/μl ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* («Синтол», Россия). В качестве красителя использовали EvaGreen («Biotium», США). Амплификацию каждой из проб осуществляли в трех повторностях с использованием термоциклера CFX96 («Bio-Rad», США) по следующей программе: 95 °C 3 мин и 40 циклов при 95 °C 10 с, 60 °C 30 с (чтение оптического сигнала FAM для красителя EvaGreen) и 72 °C 15 с. Анализ первичных данных RT-qPCR проводили с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1) [2]. В качестве референсных использовали генетические локусы *GAPDH, B2M*. Последовательности праймеров для всех генетических локусов были разработаны с использованием базы NCBI GenBank в программе Primer-BLAST (табл. 2).

Относительную копийность генетического локуса (RCQ) рассчитывали по формуле 2-ΔCt. Дозу исследованного локуса считали равной диплоидному набору (2n), если отношение RCQ опухоль/норма ~1. Если отношение RCQ опухоль/норма было > 1,5 или < 0,5, дозу локуса считали увеличенной (>3n) или уменьшенной (<1n), соответственно. Статистический анализ и оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат, ОШ с указанием доверительного интервала (ДИ 95%) с верхней и нижней границей, в программе Statistica v.10. Результаты анализа считали статистически значимыми для критерия Манна-Уитни и хи-квадрата при значении p<0,05.

Результаты и обсуждение. Результаты, полученные в настоящем исследовании, проиллюстрированы в табл. 3 и на рисунке.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных раком легкого

Характеристика	Переменные	Аденокарцинома легкого (n=30), абс.(%)	Плоскоклеточный рак легкого (n=42), абс.(%)
Возраст пациентов, лет	<50	3 (10)	3 (7,1)
	51-60	4 (13,3)	12 (28,6)
	61-70	16 (53,3)	23 (54,8)
	>70	7 (23,3)	4 (9,5)
Пол	мужчины	19 (63,3)	33 (78,6)
	женщины	11 (36,7)	9 (21,4)
TNM	T1-1aN0-2M0	4 (13,3)	3 (7,1)
	T2-2bN0-2M1	18 (63,3)	34 (81)
	T3N0-2M0	5 (16,7)	4 (9,5)
	T4N0-2M0	2 (6,7)	1 (2,4)
Степень дифференцировки опухоли	G1	2 (6,7)	2 (4,8)
	G2	18 (60)	26 (61,9)
	G3	10 (33,3)	14 (33,3)

Таблица 2

Панель праймеров для определения относительной копияности генов

№	Ген	Хромосомная локализация	F (прямой)	R (обратный)
1	<i>APC</i>	5q22	ATCCCCGGGGCAGTAAAGAG	TGCCTCTCTTGTTCATCAGGC
2	<i>AURCA</i>	20q13.2	TGAAATTGGTTCGCCCTCTGG	CTGAGCTGATGCTCCACTCC
3	<i>CCND1</i>	11q13.3	GGTGAACAAGCTCAAGTGGAAC	CCGGCCAGGGTCACCTAA
4	<i>GKN1</i>	2p13.3	CAACAATGCTGGAAGTGGGC	CAGGAGTCCCATCCGTTGTT
5	<i>PIK3CA</i>	3q26.3	GCTTGGGAGGATGCCCAAT	GCTGTGGAATGCGTCTGGA
6	<i>NKX2-1</i>	14q13.3	ACCAAGCGCATCCAATCTCA	CCCTAGCGTGGAAAACCCAT
7	<i>ERBB2</i>	7p11.2	CAAGGACCACTCTTCTGCGT	CTTGAATGGCAACGCTCCTC
8	<i>SOX2</i>	17q12	TTTGTTCGGAGACGGAGAAGC	CCGGGCAGCGTGTACTTAT
9	<i>EGFR1</i>	3q26.3-q27	GCCAAGTAAGGGCGTGTCT	GGCCGAAGAACGAAACGTC
10	<i>BRCA1</i>	17q21.31	GTAGCCCCTTGTTTCCGTG	CCCTTTCGGGACTCTACT
11	<i>BRCA2</i>	13q13.1	TGCATCCCTGTGTAAGTGCAT	ACGTAAGGGTTTTAGCAAGC
12	<i>TP63</i>	3q28	GCACAAGGTTGATGTAAAGTGGC	GGGATGCCTTTGTAGCTCTTG
13	<i>CDKN2A</i>	9p21.3	GCCACATTCGCTAAGTGCTC	CAAATCCTCTGGAGGGACCG
14	<i>MDM2</i>	12q15	TCTTTGGGACCCATCTACCCT	AGAATGCTTTAGTCCACCTAACCTT
15	<i>GAPDH</i>		GCTGAACGGGAAGCTCACT	GCAGGTTTTTCTAGACGGCAG
16	<i>B2M</i>		TGAGTGCTGTCTCCATGTTGA	ATTCTCTGCTCCCCACCTCT

В нашем исследовании отмечены как увеличение относительной копияности, так и потери для генов в опухолевых тканях легкого относительно условно здоровых. Так, для аденокарциномы легкого наблюдали статистически значимые увеличения дозы генов: *NKX2-1* ($p=0,049$), *SOX2* ($p=0,041$), *BRCA1* ($p=0,032$), и потери для гена *TP63* ($p=0,043$). При плоскоклеточном раке легкого отмечена амплификация генетических локусов: *CCND1* ($p=0,007$), *PIK3CA* ($p=0,005$), *NKX2-1* ($p=0,006$), *ERBB2* ($p=0,045$), *SOX2* ($p=0,039$), *TP63* ($p=0,005$) (табл. 3, рисунок).

Согласно полученным данным, для плоскоклеточного рака характерно значимое повышение относительной копияности для генов *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *EGFR1*, *SOX2*, *BRCA2*, *TP63*, *MDM2*, встречающееся соответственно в 5,2; 5,0; 7,2; 3,4; 13,1; 4,8; 4,2; 4,8 раза чаще, чем при аденокарциноме. А для аденокарциномы легкого характерное повышение относительной копияности гена *NKX2-1* в 3,3 раза чаще, чем при плоскоклеточном раке (табл. 4).

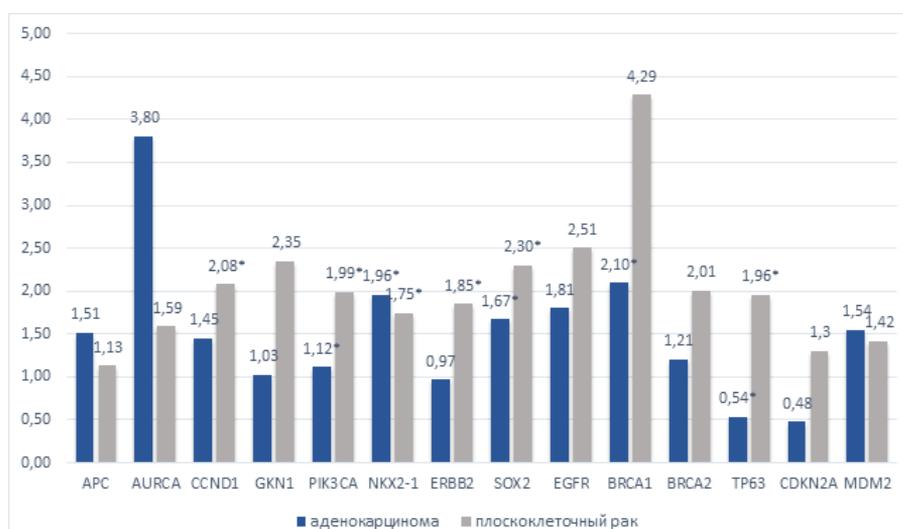
Гены *PIK3CA*, *SOX2* и *TP63*, расположенные в хромосомной области 3q, в настоящей работе амплифицировались чаще при плоскоклеточном раке, чем при аденокарциноме легкого. Известно, что наиболее значи-

Таблица 3
Частота амплификаций и потерь генов в группе больных немелкоклеточным раком легкого

Ген	Аденокарцинома (n=30)		Плоскоклеточный рак (n=42)	
	RCQ>1,5 абс. (%)	RCQ<0,5 абс. (%)	RCQ>1,5 абс. (%)	RCQ<0,5 абс. (%)
<i>APC</i>	12 (40)	3 (10)	10 (23,8)	2 (4,8)
<i>AURCA</i>	15 (50)	6 (20)	13 (31)	4 (9,5)
<i>CCND1</i>	9 (30)	3 (10)	29 (69)	0
<i>GKN1</i>	3 (10)	6 (20)	15 (35,7)	4 (9,5)
<i>PIK3CA</i>	6 (20)	3 (10)	27 (64,3)	4 (9,5)
<i>NKX2-1</i>	18 (60)	3 (10)	13 (31)	4 (9,5)
<i>EGFR1</i>	9 (30)	0	25 (59,6)	4 (9,5)
<i>ERBB2</i>	6 (20)	3 (10)	15 (35,7)	4 (9,5)
<i>SOX2</i>	3 (10)	3 (10)	25 (59,6)	0
<i>BRCA1</i>	18 (60)	3 (10)	15 (35,7)	8 (19,)
<i>BRCA2</i>	6 (20)	9 (30)	23 (54,8)	6 (14,3)
<i>TP63</i>	9 (30)	3 (10)	27 (64,3)	4 (9,5)
<i>CDKN2A</i>	15 (50)	3 (10)	23 (54,8)	4 (9,5)
<i>MDM2</i>	6 (20)	3 (10)	23 (54,8)	2 (4,8)

мые события в ходе карциногенеза плоскоклеточного рака включают амплификацию 3q и утраты в 3p и 9p хромосомных областях. Амплификация 3q также связана с прогрессией опухоли [15].

Частота амплификации *SOX2* в нашем исследовании составила 59,6% случаев плоскоклеточного рака, 10% случаев аденокарцином. В своей работе J.S. Erdem с соавт. также показал, что амплификацию *SOX2* преимуще-



Показатели относительной копиности генов при немелкоклеточном раке легкого. * Статистически значимые различия от условно нормальной ткани с использованием критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

ственно наблюдали при плоскоклеточном раке с мутациями в гене *TP53*, кроме того, в различных образцах была корреляция между уровнями мРНК *SOX2* и *T53* [5]. *SOX2* как транскрипционный фактор в основном проявляет свою онкогенную активность, изменяя экспрессию генов. В этом контексте исследование Т. Fukazawa и соавт. показало, что *SOX2* подавляет экспрессию *CDKN1A* (ингибитора клеточного цикла) и, благодаря этому механизму, поддерживает рост плоскоклеточных опухолевых клеток легких [6]. Также имеются данные, что высокие уровни амплификации *SOX2* связаны с лучшим прогнозом при плоскоклеточном раке легкого [12].

В настоящей работе амплификацию гена *PIK3CA* чаще наблюдали при плоскоклеточном раке легкого (64,3%).

Таблица 4

Результаты статистического анализа поиска ассоциаций между относительной копиностью генов при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого

	RCQ>1,5			RCQ<0,5		
	ОШ	ДИ 95% (нижняя – верхняя граница)	Хи-квадрат, р	ОШ	ДИ 95% (нижняя – верхняя граница)	Хи-квадрат, р
<i>APC</i>	2,133	0,770-5,909	2,162, р=0,142	2,222	0,348- 14,199	0,743, р=0,389
<i>AURCA</i>	2,231	0,846-5,882	2,672, р= 0,103	2,375	0,607- 9,295	1,606, р= 0,206
<i>CCND1</i>	0,192	0,069-0,532	10,706 , р= 0,002	н/р	н/р	4,383, р= 0,037
<i>GKN1</i>	0,200	0,052- 0,771	6,171 , р= 0,013	2,478	0,632- 9,724	1,606, р=0,206
<i>PIK3CA</i>	0,139	0,046- 0,415	13,825 , р<0,001	1,056	0,218- 5,105	0,005, р= 0,947
<i>NKX2-1</i>	3,346	1,255- 8,921	6,023 , р= 0,015	1,056	0,218- 5,105	0,005, р= 0,947
<i>EGFR1</i>	0,291	0,108- 0,788	6,120 , р= 0,014	н/р	н/р	3,025, р= 0,082
<i>ERBB2</i>	0,450	0,151- 1,345	2,818, р= 0,094	1,056	0,218- 5,105	0,005, р=0,947
<i>SOX2</i>	0,076	0,020- 0,289	18,060 , р<0,001	н/р	н/р	4,383, р=0,037
<i>BRCA1</i>	1,700	0,621-4,657	4,157 , Р=0,042	0,472	0,114-1,953	1,107, р=0,293
<i>BRCA2</i>	0,207	0,070-0,609	8,243 , р=0,005	2,571	0,802-8,242	2,620, р=0,106
<i>TP63</i>	0,238	0,087-0,650	8,229 , Р=0,005	1,056	0,218-5,105	0,005, р=0,947
<i>CDKN2A</i>	0,826	0,323-2,112	0,159, Р=0,690	1,056	0,218-5,105	0,005, р=0,947
<i>MDM2</i>	0,207	0,070-0,609	8,791 , р=0,004	2,222	0,348-14,199	0,743, р=0,389

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия; н/р – не рассчитано, т.к. в выборке отсутствовала группа с исследуемым признаком для конкретного гена.

PIK3CA кодирует каталитическую субъединицу p110 α фосфатидилинозитол-3'-киназы (PI3K). PI3K-это протеинкиназа, которая фосфорилирует фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат (PIP_2) с образованием фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфата (PIP_3). PIP_3 - это второй мессенджер, который активирует протеинкиназу B (Akt), которая является серин/треонин-специфичной протеинкиназой. Akt ингибирует апоптоз и способствует пролиферации клеток. Ген *PIK3CA* является онкогенным и его аберрантные изменения отмечены при многих типах рака. Например, учет мутационного статуса *PIK3CA* со статусом CNV является важным в прогнозировании исхода у больных раком шейки матки [13].

В нашем исследовании ген *TP63* амплифицировался в 64,3% опухолей плоскоклеточного рака, уровень RCQ (RCQ=1,96, $p=0,005$) был в 3,6 раза выше, чем при аденокарциноме. Так, при аденокарциноме легкого наблюдали потери в гене *TP63* (RCQ=0,54, $p=0,043$). Ген *TP63* может быть дифференцирующим маркером плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы легкого. Отмечено, что ген *TP63* часто амплифицируется или сверхэкспрессируется при первичных плоскоклеточных карциномах головы и шеи [11].

Статистически значимое увеличение дозы гена *BRCA1* (60%) мы наблюдали при аденокарциноме легкого. Идентификация наследуемых мутаций в *BRCA1* и *BRCA2* привела к успешному применению ингибирующей терапии PARP при раке молочной железы и яичников. Определение герминальных мутаций при раке легких также может быть полезным, аналогично преимуществу, получаемому при скрининге патогенных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [17].

В настоящем исследовании в 69% плоскоклеточных опухолей амплифицировался ген *CCND1* и его уровень RCQ был в 1,4 раза выше, чем при аденокарциноме легкого ($p=0,007$). *CCND1* регулирует более 35 различных транскрипционных факторов. Онкогенная роль *CCND1* была продемонстрирована в различных исследованиях, причем чрезмерная экспрессия *CCND1* была отмечена в многочисленных видах рака человека, включая рак щитовидной железы, аденокарциному легкого, печени, толстой кишки и простаты [19]. *CCND1* активирует сигнальный путь MAPK/PI3K-AKT, а сверхэкспрессия соответствующего гена нейтрализует FGFR1-эффект на

сигнальный путь MAPK/PI3K-AKT, что позволяет предположить, что FGFR1 частично ингибирует сигнальный путь MAPK/PI3K-AKT путем подавления *CCND1*. Y.Yang с соавт. показал, что экспрессия ядерных белков *CCND1* и FGFR1 коррелирует и не регулируется при плоскоклеточном раке легкого. Также *CCND1* не был связан с общей выживаемостью при аденокарциноме легкого, но был связан с плохим прогнозом при плоскоклеточном раке легкого [19].

В нашей работе уровень RCQ гена *ERBB2* был статистически значимо выше в 1,9 раза при плоскоклеточном раке легкого. *ERBB2* был широко изучен при раке молочной железы. Его амплификация или сверхэкспрессия кодируемого белка стала биомаркером анти-ERBB2-таргетной терапии при раке молочной железы. Однако мутации этого гена также часто встречаются и при раке легкого. *ERBB2* состоит из внеклеточного домена, который содержит два домена рецептора -L и фузин-подобный богатый цистеином домен, трансмембранный домен (TMD) и внутриклеточную структуру, которая содержит домен тирозинкиназы (TKD) и карбокси-концевой хвост. X.W. Wei и соавт. показали, что мутация, не связанная с TKD, составляет более половины мутаций в гене *ERBB2*, значительная часть которых была онкогенной. Мутация в гене *ERBB2* была плохим прогностическим фактором при немелкоклеточном раке легкого. Мутация в гене *ERBB2*, не связанная с TKD, также может быть использована в качестве терапевтической мишени в ERBB2-направленной таргетной терапии [18].

Статистически значимое повышение относительной копии гена *MDM2* встречалось в 4,8 раза чаще при плоскоклеточном раке легкого, чем при аденокарциноме. Ген *MDM2* является онкогеном, который способствует росту клеток, выживанию, инвазии и терапевтической резистентности. *MDM2* представляет собой белок с множеством функций, из которых наиболее широко изученной функцией является убиквитинлигаза E3. Основная функция *MDM2* заключается в регуляции p53. Клинические исследования показали, что амплификация гена *MDM2* происходит в нескольких типах опухолей и имеет тенденцию коррелировать с присутствием p53 дикого типа [10].

Ген *NKX2-1* в нашей работе в 3,3 раза чаще (60%) амплифицировался при аденокарциноме легкого. Ген

NKX2-1 (TTF-1) кодирует тиреоидный транскрипционный фактор 1 (TTF-1), гомеодоменсодержащий мастер-транскрипционный фактор морфогенеза легких и дифференцировки легочных эпителиоцитов. Hokaï S. и соавт. в своей работе также показали, что TTF-1 экспрессируется в 75-80% случаев аденокарциномы легкого [8]. Таким образом, ген *NKX2-1* может быть маркером, дифференцирующим аденокарциному легкого от плоскоклеточного рака легкого.

Выводы. Лечение немелкоклеточного рака легкого претерпело изменения за последние 10 лет в результате лучшего понимания гетерогенности рака легкого и молекулярных аномалий, лежащих в основе этой гетерогенности, с последовательным развитием таргетной терапии и иммунотерапии, которые положили начало эре персонализированной медицины [1]. В нашем исследовании продемонстрированы статистически значимые события изменения показателя CNV (RCQ) для девяти из 14 изученных генов, которые дифференцировали плоскоклеточный рак (*CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *EGFR1*, *SOX2*, *BRCA2*, *TP63*, *MDM2*) и аденокарциному легкого (*NKX2-1*). Соответственно, указанные гены могут быть использованы в качестве биомаркеров НМРЛ и перспективных мишеней для таргетной терапии.

Литература

1. Биомаркеры для иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого / Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Златник Е.Ю. [и др.] // Южно-Российский онкологич. журнал. - 2021;2(3):31-41

Biomarkers for non-small cell lung cancer immunotherapy / Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Zlatnik E.Yu. [et al.] // South Russian Journal of Cancer. - 2021;2(3):31-41 <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-4>

2. Петрусенко Н.А. Мутации в генах *BRCA1/2* у пациенток юга России с злокачественными новообразованиями яичников / Петрусенко Н.А., Вереникина Е.В., Якубова Д.Ю., Тимошкина Н.Н. // Якутский медицинский журнал. - 2020. - №4(72), с.87-89.

Petrusenko N.A. Mutations in the *BRCA1/2* genes in patients in the south of Russia with malignant neoplasms of the ovaries / Petrusenko N.A., Verenikina E.V., Yakubova D.Yu., Timoshkina N.N. // Yakut Medical Journal. - 2020. - No. 4 (72), p. 87-89. DOI 10.25789/YMJ.2020.72.21.

3. Петрусенко Н.А. Изменение копии генов в злокачественных опухолях шейки матки с эндофитной и экзофитной формами роста / Петрусенко Н.А., Никитина В.П., Спиридонова Д.А., Кечерюкова М.М. // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 3;

Petrusenko N.A. Changes in the copy number of genes in malignant tumors of the cervix with endophytic and exophytic forms of growth/

Petrusenko N.A., Nikitina V.P., Spiridonova D.A., Kecheryukova M.M. // Modern problems of science and education. - 2019. - No. 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28981> (date of access: 04/26/2021).

4. Duruisseaux M, Esteller M. Lung cancer epigenetics: From knowledge to applications. *Semin Cancer Biol.* 2018 Aug;51:116-128. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.09.005.

5. Erdem J.S., Skuag V., Bakke P., Guls-vik A., Haugen A., Zienoldiny S. Mutations in TP53 increase the risk of SOX2 copy number alterations and silencing of TP53 reduces SOX2 expression in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:28. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2061-3>.

6. Fukazawa T., Guo M., Ishida N., Yamatsuji T., Takaoka M., Yokota E., Haisa M., Miyake N., Ikeda T., Okui T., et al. SOX2 suppresses CDKN1A to sustain growth of lung squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2016;6:20113. doi: 10.1038/srep20113.

7. Gamazon E.R., Stranger B.E. The Impact of Human Copy Number Variation on Gene Expression. *Brief. Funct. Genom.* 2015;14:352-357. doi: 10.1093/bfpp/elv017.

8. Hokari S, Tamura Y, Kaneda A, et al. Comparative analysis of TTF-1 binding DNA regions in small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(2):277-293. doi:10.1002/1878-0261.12608.

9. Jabs V, Edlund K, König H, Grinberg M, Madjar K, Rahnenführer J, Ekman S, Bergkvist M, Holmberg L, Ickstadt K, Botling J, Hengstler JG, Mücke P. Integrative analysis of genome-wide gene copy number changes and gene expression in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2017 Nov 7;12(11):e0187246. doi: 10.1371/journal.pone.0187246.

10. Klein AM, de Queiroz RM, Venkatesh D, Prives C. The roles and regulation of MDM2 and MDMX: it is not just about p53. *Genes Dev.* 2021;35(9-10):575-601. doi:10.1101/gad.347872.120.

11. Lakshmanachetty S, Balaiya V, High WA, Koster MI. Loss of TP63 Promotes the Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Activating MAPK and STAT3 Signaling. *Mol Cancer Res.* 2019;17(6):1279-1293. doi:10.1158/1541-7786.MCR-18-1355.

12. Li Q., Liu F., Zhang Y., Fu L., Wang C., Chen X., Guan S., Meng X. Association of SOX2 and Nestin DNA amplification and protein expression with clinical features and overall survival in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7:34520-34531. doi: 10.18632/oncotarget.9145.

13. Martell K, McIntyre JB, Kornaga EN, Chan AMY, Phan T, Köbel M, Enwere EK, Dean ML, Ghatage P, Lees-Miller SP, Doll CM. PIK-3CA mutation and CNV status and post-chemo-

radiotherapy survival in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2020 Sep;158(3):776-784. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.506.

14. Potempa M., Jonczyk P., Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2014;10:199-211.

15. Rooney M., Devarakonda S., Govindan R. Genomics of squamous cell lung cancer. *Oncologist.* 2013;18:707-716. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0063.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7-30.

17. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat. Genet.* 2018;50:1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.

18. Wei XW, Gao X, Zhang XC, Yang JJ, Chen ZH, Wu YL, Zhou Q. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1512-1521. doi:10.1111/1759-7714.13419.

19. Yang Y, Lu T, Li Z, Lu S. FGFR1 regulates proliferation and metastasis by targeting CCND1 in FGFR1 amplified lung cancer. *Cell Adh Migr.* 2020;14(1):82-95. doi:10.1080/19336918.2020.1766308.

20. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07.

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова, Н.Н. Готовцев, Г.П. Романов, А.В. Соловьев, С.С. Кузьмина, Н.Н. Сазонов, С.А. Федорова

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ УРОВНЕЙ ИРИСИНА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.04

УДК 577.17

Проведен сравнительный анализ средних уровней ирисина между женщинами и мужчинами (с нормальным весом и ожирением) для оценки полового диморфизма. В исследованной нами выборке якутов половой диморфизм обнаружен в группе лиц с нормальным весом: уровни ирисина были значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами. Сравнительный анализ уровней ирисина в расширенной выборке обнаружил статистически значимый половой диморфизм только в группе лиц с ожирением, в группе лиц с нормальным весом половых отличий не было обнаружено. Таким образом, выявлено влияние ожирения на половой диморфизм.

Ключевые слова: ирисин, ожирение, жировая ткань, популяция якутов.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКАНОРОВА Елена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., Donzcrew@mail.ru.

Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – н.с., grromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **КУЗЬМИНА Саргулана Семеновна** – к.б.н., доцент, sskuzmina@bk.ru, **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф., np.sazonov@s-vfu.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб., sardaanafedorova@mail.ru.

The aim of this study is to conduct a comparative analysis of average irisin levels between female and male populations (with normal weight and obese) to assess sexual dimorphism. In the sample of Yakuts studied, sexual dimorphism was found in the group of people with normal weight: irisin levels were significantly higher in women compared with men. The comparative analysis of irisin levels in an expanded sample revealed statistically significant sexual dimorphism, only in a sample of obese individuals, no sexual differences were found in a sample of individuals with normal weight. Thus, the influence of obesity on sexual dimorphism was revealed.

Keywords: irisin, obesity, adipose tissue, Yakut population.

Введение. В течение предыдущего десятилетия жировая ткань и скелетные мышцы были признаны как эндокринные органы, секретирующие гормоны, называемые адипокинами и миокинами соответственно. В настоящее время считается, что существует определенная связь между мышцами и жировой тканью [24], которая может иметь решающее значение для регуляции массы тела и метаболизма, но

специфические метаболические пути и медиаторы остаются неясными [12]. Ирисин представляет собой короткоживущий миокин и вырабатывается путем протеолитического расщепления белка, содержащего домен фибронектина III типа (FNDC5) в ответ на активацию гамма-коактиватора 1 альфа-рецептора, активируемого пероксисомой-пролифератором (PGC-1 α) [1]. Хотя ирисин в первую очередь

известен как миокин, он также может быть адипомиокином, так как продуцируется в адипоцитах [1]. Известно несколько факторов, влияющих на уровни ирисина, циркулирующего в крови. Это физическая активность и заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2).

Ирисин в основном вырабатывается скелетными мышцами во время аэробных упражнений (бег, плавание и тренировки на беговой дорожке) [19-23, 33]. При интенсивных физических нагрузках увеличение концентрации ирисина происходит после 30-60 мин [23], но после 90 мин тренировок уровни ирисина уже не повышаются [2]. Кроме того, длительные тренировки приводят к общему снижению уровня циркулирующего ирисина, поэтому у спортсменов наблюдаются довольно низкие уровни, по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни [5].

Вместе с тем, ирисин может вырабатываться адипоцитами, и многочисленные исследования показывают, что уровни ирисина, циркулирующего в крови, значимо выше при ожирении и в преддиабетическом состоянии ирисин может быть вовлечен в общие циклы компенсаторных механизмов, при которых регистрируемое повышенное количество ирисина объясняется его усиленной секрецией в попытке увеличить расход энергии за счет браунинга белой жировой ткани или других, пока не идентифицированных эффектов в скелетных мышцах [4, 23, 28]. Sesti и др. [27] предположили, что при ожирении повышенный уровень ирисина представляет собой адаптивный механизм для сохранения β -клеток от перегрузки и может компенсировать нарушенную чувствительность к инсулину. Однако при СД2 уровни ирисина начинают со временем снижаться и в стадии декомпенсации становятся значительно ниже, чем у лиц без диабета [4, 14, 34]. Вероятно, данная закономерность связана с дисфункцией β -клеток из-за истощения их адаптивных способностей к инсулинорезистентности [3, 9].

Открытым вопросом остается половой диморфизм уровней ирисина, так как имеются много противоречивых результатов. Часть исследований не обнаруживают различий в уровнях ирисина между мужчинами и женщинами [4, 5, 10-13, 21, 34]. Однако в некоторых исследованиях ав-

торы наблюдали небольшой половой диморфизм, где у женщин отмечались повышенные уровни ирисина, в отличие от мужчин [2, 6-8, 30, 32].

В связи с этим **целью** данного исследования является проведение сравнительного анализа средних уровней ирисина между женщинами и мужчинами (с нормальным весом и ожирением) для оценки полового диморфизма.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 279 якутов: 185 женщин и 94 мужчины (средний возраст составил $19,8 \pm 2,03$ года). На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья. Все участники заполнили анкету, в которой указали свой пол, этническую принадлежность и возраст, и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем г. Якутск, Россия (протокол № 16 от 13 декабря 2014 г.).

У всех участников были измерены антропометрические параметры (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) стандартизированными методами. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы согласно категориям ИМТ [29]: дефицит веса ($\leq 18,49$ кг/м²), нормальный вес (18,5–24,99 кг/м²) и избыточный вес/ожирение (≥ 25 кг/м²).

Уровни ирисина в плазме крови натощак (мкг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) «Irisin ELISA BioVendor» (BioVendor – Laboratorni medicina A.S., Чехия). Концентрацию ирисина в образцах измеряли при длине волны 450 нм на считывающем устройстве VICTOR X5 Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer Inc., США).

Для проведения сравнительного анализа основной поиск подходящих исследований был проведен в электронных базах данных PubMed-Medline. Были использованы следующие строки поиска: «irisin AND obesity OR body mass index OR BMI

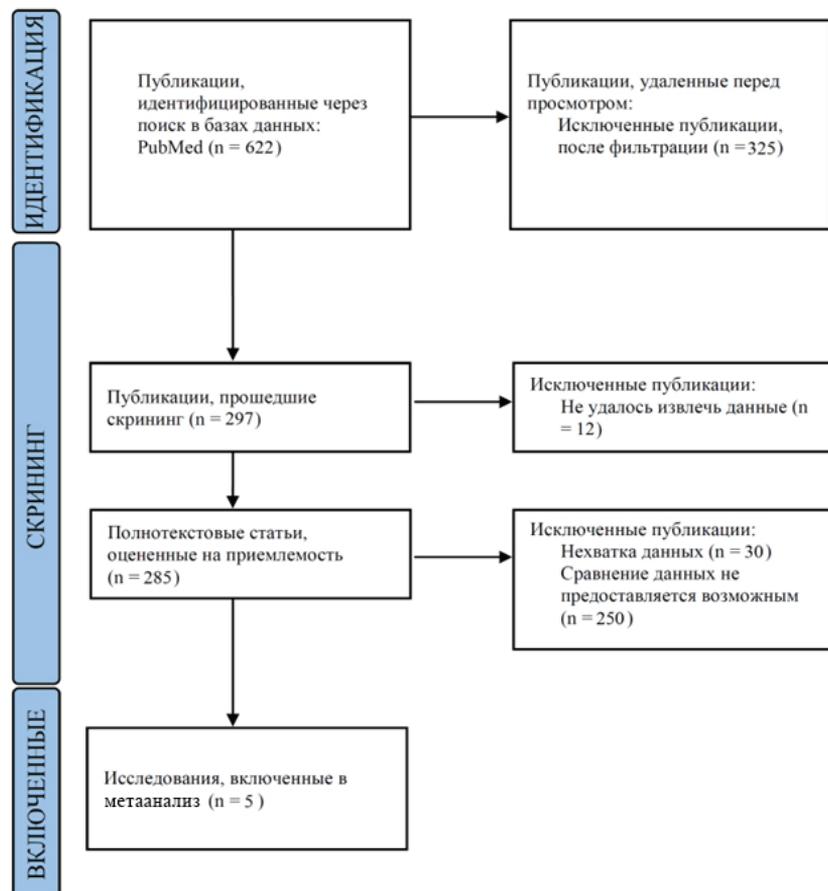


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций для сравнительного анализа. Представление процесса, с помощью которого соответствующие исследования были извлечены из баз данных, отобраны или исключены (PRISMA) [35]

AND sex differences». Последний поиск был проведен 04.06.2022. Подробная информация о каждом включенном исследовании была собрана в предварительно разработанной форме. Таким образом, данные собирались следующим образом: первый автор, дата публикации, сыворотка или плазма крови, возраст участников, единица измерения (мкг/мл или нг/мл), производитель ИФА-набора, место проведения исследования, размер выборки, уровни ирисина в сыворотке/плазме крови (среднее значение \pm стандартное отклонение). Сравнительный анализ проводили с использованием программного обеспечения The RevMan 5.3 (The Cochrane Collaboration, Великобритания). Разница уровней ирисина в крови между женщинами и мужчинами оценивалась с помощью общей

обратной дисперсии. Гетерогенность была оценена с помощью критерия Q на основе анализа χ -квадрат и статистического критерия I² (значение $p < 0,10$ обозначало значимость). Критерии включения исследований в настоящий анализ были следующими: исследования должны были быть контролируемыми, перекрестными, проспективными или клиническими, исследования должны были изучать уровни ирисина в сыворотке/плазме крови у мужчин и женщин в возрасте от 18 лет с нормальным весом (18,2-24,9 кг/м²) и/или с ожирением (>30 кг/м²). Критерии исключения: исследования с участниками в возрасте меньше 18 лет, исследования с большими индивидами, исследования in vivo и in vitro, обзорные публикации, исследования на лабораторных животных, отсутствие достаточной информации

о концентрациях ирисина, отсутствие данных об ИМТ, дублирующее исследование.

Поиск литературы в электронных базах данных выявил 622 публикации. После применения разных фильтров (типы публикаций) 325 статей были исключены. Были рассмотрены 297 статей, и это привело к исключению 292 статей. В итоге 5 публикаций [4, 8, 10, 17, 34], соответствующие критериям, были включены в окончательный анализ (рис. 1).

Полученные данные были проанализированы с помощью программы Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми. Количественные результаты представлены в виде среднего \pm стандартного отклонения. Для проверки нормального распределения был проведен тест

Таблица 1

Характеристика выборки по полу и ИМТ

Параметры	Дефицит веса (n = 36)		p ¹	Нормальный вес (n = 214)		p ²	Избыток веса/ожирение (n = 29)		p ¹
	Ж (n = 25)	М (n = 11)		Ж (n = 144)	М (n = 70)		Ж (n = 16)	М (n = 13)	
Вес (кг)	44,88 \pm 3,71	50,45 \pm 3,42	0,01	55,53 \pm 5,8	66,19 \pm 7,44	0,01	72,75 \pm 11,13	81,46 \pm 8,3	0,01
Рост (см)	160,24 \pm 5,14	170,36 \pm 5,89	0,01	160,92 \pm 6,03	173,33 \pm 5,98	0,01	162,19 \pm 4,96	174,69 \pm 6,64	0,01
ИМТ (кг/м ²)	17,45 \pm 0,73	17,39 \pm 0,91	0,868	21,42 \pm 1,62	22 \pm 1,89	0,03	27,56 \pm 2,88	26,64 \pm 1,49	0,539
Ирисин (мкг/мл)	7,88 \pm 1,96	8,52 \pm 2,64	0,904	8,42 \pm 2,92	7,51 \pm 1,61	0,02	8,27 \pm 1,96	8,48 \pm 2,16	0,965

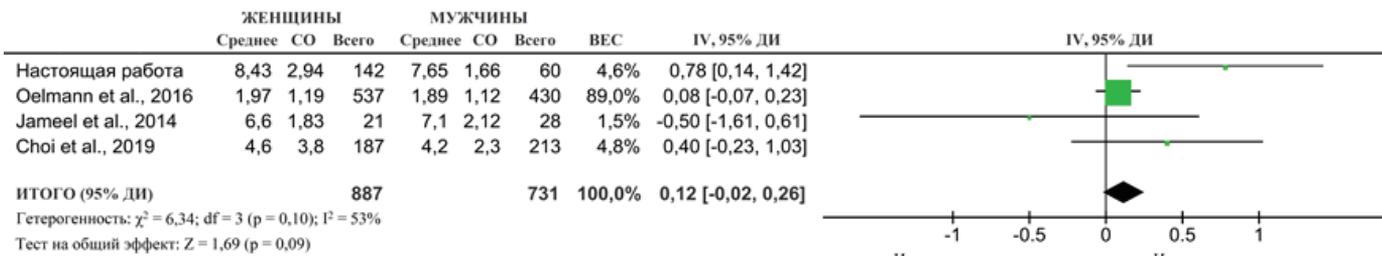
Примечание. ¹ - сравнительный анализ был проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни; ² - сравнительный анализ был проведен с использованием t-теста Стьюдента; Ж – женщины; М – мужчины. Данные представлены как среднее \pm станд.откл.

Таблица 2

Характеристика публикаций, включенных в сравнительный анализ

№	Первый автор исследования, год	Сыворотка или плазма	Возраст, лет	Ед. измерения	Производитель	Страна	n	Женщины, мкг/мл	n	Мужчины, мкг/мл
1-я группа										
1	Настоящая работа	Плазма	19-30	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Россия	142	8,43 \pm 2,94	60	7,65 \pm 1,66
2	Jameel et al., 2014 [34]	Плазма	34-39	мкг/мл	AdipoGenex, Швейцария	Австралия	21	6,6 \pm 1,83	28	7,1 \pm 2,12
3	Oelmann et al., 2016 [10]	Плазма	40-61	мкг/мл	AdipoGenex, Швейцария	Германия	537	1,97 \pm 1,19	430	1,89 \pm 1,12
4	Choi et al., 2019 [4]	Сыворотка	51-66	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Ю.Корея	187	4,6 \pm 3,8	213	4,2 \pm 2,3
Всего							N=887		N=731	
2-я группа										
5	D'Amuri et al., 2022 [8]	Плазма	37.2 \pm 9.1	мкг/мл	AdipoGenex, Швейцария	Италия	7	6,48 \pm 1,96	9	4,76 \pm 1,25
6	Klangjareonchai et al., 2014 [17]	Сыворотка	58-64	мкг/мл	AdipoGenex, Швейцария	Таиланд	73	3,08 \pm 1,03	25	2,67 \pm 0,6
7	Choi et al., 2019 [4]	Сыворотка	51-66	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Германия	200	4,4 \pm 2	200	4,3 \pm 1,8
Всего							N=280		N=234	

а



б

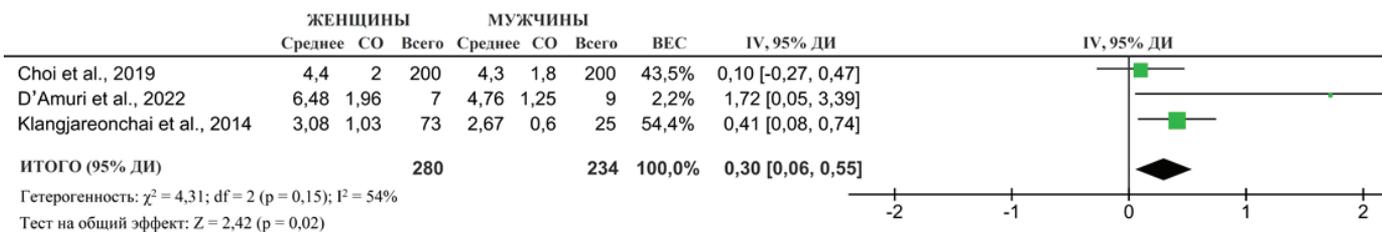


Рис. 2. Сравнительный анализ средних уровней ирисина между женщинами и мужчинами: а – 1-я группа, б – 2-я группа

Колмогорова-Смирнова, и исследована однородность данных. Сравнительный анализ в трех группах ИМТ между мужчинами и женщинами был проведен с помощью U-критерия Манна-Уитни для групп «Дефицит веса» и «Избыток веса/ожирение» и с помощью t-критерия Стьюдента для группы «Нормальный вес».

Результаты и обсуждение. Средний уровень ирисина в плазме крови у женщин составил $8,33 \pm 2,74$ мкг/мл, у мужчин - $7,76 \pm 1,86$ мкг/мл. В табл. 1 представлены характеристики для всей выборки ($n=279$), стратифицированной по ИМТ (дефицит веса, нормальный вес, избыток веса/ожирение) и по полу (женщины и мужчины). Мужчины демонстрировали значительно более высокие показатели веса и роста, чем женщины ($p=0,01$), во всех трех группах. У мужчин в группе «нормальный вес» ИМТ был значительно выше, чем у женщин ($p=0,03$), но в группах «дефицит веса» и «избыток веса/ожирение» таких различий не было обнаружено. Уровень циркулирующего в крови ирисина в группе «нормальный вес» был значительно выше у женщин ($8,42 \pm 2,92$ мкг/мл) по сравнению с мужчинами ($7,5 \pm 1,61$ мкг/мл; $p=0,02$).

Для верификации обнаруженного нами полового диморфизма в уровнях ирисина мы провели сравнительный анализ с привлечением данных литературы. Всего в сравнительный анализ включено 2132 индивида, размеры выборок варьировали от 7 до 537 в отдельных исследованиях. Все исследования были опублико-

ваны в период с 2014 по 2022 г. Возраст участников варьировал от 18 до 61 года. Метаанализ проводился для двух разных групп по ИМТ: в 1-ю группу вошли лица с нормальным весом ($18,5-24,9$ кг/м²), 2-ю – лица с ожирением разной степени (>30 кг/м²). Подробные характеристики данных исследований приведены в табл. 2.

Сравнительный анализ у лиц с нормальным весом показал, что имеется тенденция к повышению уровня ирисина у женщин ($p=0,09$) (рис. 2, а), гетерогенность в данной группе была средней ($I^2=53\%$). Более сильные ($p=0,02$) половые отличия были обнаружены в группе лиц с ожирением 1-й и 2-й степени, где средние уровни ирисина были значительно выше у женщин, чем у мужчин, степень гетерогенности также была средней ($I^2=54\%$) (рис. 2, б).

Полученные результаты в расширенной выборке лиц с нормальным весом, вероятно, свидетельствуют о присутствии незначительного полового диморфизма в уровнях ирисина при нормальном весе. При ожирении разной степени тяжести этот половой диморфизм углубляется, что свидетельствует о роли ирисина как адипомиокина, так как именно у адипокинов, секретируемых жировой тканью, имеется четкий половой диморфизм. Например, у женщин в отличие от мужчин, регистрируются более высокие уровни адипонектина, лептина и висфатина [26]. Обнаруженный нами половой диморфизм в уровнях ирисина у якутов с нормальным весом может быть связан с большим содержа-

нием жировой ткани при нормальном ИМТ, однако это требует дальнейших исследований.

Заключение. В популяции якутов среди группы лиц с нормальным весом были обнаружены половые различия в уровнях ирисина, где уровень ирисина был значительно выше у женщин ($8,42 \pm 2,92$ мкг/мл) по сравнению с мужчинами ($7,51 \pm 1,61$ мкг/мл; $p=0,02$). Анализ уровней ирисина у 2132 чел. обнаружил статистически значимый половой диморфизм: уровни ирисина были выше у женщин по сравнению с мужчинами в выборке лиц с ожирением ($p=0,02$). В выборке лиц с нормальным весом половых отличий не было обнаружено ($p=0,09$). Таким образом, выявлено, что половой диморфизм в уровнях ирисина проявляется с ожирением.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)» и госзадания Министрства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P. [et al.] // Nature. 2012: 7382(481): 463-468. doi:10.1038/nature10777
2. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women / Kraemer R.R., Shockett P., Webb N.D. [et al.] // Hormone and metabolic research. 2014. 46(2): 150-154.
3. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β -Cell Wellness in the Transition from

- Obesity to Type 2 Diabetes / Biondi G., Marrano N., Borrelli A. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(10): 5522.
4. Association between serum irisin levels and non-alcoholic fatty liver disease in health screen examinees / Choi E.S., Kim M.K., Song M.K. [et al.] // *PloS one*. 2014. 9(10): e110680.
 5. Association of circulating irisin and cardio-pulmonary exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania / Kerstholt N., Ewert R., Nauck M. [et al.] // *BMC pulmonary medicine*. 2015. 15(1): 1-9.
 6. Association of plasma irisin with bone mineral density in a large Chinese population using an extreme sampling design / Wu L.F., Zhu D.C., Tang C.H. [et al.] // *Calcified tissue international*. 2018. 103(3): 246-251.
 7. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults / Yan B., Shi X., Zhang H. [et al.] // *PloS one*. 2014. 9(4): e94235.
 8. Biological Response of Irisin Induced by Different Types of Exercise in Obese Subjects: A Non-Inferiority Controlled Randomized Study / D'Amuri A., Raparelli V., Sanz J.M. [et al.] // *Biology*. 2022. 11(3): 392.
 9. Christensen A.A., Gannon M. The beta cell in type 2 diabetes // *Current diabetes reports*. 2019. 19(9): 1-8.
 10. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population / Oelmann S., Nauck M., Völzke H. et al. // *PloS one*. 2016. 11(4): e0154319.
 11. Circulating irisin in healthy adults: Changes after acute exercise, correlation with body composition, and energy expenditure parameters in cross-sectional study / Lagzdina R., Rumaka M., Gersone G., et al. // *Medicina*. 2020. 56(6): 274.
 12. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition / Anastasilakis A.D., Polyzos S.A., Saridakis Z.G. [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014: 99(9): 3247-3255. doi:10.1210/jc.2014-1367
 13. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome / Park K., Zaichenko L., Brinkoetter M. [et al.] // *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2013. 98(12): 4899-4907.
 14. Circulating irisin is reduced in male patients with type 1 and type 2 myotonic dystrophies / Dozio E., Passeri E., Cardani R. [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. 2017. 8: 320.
 15. Circulating irisin levels in response to acute and chronic exercise in obese adults / Winn N.C., Liu Y., Heden T.D. [et al.] // *International Journal of Exercise Science: Conference Proceedings*. 2013. 11(1): 42.
 16. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-Correlation with body mass index / Stengel A., Hofmann T., Goebel-Stengel M. [et al.] // *Peptides*. 2013. 39: 125-130.
 17. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes / Klangjareonchai T., Nimitphong H., Saetung S. [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. 2014. 2014.
 18. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus / Shoukry A., Shalaby S.M., El-Arabi Bdeer S. [et al.] // *IUBMB life*. 2016. 68(7): 544-556.
 19. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: In vivo and in vitro studies. / Kurdiova T., Balaz M., Vician M. [et al.] // *J. Physiol*. 2014. 592: 1091-1107. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655.
 20. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone FNDC5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis / Kang Y.S., Kim J.C., Kim J.S. [et al.] // *Journal of sports science & medicine*. 2019. 18(4): 596.
 21. Espes D., Lau J., Carlsson P.O. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes // *Diabetic medicine*. 2015. 32(9): 1172-1176.
 22. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure / Lecker S.H., Zavin A., Cao P., [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. 2012. 5(6): 812-818.
 23. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise / Huh J.Y., Panagiotou G., Mougios V. [et al.] // *Metabolism*. 2012: 61(12): 1725-1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002
 24. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine / Roca-Rivada A., Castella C., Senin L.L. [et al.] // *PloS one*. 2013: 8(4): e60563. doi:10.1371/journal.pone.0060563
 25. FNDC5: a novel player in metabolism and metabolic syndrome / Cao R.Y., Zheng H., Redfearn D. [et al.] // *Biochimie*. 2019. 158: 111-116.
 26. Geer E.B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance // *Gender medicine*. 2009. 6: 60-75.
 27. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects / Sesti G., Andreozzi F., Fiorentino T.V. [et al.] // *Acta diabetologica*. 2014. 51(5): 705-713.
 28. Increased FNDC 5 is associated with insulin resistance in high fat-fed mice / Guilford B.L., Parson J.C., Grote C.W. [et al.] // *Physiological reports*. 2017. 5(13): e13319.
 29. International Obesity Task Force. Obesity: Managing the Global Epidemic: Report of the World Health Organization (WHO) Consultation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1997.
 30. Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial / Hecksteden A., Wegmann M., Steffen A. [et al.] // *BMC medicine*. 2013. 11(1): 1-8.
 31. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: a cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study / Sahin-Efe A., Upadhyay J., Ko B.J. [et al.] // *Metabolism*. 2018. 79: C. 24-32.
 32. Irisin and markers of metabolic derangement in non-diabetic Caucasian subjects with stage I-II obesity during early aging / Campolo J., Corradi E., Rizzardi A. [et al.] // *PloS one*. 2020. 15(2): e0229152.
 33. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise / Brenmoehl J., Albrecht E., Komolka K. [et al.] // *International journal of biological sciences*. 2014. 10(3): 338.
 34. Sex-Dependent Association between Circulating Irisin Levels and Insulin Resistance in Healthy Adults / Jameel F., Thota R.N., Wood L.G. [et al.] // *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 2015. 2(3): 86-92. https://doi.org/10.1016/j.jnim.2015.10.001.
 35. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. [et al.] // *Systematic reviews*. 2021. 10(1): 1-11.



А.А. Яшнов, С.Л. Лобанов, О.Г. Коновалова,
Ю.С. Ханина, М.А. Бурцева, А.Н. Николаев

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.05

УДК 616.366-089

Проведена оценка изменений в гуморальном звене иммунитета у пациентов с острым деструктивным холециститом. Установлено, что при деструктивных формах острого холецистита зафиксировано повышение IgG и Ig M в сравнении с группой пациентов с недеструктивным холециститом.

Ключевые слова: холелитиаз, острый холецистит, прогнозирование, деструктивные формы, желчнокаменная болезнь, диагностика, гуморальный иммунитет, IgA, IgM, IgG.

The assessment of changes in the humoral link of immunity in patients with acute destructive cholecystitis was carried out. It was found that in the destructive forms of acute cholecystitis, an increase in IgG and Ig M was recorded in comparison with the group of patients with non-destructive cholecystitis.

Keywords: cholelithiasis, acute cholecystitis, prognosis, destructive forms, cholelithiasis, diagnosis, humoral immunity, IgA, IgM, IgG.

Острый холецистит до сих пор остаётся важным и до конца не решённым вопросом неотложной хирургии. Сохраняющийся высокий уровень заболеваемости данной нозологией (1,6 случая на 100 тыс.) и послеоперационная летальность (0,9-1%) объясняют необходимость поиска новых прогностических критериев, которые позволят повысить чувствительность и специфичность известных и общедоступных методов диагностики острого деструктивного холецистита [9].

Несомненно, изменение в местном и общем иммунитете сопутствует патологии органов гепато-панкреато-дуоденальной зоны, затрагивая клеточное и гуморальное звено [1-3]. При этом ряд как отечественных, так и зарубежных авторов указывают, что у больных с калькулёзным холециститом, который сопровождается застоем и сгущением

желчи, происходит повышение концентрации иммуноглобулинов [2, 5]. В своем исследовании Н.М. Козлова указывает, что для патологии желчевыделительной системы характерно повышение всех классов иммуноглобулинов [4]. Печень служит основным источником утилизации сывороточного IgA, который захватывается гепатоцитами и секретируется в желчь, что и объясняет повышение данного иммуноглобулина при желчном «сладже» [6,8,10]. В работе Л.Г. Левкоевой, Г.А. Елисеевой, посвященной изучению уровня ЦИК в плазме крови у больных с хроническим холециститом, значимых изменений не обнаружено [6]. Вместе с тем в литературе отсутствуют данные, которые достоверно показывают изменения гуморального иммунитета при остром деструктивном холецистите.

Цель работы: оценить изменения в гуморальном звене иммунитета у пациентов с острым деструктивным холециститом.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование 105 пациентов, оперированных (лапароскопической холецистэктомией) по поводу острого калькулёзного холецистита, в возрасте от 30 до 70 лет. Больные с различными клинико-морфологическими вариантами острого калькулёзного холецистита составили 3 подгруппы: 1-я – пациенты с острым катаральным холециститом (ОКХ) (n=35); 2-я – острым флегмонозным холециститом (ОФХ) (n=35); 3-я – острым гангренозным холециститом (ОГХ) (n=35) (таблица). Критерии исключения из группы исследования: наличие желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой; возраст <30 и >70

Распределение больных в зависимости от возраста и пола

Подгруппа пациентов	Численность, чел. (%)					
	до 30 лет		от 30 до 50 лет		старше 50	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Острый катаральный холецистит (n=35)	3 (8,6)	5 (14,3)	4 (11,4)	16 (45,7)	1 (2,9)	6 (17,1)
Острый флегмонозный холецистит (n=35)	2 (5,7)	7 (20)	5 (14,3)	14 (40)	3 (8,6)	4 (11,4)
Острый гангренозный холецистит (n=35)	4 (11,4)	3 (8,6)	7 (20)	13 (37,1)	1 (2,9)	7 (20)
Хронический калькулёзный холецистит (группа клинического сравнения) (n=35)	2 (5,7)	4 (11,4)	4 (11,4)	17 (48,6)	3 (8,6)	5 (14,3)
Всего (n=140)	11 (7,9)	19 (13,5)	20 (14,3)	60 (42,9)	8 (5,7)	23 (15,7)

ФГБОУ ВО Читинская ГМА: **ЯШНОВ Алексей Александрович** – к.м.н., ассистент кафедры, alexyashnov@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0001-6881-4455>), **ЛОБАНОВ Сергей Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, slobanov15@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0003-1665-3754>), **КОНОВАЛОВА Ольга Геннадьевна** – к.м.н., доцент, assistenty@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5601-9558>), **ХАНИНА Юлия Сергеевна** – к.м.н., доцент, assistenty@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0001-6881-4455>), **БУРЦЕВА Мария Александровна** – врач-хирург ГУЗ ГKB №1 Читы, burseva94@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0003-0497-5086>); **НИКОЛАЕВ Алексей Николаевич** – врач-хирург ГАУЗ КМЦ Читы, alexei.nikolaevn@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0001-5463-5405>)

лет. Группу клинического сравнения составили 35 пациентов, страдающие хроническим калькулёзным холециститом, в возрасте от 30 до 70 лет, оперированные стандартной методикой лапароскопической холецистэктомии, при обследовании которых не выявлено патологии желудка, двенадцатиперстной кишки. Критерии исключения из группы клинического сравнения: острый калькулёзный холецистит, возраст <30 и >70 лет, патология желудка, двенадцатиперстной кишки.

Больным во время поступления в стационар с подозрением на острый холецистит в первые 2 ч проводилось определение активности следующих параметров иммунограммы: IgA, IgG, IgM. Оценка содержания иммуноглобулинов производилась с помощью набора реагентов «Сыворотки диагностические моноспецифические против IgG (H+L), IgA (H), Ig M (H) человека, сухие».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 10.0 с соблюдением принципов статистического анализа, принятых для исследований в биологии и медицине. Результаты приведены в среднем значении со средней квадратичной ошибкой ($M \pm m$). Для исследования взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводили парный корреляционный анализ по Пирсону. Распределение степеней свободы оценивалось критерием хи-квадрат для оценки качественных данных в трех и более независимых группах. При сравнении средних значений количественного признака в трех и более независимых группах, при нормальном распределении данных во всех группах проводился однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Критерий Фридмана использовался для сравнения трех и более связанных выборок, данные в которых не подчиняются закону нормального распределения. Для парного сравнения независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни [7].

Результаты исследования. В результате проведенного исследования выраженного повышения показателей IgA в подгруппах пациентов с деструктивными формами острого холецистита не установлено. У больных группы клинического сравнения средняя концентрация Ig A достигла уровня 146,8 МЕ/мл, что превышает показатель среднего референтного значения в 1,4 раза ($p \leq 0,05$). Вместе с тем в подгруппе больных с ОКХ показатель IgA в плазме крови составил 128,7 МЕ/мл,

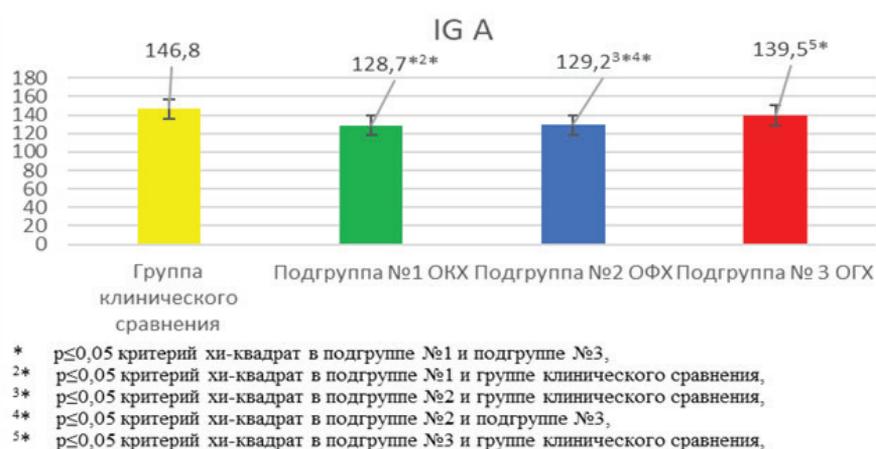


Рис. 1. Показатель Ig A в группе исследования (МЕ/мл)

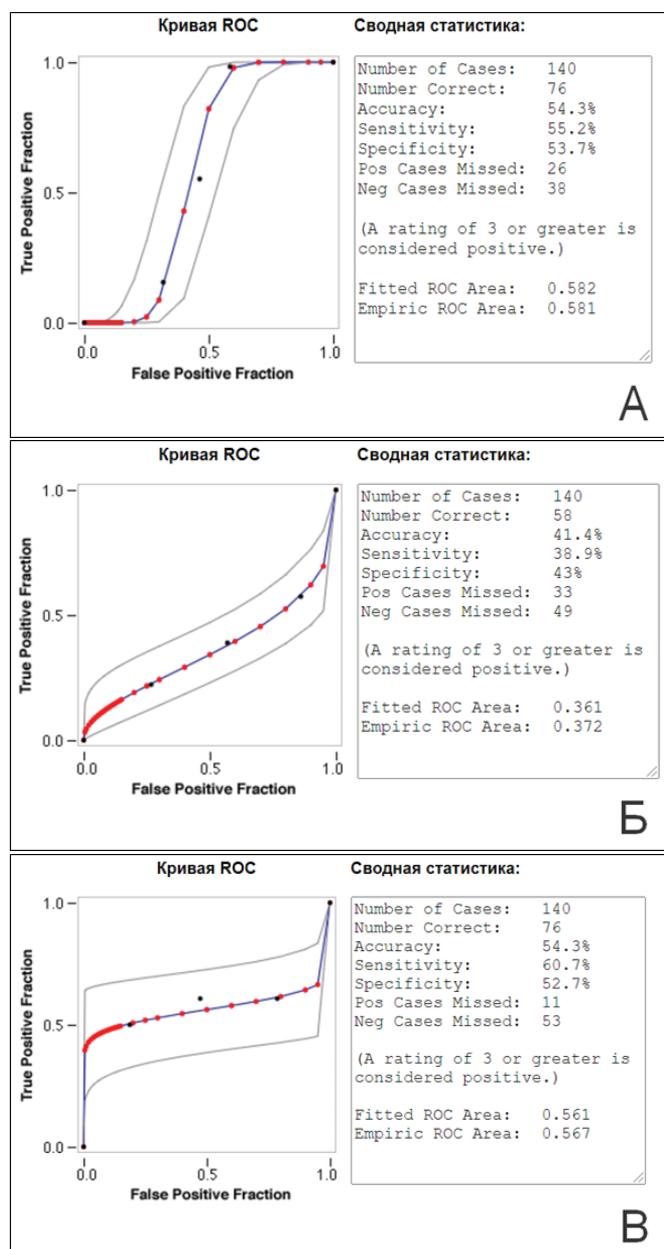


Рис. 2. ROC-кривая показателей Ig A, полученных у больных с острым калькулёзным холециститом, МЕ/мл: А - <130; Б - 130-150; В - >150

что в 1,2 раза выше ($p \leq 0,05$) среднего значения нормы и в 1,2 раза ниже ($p \leq 0,05$) уровня данного иммуноглобулина в группе клинического сравнения. В подгруппе с ОФХ средняя концентрация IgA составила 129,2 МЕ/мл, что соответствует концентрации у больных с ОКХ, но вместе с тем ниже аналогичных показателей в группе клинического сравнения в 1,2 раза ($p \leq 0,05$) и выше среднего референтного показателя в 1,2 раза ($p \leq 0,05$). В подгруппе пациентов с ОГХ показатель IgA составил 139,5 МЕ/мл, что выше референтного уровня в 1,3 раза ($p \leq 0,05$), в 1,1 раза меньше ($p \leq 0,05$) значений группы клинического сравнения, а также в 1,1 раза выше ($p \leq 0,05$) значений, полученных в подгруппах с ОКХ и ОФХ (рис. 1).

Выявлено, что наивысшей чувствительностью и специфичностью в диагностике острого катарального холецистита обладает показатель Ig A от <130 МЕ/мл (чувствительность 71,4% [ДИ 66,1 -76,7]; специфичность 97,1% [ДИ 94,4-99,8]); острого флегмонозного холецистита – <130 МЕ/мл (чувствительность 65,7% [ДИ 58,8 -72,6]; специфичность 97,1% [ДИ 94,4-99,8]); острого гангренозного холецистита - >150 МЕ/

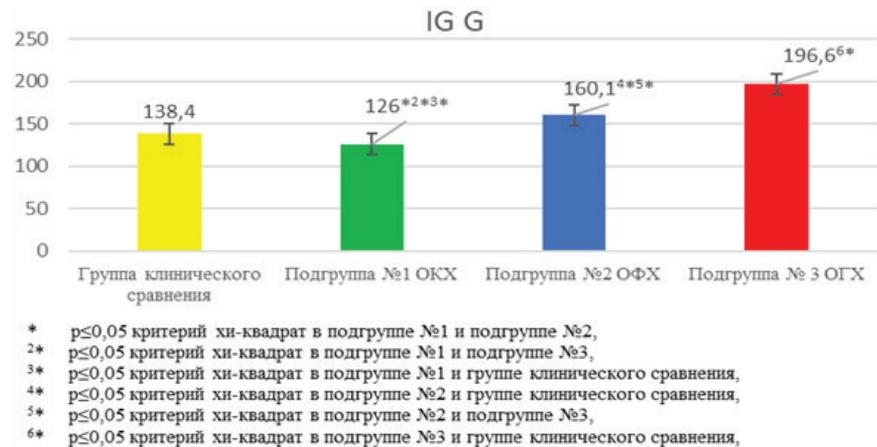


Рис. 3. Показатель Ig G в группе исследования (МЕ/мл)

мл (чувствительность 40% [ДИ 27,7-53,3]; специфичность 68,6% [ДИ 62,2-75]) (рис. 2).

Выявлено, что при появлении деструктивного процесса в желчном пузыре показатели IgG увеличиваются. В группе клинического сравнения показатель составил 138,4 МЕ/мл, что не превышает показатель нормы. В подгруппе больных с ОКХ концентрация Ig G соответствует 126 МЕ/мл, что не

превышает значения нормы. У больных с ОФХ данный показатель составил 160,1 МЕ/мл, что в 1,1 раза выше ($p \leq 0,05$) референтного значения, в 1,2 раза выше ($p \leq 0,05$) показателей в группе клинического сравнения и в 1,3 раза больше ($p \leq 0,05$) значений, полученных в подгруппе ОКХ. В подгруппе №3 (ОГХ) концентрация IgG достигает 196,6 МЕ/мл, что превышает показатели относительно значений нормы в 1,4

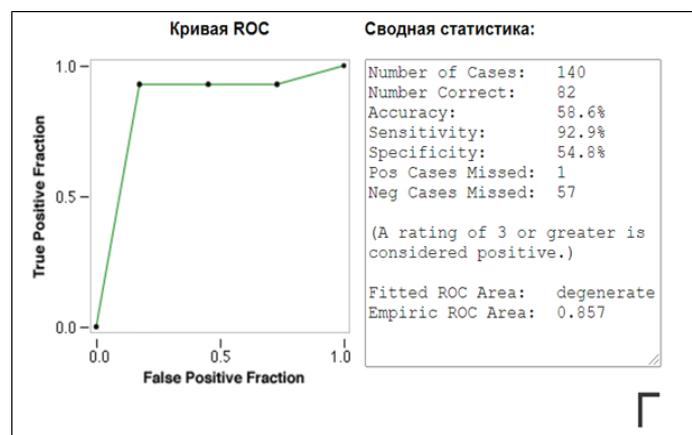
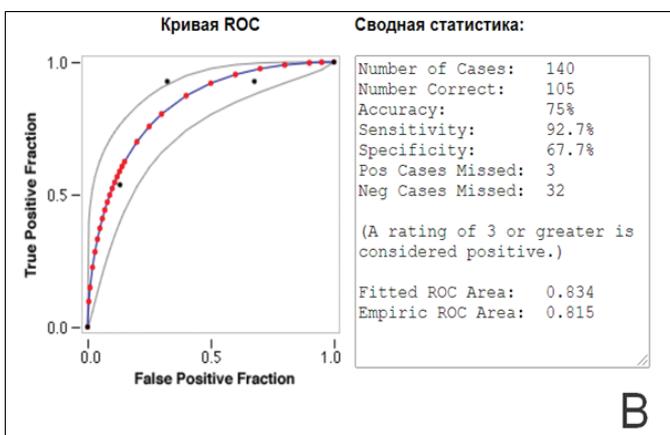
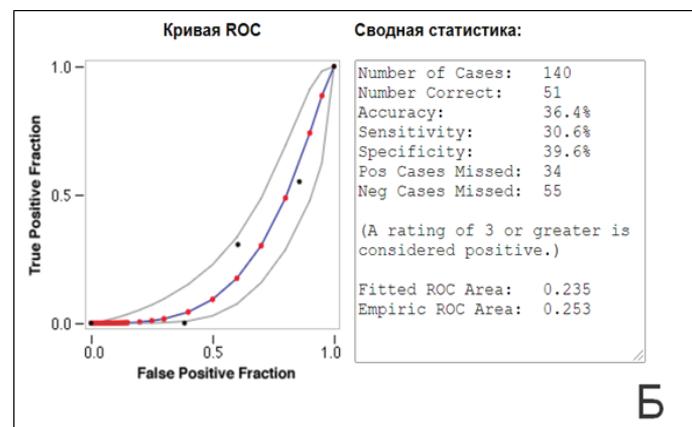
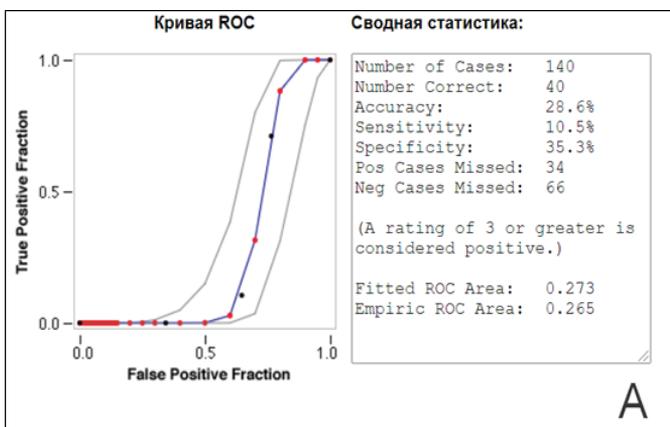


Рис. 4. Чувствительность и специфичность показателей IgG, полученных у больных с острым калькулёзным холециститом, МЕ/мл: А-100-130; Б- 130-160; В-160-200; Г- >200

раза ($p \leq 0,05$), группы сравнения в 1,4 раза ($p \leq 0,05$), подгруппы №1(ОКХ) в 1,6 раза ($p \leq 0,05$), подгруппы №2 (ОФХ) в 1,2 раза ($p \leq 0,05$) (рис. 3).

Установлено, что самой высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике острого катарального холецистита обладает показатель IgG 100-130 МЕ/мл (чувствительность 65,7% [ДИ 58,8 -72,6]; специфичность 68,6% [ДИ 62,2-75]); острого флегмонозного холецистита – 160-200 МЕ/мл (чувствительность 45,7% [ДИ 38,8-52,6]; специфичность 91,4% [ДИ 86,1-96,7]); острого гангренозного холецистита - 160-200 МЕ/мл (чувствительность 62,9% [ДИ 55,1-70,7]; специфичность 91,4% [ДИ 86,1-96,7]) (рис. 4).

В результате исследования установлено, что при возникновении деструкции в желчном пузыре возрастают и показатели Ig M. У пациентов в группе клинического сравнения показатель составил 117,5 МЕ/мл, а в подгруппе №1 (ОКХ) -131 МЕ/мл, что находится в пределах нормы. Вместе с тем в подгруппе с ОФХ данный показатель составил 161,3 МЕ/мл, что в 1,2 раза выше ($p \leq 0,05$) среднего значения нор-

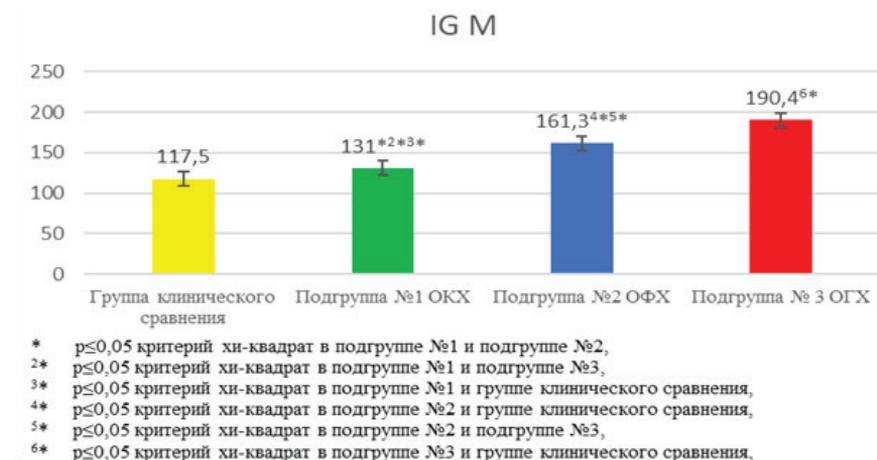


Рис. 5. Показатель Ig M в группе исследования (МЕ/мл)

мы, в 1,4 раза больше ($p \leq 0,05$) показателей в группе клинического сравнения и в 1,2 раза выше ($p \leq 0,05$) концентрации данного иммуноглобулина в подгруппе с ОКХ. В подгруппе с ОГХ концентрация IgM составила 190,4 МЕ/мл, что выше показателей в группе клинического сравнения в 1,6 раза ($p \leq 0,05$), подгруппе №1 (ОКХ) – в 1,5 раза ($p \leq 0,05$), подгруппе №2 (ОФХ) – в 1,2 раза ($p \leq 0,05$) (рис. 5).

Чувствительностью и специфичностью в диагностике острого катарального холецистита обладает показатель IgM от 100-130 г/л (чувствительность 54,3% [ДИ 49,7 -58,9]; специфичность 5,7% [ДИ 0-12,6]); острого флегмонозного холецистита – 160-200 г/л (чувствительность 54,3% [ДИ 49,7 -58,9]; специфичность 97,1% [ДИ 94,4-99,8]); острого гангренозного холецистита - 160-200 г/л (чувствительность 71,4%

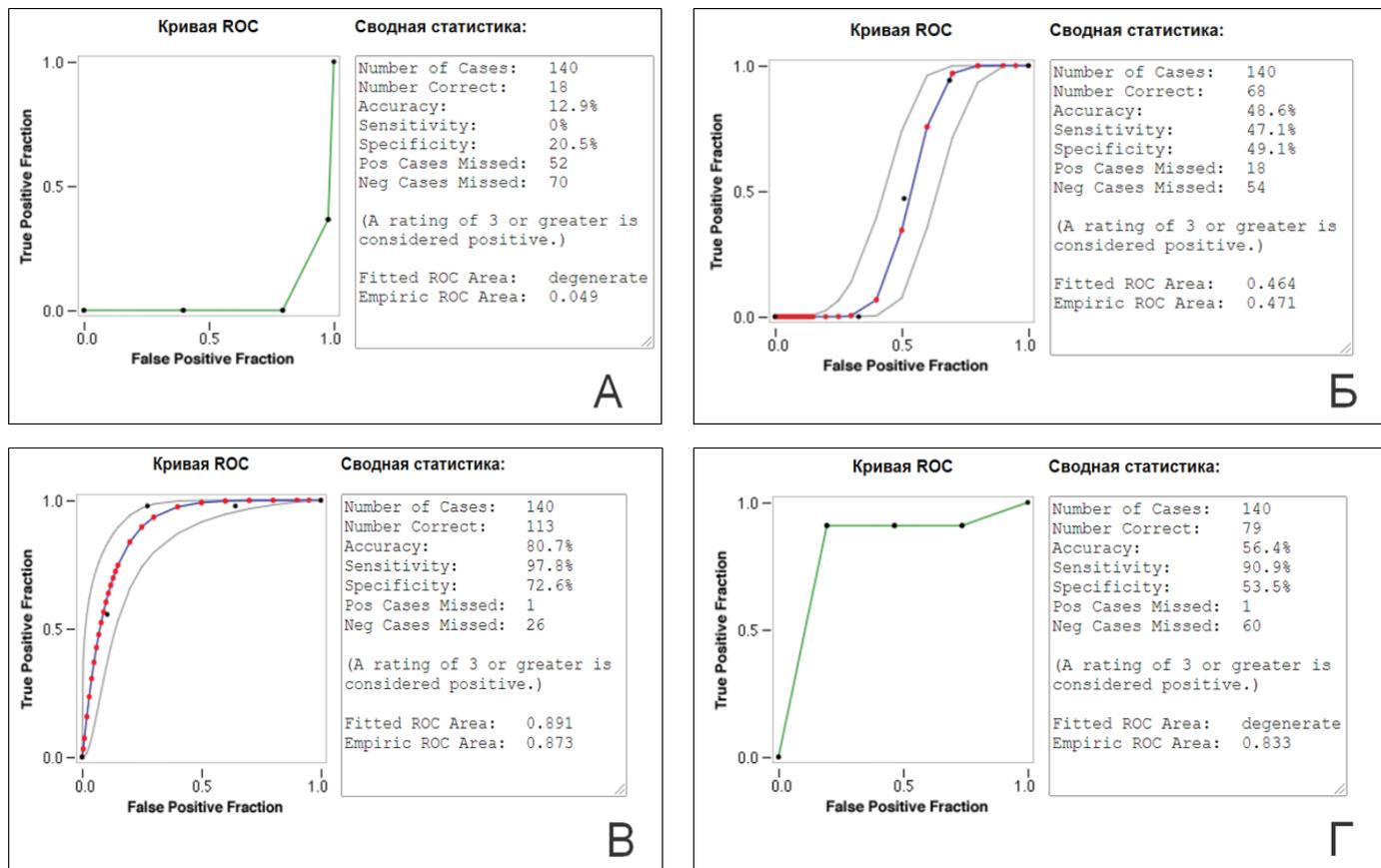


Рис. 6. Чувствительность и специфичность показателей IgM, полученных у больных с острым калькулёзным холециститом, МЕ/мл: А - 100-130; Б - 130-160; В - 160-200; Г - >200

[ДИ 66,1-76,7]; специфичность 97,1% [ДИ 94,4-99,8] (рис. 6).

Выводы. В исследовании установлено, что при деструктивных формах острого холецистита наблюдаются повышение IgG в 1,6 раза в сравнении с группой пациентов с недеструктивным холециститом ($p \leq 0,05$), а также увеличение уровня Ig M в 1,3 раза в сравнении с группой пациентов с недеструктивным холециститом. Изменение показателей IgA у пациентов с деструктивным холециститом в исследовании не отмечалось.

Литература

1. Енцова Л.Л. Значение показателей неспецифической иммунологической реактивности организма в оценке состояния больных холециститом до и после операции: дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / Л.Л. Енцова. – М., 1973. – 123 с.

Entsova L.L. The value of indicators of non-specific immunological reactivity of the body in assessing the condition of patients with cholecystitis before and after surgery: diss. ... cand. med. sciences: 03.00.07 / L.L. Yentsov. – M., 1973. – 123 p.

2. Ильченко А.А. Состояние местного и общего гуморального иммунитета при холецистолитиазе и билиарном «сладже» / А.А. Ильченко, Т.В. Вихрова, М.М. Зотова // Росс. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 1. – С. 10–14.

Ilchenko A.A. The state of local and general humoral immunity in cholecystolithiasis and biliary "sludge" / A.A. Ilchenko, T.V. Vikhrova, M.M.

Zotova // Russ. gastroenterol. journal. – 2001. – No. 1. – P. 10-14.

3. Калыгина Т.А. Фагоцитарная активность лейкоцитов и тест восстановления нитросинего тетразолия у больных хроническим колитом и холециститом / Т.А. Калыгина, Н.Д. Болотова // Иммунологические нарушения при заболеваниях органов пищеварения: сб. научн. тр.; под ред. А.М. Ногаллера. – Рязань, 1981. – Т. 74. – С. 59–62.

Kalygina T.A. Phagocytic activity of leukocytes and the nitrosine tetrazolium recovery test in patients with chronic colitis and cholecystitis / T.A. Kalygina, N.D. Bolotova // Immunological disorders in diseases of the digestive system: coll. of scientific tr.; edited by A.M. Nogaller. – Ryazan, 1981. – Vol. 74. – P. 59-62.

4. Козлова Н.М. Состояние гуморального иммунитета при заболеваниях желчевыводящих путей / Н.М. Козлова // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2006. – №5(51) – С. 93-96.

Kozlova N.M. The state of humoral immunity in diseases of the biliary tract / N.M. Kozlova // Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 2006. – №5 (51). – P. 93-96.

5. Котельникова Л.П. Диагностическая значимость иммуноглобулинов сыворотки крови и печеночной желчи / Л.П. Котельникова, Л.К. Буренкова // Первый Московский международный конгресс хирургов: Материалы конф. – М., 1995. – С. 325–326.

Kotelnikova L.P. Diagnostic significance of serum immunoglobulins and hepatic bile / L.P. Kotelnikova, L.K. Burenkova // The first Moscow International. Congress of Surgeons: Materials of conf. – M., 1995. – P. 325-326.

6. Левкоева Л.Г. Изучение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях пищеварительного тракта / Л.Г. Левкоева, Г.А. Елисеева // Иммунологические нарушения при заболеваниях органов пищева-

рения: Сб. научн. тр.; Под ред. А.М. Ногаллера. – Рязань, 1981. – Т. 74. – С. 22–24.

Levkoeva L.G. The study of circulating immune complexes in chronic diseases of the digestive tract / L.G. Levkoeva, G.A. Eliseeva // Immunological disorders in diseases of the digestive organs: Collection of scientific tr.; Edited by A.M. Nogaller. – Ryazan, 1981. – Vol. 74. – P. 22-24.

7. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ spss / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник - 2020. – №1. – С.151-163. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_140

Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the spss software package / V.A. Mudrov // Zabaikalsky meditsinicheskiy vestnik - 2020. – No. 1. – P. 151-163. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_140

8. Пальцев М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М.: Медицина, 2000. – 528 с.

Palcev M.A. Pathological anatomy / M.A. Fingers, N.M. Anichkov. – M.: Medicine, 2000. – 528 p.

9. Хирургическая помощь в Российской Федерации в период пандемии – основные итоги 2020 года / А.Ш. Ревишвили, В.Е. Оловянный, В.П. Сажин, М.М. Анищенко // Хирургия. Журнал им Н.И. Пирогова. – 2021. – №12. – С.5-14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20211215>

Surgical care in the Russian Federation during the pandemic – the main results of 2020 / A.Sh. Revishvili, V.E. Olovyanny, V.P. Sazhin, M.M. Anishchenko // Surgery. N.I. Pirogov journal named after – 2021. – No. 12. – P. 5-14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20211215>

10. Kerr M.A. Function of immunoglobulin A in immunity / M.A. Kerr // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 751–752.

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.06

УДК 616-002.5:615.281

**В.М. Николаев, Н.М. Краснова, Е.К. Румянцев,
Е.С. Проккопьев, А.Ф. Кравченко, С.И. Софронова,
Д.А. Сычев**

СВЯЗЬ ДЕЛЕЦИОННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ *GSTT1* И *GSTM1* С ПОВЫШЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНЫХ ТРАНСАМИНАЗ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ

НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович – к.б.н., с.н.с. Якутского науч. центра комплексных медицинских проблем, Nikolaev1126@mail.ru; **КРАСНОВА Наталия Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, krasnova14@mail.ru; **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с. ЯНЦ КМП, tzeentch1993@mail.ru; **ПРОКОПЬЕВ Егор Спиридонович** – директор НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, г.Якутск, fiziatria-2010@mail.ru; **КРАВЧЕНКО Александр Федорович** – д.м.н., зам. директора по МПАУ НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева, kravchenkoaf@tub.ykt.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, sara2208@mail.ru; **СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., акад. РАН, ректор, проф. ФГБОУ ДПО Российская мед. академия непрерывного проф. образования Минздрава России, г. Москва, gtarpo@gtarpo.ru.

Результаты нашего исследования показали, что носительство сочетания делеционных генотипов в генах *GSTM1* и *GSTT1* статистически значимо повышает активность АЛТ и АСТ при противотуберкулезной терапии у пациентов якутской национальности. Увеличение уровней АЛТ и АСТ в крови указывает на вероятность гепатоцеллюлярного повреждения печени при проведении противотуберкулезной терапии у носителей сочетания делеционных генотипов (*GSTM1(del)/GSTT1(del)*) фермента глутатион-S-трансферазы.

Ключевые слова: глутатион-S – трансфераза, аланинаминотрансфераза, аспартаминотрансфераза, делеционный полиморфизм, туберкулез, изониазид.

The results of our study showed that the carriage of a combination of deletion genotypes in the *GSTM1* and *GSTT1* genes statistically significantly increases the activity of ALT and

AST during anti-tuberculosis therapy in Yakut patients. An increase in the levels of ALT and AST in the blood indicates the likelihood of hepatocellular liver damage during anti-tuberculosis therapy in carriers of a combination of deletion genotypes (*GSTM1*(del)/*GSTT1*(del)) of the glutathione-S transferase enzyme.

Keywords: glutathione-S transferase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, deletion polymorphism, tuberculosis, isoniazid.

Введение. Туберкулез является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 10 млн чел. в мире заболевают туберкулезом, примерно 1,4 млн из них умирает, смертность от этого заболевания составляет около 14% [21]. Несмотря на это, в Российской Федерации отмечается стабилизация и стойкая тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза. В России в 2020 г. заболеваемость туберкулезом составила 32,4 случая на 100 тыс. населения [10]. Среди пациентов с впервые установленным диагнозом активный туберкулез большую часть составляют больные туберкулезом органов дыхания. По данным И.А. Васильевой и соавт., в 2022 г. пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свой негативный вклад в клиническую структуру туберкулеза. Отмечался рост доли впервые выявленных больных туберкулезом с деструкцией легочной ткани, массивным бактериовыделением и фиброзно-кавернозным туберкулезом [2]. Поэтому в настоящее время наряду с противоэпидемическими и профилактическими мероприятиями в борьбе с эпидемией туберкулеза важную роль играет эффективная противотуберкулезная медикаментозная терапия.

Согласно утвержденным клиническим рекомендациям комбинированная противотуберкулезная терапия изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом назначается пациентам с впервые выявленным туберкулезом при установленной чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину, а также пациентам без бактериовыделения и риска развития множественной лекарственной устойчивости возбудителя [6, 8]. Противотуберкулезная терапия данными лекарственными препаратами может вызывать ряд нежелательных побочных реакций, что может ухудшить результаты лечения. По литературным данным, при лечении туберкулеза нежелательные побочные реакции возникают в 7-69% случаев [42], доля серьезных побочных реакций достигает 22,2%, полная отмена лекарственной терапии требуется в

7,4% случаев [16]. Гепатотоксическая реакция (лекарственное поражение печени) является основной побочной реакцией на противотуберкулезную терапию [5] и причиной отмены препаратов [3]. Наиболее часто, в 10–20% случаев, гепатотоксическая реакция проявляется транзиторным повышением активности аминотрансфераз в плазме крови [1, 29]. Существует много факторов, приводящих к развитию и прогрессированию гепатотоксического эффекта противотуберкулезных препаратов: возраст, пол, ранее существовавшие заболевания печени, этническая принадлежность, хронические интоксикации и т.д. [37, 38, 40, 41, 50].

В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома P450 (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы (*NAT2*), УДФ-глюкуронилтрансферазы (*UGT*), тиопуринметилтрансферазы (*TPMT*), глутатион S-трансферазы (*GST*) и т.д.). В последние годы изучается влияние на фармакокинетику лекарств полиморфизма генов транспортеров лекарственных средств: транспортеров органических анионов (*SLCO1B1*, *OAT-1*, *OAT-3*), транспортеров органических катионов (*OCT-1*) и гликопротеина-P (*ABCB1*). Именно полиморфизм генов обуславливает индивидуальный фармакологический ответ – резистентность (низкая эффективность или вообще ее отсутствие) или развитие неблагоприятной побочной реакции при применении лекарственных средств, в том числе противотуберкулезных [9].

Изониазид является одним из самых эффективных противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, однако он обладает широким спектром нежелательных побочных реакций, среди которых – индуцированное поражение печени. Гепатотоксичность изониазида обусловлена высокой токсичностью препарата, в химической структуре которого содержится гидразидная группа – C(O)-NHNH и его метаболиты – гидразин и ацетилгидразин [11].

В организме изониазид метаболи-

зируется путем ацетилирования с участием фермента *NAT2*. Исследования, оценивающие метаболизм изониазида у пациентов с туберкулезом, показали наличие множества однонуклеотидных замен в структурной области гена *NAT2*, обуславливающих генетические изменения активности фермента [7], приводящие к понижению или, напротив, повышению скорости метаболизма изониазида.

В настоящее время устанавливается влияние полиморфизмов генов ферментов системы биотрансформации *CYP2E1* и *GST* на частоту развития гепатотоксических реакций при применении изониазида [11].

GST – фермент, участвующий в процессе детоксикации. *GST* осуществляет конъюгацию сульфгидрильной группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами, образовавшимися в I фазе биотрансформации. Конъюгации с глутатионом подвергаются ксенобиотики с различной химической структурой, в том числе и изониазид. *GST* существуют в нескольких изоформах, различающихся тканеспецифичной экспрессией. *GSTT1* и *GSTM1* – наиболее важные ферменты семейства *GST* [9]. Существует ряд работ, в которых исследовалась и установлена роль делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1*, как по отдельности, так и в сочетании с увеличением частоты возникновения нежелательных побочных реакций при применении лекарственных средств [4]. Однако полученные данные о влиянии носительства нулевых гомозиготных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* на риск развития гепатотоксических реакций, индуцированных противотуберкулезными препаратами [14], неоднозначные и противоречивые.

Цель исследования – изучить влияние полиморфных генов *GSTM1* и *GSTT1* на активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

Материал и методы исследования. Ретроспективное сравнительное одноцентровое когортное исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практи-

ческий центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева. Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом при ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия».

В исследовании участвовали 53 пациента (группа 1) якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтическое отделение. Среди них были 23 (44%) женщины и 30 (56%) мужчин в возрасте $41,4 \pm 4,2$ года. Критерии включения: 1) впервые в жизни выявленный туберкулез органов дыхания; 2) возраст 18 лет и старше; 3) интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии с обязательным включением изониазида; 4) наличие подписанного информированного согласия пациента. Критерии исключения: генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней. В соответствии с клиническими рекомендациями все пациенты в интенсивной фазе лечения туберкулеза получали изониазид в дозе 5–10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут); этамбутол в дозе 15–25 мг/кг/сут (не более 2000 мг/сут); рифампицин в дозе 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут); пипразинамид в дозе 25–30 мг/кг/сут (более 2500 мг/сут) [6].

Группу контроля (группа 2) составили 74 условно-здоровых добровольца якутской национальности в возрасте $41,7 \pm 3,2$ года, 41 (55%) мужчина и 33 (45%) женщины, подписавшие информированное согласие.

Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Образцы ДНК были протипированы по делеционным полиморфизмам генов биотрансформации: *GSTT1* и *GSTM1*, которые кодируют соответственно ферменты

глутатион-S-трансферазы $\theta 1$ и $\mu 1$. Типирование образцов по генам *GSTT1* и *GSTM1* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике, описанной в работе Zehra и соавт. (2018).

Визуализацию результатов осуществляли электрофоретически в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Результаты ПЦР просматривали в проходящем УФ-свете на трансиллюминаторе. Наличие делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* определяли по отсутствию соответствующих фрагментов: 219 п.н. – для *GSTM1* и 459 п.н. – для *GSTT1*. Наличие этих фрагментов свидетельствует о присутствии, по крайней мере, одной нормальной (без делеции) копии генов. В качестве внутреннего контроля использовали β -глобулин с фрагментом 268 п.н. Свидетельством проведения успешного ПЦР анализа являлось наличие амплификата размером 268 п.н. гена β -глобулина.

Однократно активность АЛТ, АСТ в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе XL-640 (Erba Lachema, Чехия) с

помощью реагентов XL System Pack® (ERBA Mannheim, Чехия). У всех участников исследования утром натощак из локтевой вены забирали 8–9 мл крови в вакуумные пробирки без наполнителя (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS 11,5 for Windows и Microsoft Excel. Данные дискриптивного анализа представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Значимость различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение частоты генотипов в группах больных и здоровых лиц осуществляли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пациенты (группа 1) и условно-здоровые добровольцы (группа 2) были сопоставимы по возрасту ($U=97,0$; $p=0,65$) и полу ($\chi^2=0,45$; $p=0,2$).

Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* с туберкулезом показал, что между исследуемыми группами паци-

Таблица 1

Частота полиморфных делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов с туберкулезом органов дыхания и условно-здоровых добровольцев

Полиморфные варианты	Группа 1, (n=53), n (%)	Группа 2, (n=74), n (%)	χ^2	Уровень значимости
<i>GSTM1</i> (del)	22 (41)	29 (39)	0,07	0,79
<i>GSTT1</i> (del)	27 (51)	32 (43)	0,73	0,39
<i>GSTM1</i> (del) / <i>GSTT1</i> (del)	11 (21)	13 (17)	0,20	0,65
<i>GSTM1</i> (+) / <i>GSTT1</i> (+)	15 (28)	26 (35)	0,20	0,65
<i>GSTM1</i> (+) / <i>GSTT1</i> (del)	16 (30)	19 (26)	0,31	0,57
<i>GSTM1</i> (del) / <i>GSTT1</i> (+)	11 (21)	16 (22)	0,01	0,90

Таблица 2

Активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, и здоровых добровольцев по делеционным генотипам *GSTM1* и *GSTT1*

Полиморфные варианты	Группа 1 (n=53)		Группа 2 (n=74)		АЛТ уровень значимости	АСТ уровень значимости
	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л		
<i>GSTM1</i> (del)	69,22±33,29	38,04±6,97	27,88±2,79	29,69±4,52	0,18	0,52
<i>GSTT1</i> (del)	60,61±23,87	41,74±10,28	31,41±4,37	31,91±5,09	0,51	0,51
<i>GSTM1</i> (del)/ <i>GSTT1</i> (del)	92,45±52,64*	42,86±10,35	24,83±4,56	23,83±1,84	0,04	0,54
<i>GSTM1</i> (+)/ <i>GSTT1</i> (+)	19,95±2,52	21,66±2,10	29,38±3,88	27,25±2,09	0,65	0,13
<i>GSTM1</i> (+)/ <i>GSTT1</i> (del)	36,12±11,64	40,89±16,76	34,42±6,50	29,28±3,31	0,68	0,21
<i>GSTM1</i> (del)/ <i>GSTT1</i> (+)	30,50±8,70	30,00±6,89	28,65±3,60	26,04±1,24	1,00	0,98

* $p < 0,05$.

ентов и здоровых не было обнаружено отличий частоты генотипов *GSTM1* и *GSTT1*, а также между их сочетаниями (табл. 1).

У пациентов, являющихся носителями двойного делеционного генотипа *GSTM1(del)/GSTT1(del)*, уровень АЛТ в сыворотке крови определялся значительно выше, чем у здоровых добровольцев с таким же генотипом. По другим генотипам гена *GST* и его сочетаний значимых различий среди 1-й и 2-й групп не установлено (табл. 2).

При сравнении уровня активности ферментов АЛТ и АСТ среди пациентов нами уставлено статистически значимое увеличение активности трансаминаз ($p=0,038$ и $p=0,047$ соответственно) у носителей двойного делеционного генотипа генов *GSTM1* и *GSTT1*, по сравнению с носителями генотипов, не имеющих делеций в этих генах (табл. 2). Сравнение активности АЛТ и АСТ у носителей остальных вариантов делеционных генотипов и их сочетаний в группе больных нами не установлено.

Основные пути метаболизма изоиазида включают реакцию ацетилирования ферментом NAT2 с образованием N-ацетилизониазида, а также гидролиз ферментом амидазой с образованием гидразина и сопутствующим образованием изоникотиновой кислоты. N-ацетилизониазид гидролизуется амидазой до токсического метаболита ацетилгидразина и изоникотиновой кислоты. Ацетилгидразин может быть дополнительно гидролизован амидазой до гидразина и ацетилирован NAT2 до диацетилгидразина. Низкая активность фермента NAT2 приводит к накоплению ацетилгидразина, который окисляется при участии изофермента цитохрома P450 CYP2E1 в токсичные реакционноспособные метаболиты [7]. Образующиеся при участии фермента CYP2E1 потенциально опасные электрофильные метаболиты изониазида могут быть обезврежены ферментом GST путем конъюгации сульфгидрильной группы глутатиона с метаболитами [12]. Конъюгация с глутатионом опасных метаболитов облегчает их выведение из организма и, таким образом, снижает вероятность токсичности.

В организме человека различают 7 классов цитозольных ферментов GST (α , μ , π , θ , σ , ω , ζ), в которые входят 17 изоформ фермента, каждый кодируется отдельным геном или группой генов, расположенных на разных хромосомах. Изоферменты GST характеризуются широкой субстратной специфичностью, часто их специфич-

ность перекрывается. Так, например, изоферменты GSTA-класса преимущественно связываются с гидроперекисью кумола, GSTM-класса – эпоксидами, GSTP-класс – этакриновой кислотой [19] и т.д.

Наиболее изученными являются гены *GSTM1* и *GSTT1*, поскольку известны их обширные делеционные полиморфизмы размером 16kb и 54-kb соответственно, которые приводят к полному отсутствию белковых продуктов. Дефицит активности фермента GST из-за гомозиготных нулевых мутаций в локусах *GSTM1* и *GSTT1* модулирует восприимчивость к гепатотоксичности, вызванной лекарствами и ксенобиотиками.

Каждый орган обладает уникальным набором изоферментов GST. Так, ген *GSTM1* экспрессируется в 116 тканях и клетках, а экспрессия гена *GSTT1* обнаружена только в 9 тканях человека, согласно базе данных консорциума UniProt [<https://www.uniprot.org>]. В основном оба гена экспрессируются главным образом в печени, занимая ключевое положение в детоксикации и метаболизме большого числа ксенобиотиков.

Некоторые исследователи представили доказательства того, что гомозиготные делеционные мутации этих генов повышают риск повреждения печени, вызванного такими препаратами, как тропглитазон [22, 48], такрин [39], карбамазепин [46] и т.д. Однако до сих пор неясно, являются ли нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* генетическими предикторами повреждения печени при применении противотуберкулезных препаратов.

Имеющиеся исследования по данной проблеме являются весьма противоречивыми. Так, установлено, что гомозиготный нулевой полиморфизм *GSTT1* может быть фактором риска гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезными препаратами, у представителей европеоидной расы [25]. При этом наличие, по крайней мере, одного функционального аллеля *GSTM1* значительно чаще встречалось среди групп с более высокой степенью гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов у бразильцев [32]. Напротив, *GSTT1* и *GSTM1* не были связаны с повышенным повреждением печени, вызванным противотуберкулезными препаратами, в популяции Индии, Кореи [15, 24] и Китая [44]. Показано, что нулевой генотип гена *GSTT1* повышает риск лекарственного поражения печени, в частности, вследствие применения изониазида [34].

Вероятно, противоречивые данные связаны с высокой степенью неоднородности частот делеционных генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* среди разных этнических популяций в мире [35]. Делеция *GSTT1* обнаружена у 20% европеоидов и 80% азиатов. В то время как нулевой генотип *GSTM1* выявляется у 38-67% представителей европеоидной расы, у 33-63% жителей Восточной Азии и у 22-35% африканцев и афроамериканцев [36].

И наконец, проведенный Li et al. [26] метаанализ показал, что полиморфизм *GSTM1* связан с повышенным риском гепатотоксичности, ассоциированной с приемом противотуберкулезных препаратов во всей популяции, особенно среди выходцев из Восточной Азии. При этом статистически значимой связи между полиморфизмом *GSTT1* и риском гепатотоксичности не наблюдалось. Авторы данной работы высказали предположение, что детоксикация противотуберкулезных препаратов в большей степени проходит при участии фермента *GSTM1*, а фермент *GSTT1* способен только частично компенсировать отсутствие *GSTM1*. Исследователи Tang et al. [43], Yang et al. [49] в своих работах пришли к похожим выводам.

В отличие от предыдущих исследований в нашей работе не установлена четкая зависимость повышения уровня АЛТ и АСТ у носителей делеционного генотипа *GSTM1* и/или *GSTT1*. Однако в группе пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания носительство двойного делеционного генотипа *GSTM1(del)/GSTT1(del)* приводило к статистически значимому повышению активности АЛТ и АСТ на фоне противотуберкулезной терапии, по сравнению с носителями генотипов, не имеющих делеций.

Вероятно, в популяции якутов гены *GSTM1* и *GSTT1* в равной степени способны участвовать в детоксикации лекарственных препаратов, используемых при лечении туберкулеза, т.е. в случае отсутствия одного фермента другой полностью способен компенсировать его отсутствие. Поскольку наше исследование является предварительным, выполненным на небольшом материале, нуждается в дальнейшем исследовании.

Кроме того, были интересны результаты, полученные в группе здоровых добровольцев. Нами наблюдалась тенденция к повышению уровней трансаминаз в организме носителей делеционного генотипа гена *GSTT1*, а также в сочетании с *GSTM1(+)*/

GSTT1(del). Вероятно, это является свидетельством того, что ген *GSTT1* имеет большее значение в детоксикации эндогенных метаболитов в отличие от гена *GSTM1*.

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования показали, что носительство сочетания делеционных генотипов в генах *GSTM1* и *GSTT1* статистически значимо повышает активность АЛТ и АСТ при противотуберкулезной терапии у пациентов якутской национальности. Увеличение уровней АЛТ и АСТ в крови указывает на вероятность гепатоцеллюлярного повреждения печени при проведении противотуберкулезной терапии у носителей сочетания делеционных генотипов (*GSTM1(del)/GSTT1(del)*) фермента глутатион-S-трансферазы.

Литература

1. Бабушкина А.А. Некоторые параметры функционального состояния печени в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии у пациентов Тюменского ОПТД / А.А. Бабушкина, И. Н. Охотина, С.П. Черкасова // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21. – № 1(101). – С. 107-110.
2. Babushkina, A. A. Some parameters of the functional state of the liver in the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy in patients of the Tyumen OPTD / A.A. Babushkina, I.N. Okhotina, S.P. Cherkasova // Medical Science and Education of the Urals. - 2020. - T. 21, № 1 (101). - P. 107-110.
3. Васильева И.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. / И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
4. Vasilyeva I.A. Epidemiological situation in tuberculosis during the years of the COVID-19 pandemic - 2020-2021 / I.A. Vasilyeva, V.V. Testov, S.A. Sterlikov // Tuberculosis and lung diseases. - 2022. - T. 100, No. 3. - P. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
5. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания / Н.М. Краснова, Н.Е. Евдокимова, А.А. Егорова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 7-8. – С. 31-36.
6. Influence of the type of acetylation on the frequency of isoniazid hepatotoxicity in patients with newly diagnosed respiratory / Krasnova N.M. Evdokimova N.E. Egorova A.A. [et al.] // Antibiotics and chemotherapy. 2020. V. 65. No. 7-8. - P. 31-36
7. Возможности клинической фармакогенетики в персонализированном применении антибактериальных лекарственных средств / Е.И. Кондратьева, О.Г. Новоселова, Н.В. Петрова [и др.] // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, №12(162). – С. 11-20.
8. Possibilities of clinical pharmacogenetics in the personalized use of antibacterial drugs / E.I. Kondratyeva, O.G. Novoselova, N.V. Petrova et al. // Medical genetics. - 2015. - T.14. - No. 12 (162). – P.11-20
9. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 6. – С. 60–9.
10. Ivanova D.A. Undesirable adverse reactions in the treatment of patients with tuberculosis / D.A. Ivanova // Tuberculosis and Lung Diseases 2011. No. 6. – P. 60–9.
11. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». 2020.
12. Clinical guidelines Tuberculosis in adults, 2020.
13. Краснова Н.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты / Н.М. Краснова, В.М. Николаев // Российский журнал персонализированной медицины. -2022. – Т.2, №3. – С.38-46. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46
14. Krasnova N.M. Isoniazid-induced liver injury: pharmacogenetic aspects / N.M. Krasnova, V.M. Nikolaev // Russian Journal of Personalized Medicine. 2022;2(3):38-46. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46
15. Приказ Минздрава РФ от 05.04.2019 № 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»
16. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 5, 2019 No. 199 "On approval of the departmental target program "Prevention and control of socially significant infectious diseases"
17. Прикладная фармакогенетика / Д.А. Сычев, Ш.П. Абдуллаев, А.С. Аметов [и др.]; под ред. д.м.н., проф., член-корр. РАН Д.А. Сычева. – М.: Триада, 2021. – 496 с.
18. Applied pharmacogenetics: monograph / Sh.P. Abdullaev, D.A. Sychev A.S. Ametov [et al.]; under the editorship of d.m.s., professor, corresponding member. RAS D.A. Sychev. – M.: Triada, 2021. - 496 p.
19. Российский статистический ежегодник. 2021: Стат.сб. / Росстат. – Р76 М., 2021 – 692 с. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>
20. [Russian statistical yearbook. 2021: Stat. / Rosstat. - P76 M., 2021 - 692 p. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>]
21. Сналина Н.Е. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида / Н.Е. Сналина, Д.А. Сычев // Молекулярная медицина. – 2018. – №2. <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-04>
22. Snalina N.E., Sychev D.A. Genetic predictors of isoniazid hepatotoxicity // Molecular Medicine. 2018; (2): -<https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-04>
23. Степанова Н.А. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз / Н.А. Степанова, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9, №2. – С. 13-16. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16
24. Stepanova N.A., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Syndrome of intoxication in patients with pulmonary tuberculosis depending on the polymorphism of the genes of the glutathione transferase system // Journal of Infectology. - 2017. - V.9. - No. 2. - P. 13-16. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16]
25. Antituberculosis Agents. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; September 22, 2017.
26. Chanhom N, Wattanapokayakit S, Satproedprai N, et al. CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms and their associations with susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury in Thai tuberculosis patients. *Heliyon*. 2021;7(4):e06852. Published 2021 Apr 20. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e06852
27. Chatterjee S, Lyle N, Mandal A, Kundu S. GSTT1 and GSTM1 gene deletions are not associated with hepatotoxicity caused by antitubercular drugs. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(4):465-470. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01101.x
28. Borisov S.E. et al. Effectiveness and safety of the bedaquiline-containing six-month chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis patients. // *Tuberculosis and socio-important diseases*. – 2015. – № 3. – P. 30-49.
29. Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. Genetic Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12(5-6):389-439. doi:10.1080/10937400903158375
30. Hassan HM, Guo HL, Yousef BA, Luyong Z, Zhenzhou J. Hepatotoxicity mechanisms of isoniazid: A mini-review. *J Appl Toxicol*. 2015;35(12):1427-1432. doi:10.1002/jat.3175
31. Hayes JD, McLellan LI. 1999. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic. Res*. 31:273–300
32. Huang YS. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(1):1-8. doi:10.1517/17425255.3.1.1
33. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>
34. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(1):60-70. doi:10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-090
35. Jokhadze T, Buadze T, Gaiozishvili M, Kiria N, Khujadze I, Lezhava T. *Georgian Med News*. 2019;(296):111-116.
36. Kim SH, Yoon HJ, et al. GSTT1 and GSTM1 null mutations and adverse reactions induced by antituberculosis drugs in Koreans. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010;90(1):39-43. doi:10.1016/j.tube.2009.12.001
37. Leiro V, Fernández-Villar A, Valverde D, et al. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Caucasian population. *Liver Int*. 2008;28(6):835-839. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01700.x
38. Li C, Long J, Hu X, Zhou Y. GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(7):859-868. doi:10.1007/s10096-013-1831-y
39. Liu F, Jiao AX, Wu XR, et al. Impact of glutathione S-transferase M1 and T1 on anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese pediatric patients. *PLoS One*. 2014;9(12):e115410. Published 2014 Dec 19. doi:10.1371/journal.pone.0115410
40. Meng X, Maggs JL, Usui T, et al. Auto-oxidation of Isoniazid Leads to Isonicotinic-Lysine Adducts on Human Serum Albumin. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(1):51-58. doi:10.1021/tx500285k
41. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1030-1036. DOI: 10.1111/bcp.12885
42. Metushi IG, Cai P, Zhu X, Nakagawa T, Uetrecht JP. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):911-914. doi:10.1038/clpt.2010.355

31. Metushi IG, Hayes MA, Uetrecht J. Treatment of PD-1(-/-) mice with amodiaquine and anti-CTLA4 leads to liver injury similar to idiosyncratic liver injury in patients. *Hepatology*. 2015;61(4):1332-1342. doi:10.1002/hep.27549

32. Monteiro TP, El-Jaick KB, Jeovanio-Silva AL, et al. The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Clin Pharm*

Ther. 2012;37(6):712-718. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01368.x

33. O'Connor C, Brady MF. Isoniazid. In: StatPearls. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; April 8, 2022.

34. Perwitasari DA, Atthobari J, Wilffert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2015;47(2):222-228. doi:10.3109/03602532.2014.984070

35. Pourkeramati A, Zare Mehrjardi E, Dehghan Tezerjani M, Seifati SM. Association of GSTP1, GSTT1 and GSTM1 Gene Variants with Coronary Artery Disease in Iranian Population: A Case-Control Study. *Int J Gen Med*. 2020;13:249-259. Published 2020 May 28. doi:10.2147/IJGM.S252552

Полный список литературы находится в редакции.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.К. Захарова, И.П. Луцкан, Т.Р. Поскачина

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ. РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

DOI 10.25789/УМЖ.2022.79.07

УДК 617.736 (571.56)

Проведен анализ результатов лечения пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией современным антиангиогенным препаратом, зарегистрированным в России в ноябре 2020 г. После трех интравитреальных инъекций в рекомендуемом режиме Treat&Extend при обследовании у пациентов отмечалась положительная динамика как по анатомическим, так и функциональным показателям.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, отслойка пигментного эпителия сетчатки, субретинальная жидкость, антиангиогенная терапия, интравитреальная инъекция.

The results of treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration with a modern anti-angiogenic drug registered in Russia in November 2020 were analyzed. After three intravitreal injections in the recommended Treat&Extend regimen, the patients showed positive dynamics in both anatomical and functional parameters during the examination.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal pigment epithelium detachment, subretinal fluid, anti-angiogenic therapy, intravitreal injection.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из лидирующих причин снижения зрения у лиц старше 50 лет в экономически развитых странах мира, характеризуется необратимым прогрессирующим поражением центральной зоны сетчатки. Прогнозируемое число людей с возрастной дегенерацией желтого пятна в мире к 2040 г. увеличится до 288 млн [20].

В России в 25% случаев инвалидность по зрению развивается вследствие заболеваний глазного дна, ВМД среди них является одной из ведущих причин [12].

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)), по данным годовых отчетов Министерства здравоохранения (МЗ) РС(Я), заболеваемость ВМД в 2019 г. составляла 95,9 на 100 тыс. населения, в

2021 г. – увеличилась на 26%, что связано с повышением доступности диагностической опции – оптической когерентной томографии (ОКТ) – в связи с увеличением количества томографов в РС(Я) и специалистов, владеющих данной методикой исследования.

Неоваскулярная форма («влажная») возрастной макулярной дегенерации (нВМД) характеризуется появлением патологической хориоидальной неоваскуляризации, обусловленной прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки или нейроэпителий. В дальнейшем возможно накопление интратретинальной жидкости (ИРЖ), жидкости под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ), субретинальной жидкости (СРЖ) — между нейросенсорной частью сетчатки и РПЭ. Это может приводить к быстро прогрессирующим значительным нарушениям центрального зрения и выраженному снижению качества жизни в целом [5].

Современные успехи в лечении нВМД обусловлены активным использованием препаратов, подавляющих неоваскуляризацию [7, 10, 13, 17]. Анти-

ангиогенная терапия позволяет значительно улучшить анатомические и функциональные показатели пациентов с нВМД. Поскольку данное заболевание является хроническим и требует длительного лечения, что создает нагрузку для пациента и для лечебных учреждений, актуальными остаются подбор оптимального режима дозирования, который позволил бы снизить количество необходимых инъекций без потери терапевтического эффекта [1, 4, 8], а также внедрение новых современных препаратов, обладающих данными функциями [2, 3].

В РС(Я) ингибиторы ангиогенеза для лечения нВМД внедрены с 2012 г. По данным государственного автономного учреждения «Якутская республиканская офтальмологическая клиническая больница» (ЯРОКБ), за 2019-2021 г. число интравитреальных введений ингибиторов (ИВИ) ангиогенеза увеличилось почти в 2 раза, на 49,3%, с 659 в 2019 г. до 1300 в 2021 г., из них около 50% выполнены пациентам с нВМД.

В 2021 г. в стационаре ЯРОКБ для лечения пациентов с нВМД внедрён бролуцизумаб – новая молекула, зарегистрированная в России в ноябре

ЗАХАРОВА Екатерина Кимовна – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС(Я) ЯРОКБ, доцент Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова, katya1961@mail.ru; **ЛУЦКАН Иван Петрович** – к.м.н., гл. врач ЯРОКБ, доцент МИ СВФУ; **ПОСКАЧИНА Тамара Романовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ.

2020 г. Это следующее поколение препаратов, подавляющих хориоидальную неоваскуляризацию, вариабельный домен моноклонального антитела. Его эффект основан на уникальных свойствах молекулы: низкая молекулярная масса и высокая молярная концентрация способствуют достижению выраженного по скорости и длительности терапевтического эффекта. В настоящее время препарат получил одобрение на использование более чем в 60 странах мира, в том числе и в России [6,11,15,16,19].

Цель исследования: анализ результатов лечения пациентов с нВМД препаратом бролуцизумаба в условиях реальной клинической практики в 2021 г.

Материал и методы исследования. В 2021 г. в стационаре ЯРОКБ выполнено 190 интравитреальных инъекций бролуцизумабом 129 пациентам в возрасте от 55 до 85 лет с диагнозом нВМД, из них 20% – не получавшие лечение ингибиторами ангиогенеза, 80% – получавшие другой ангиогенный препарат. В исследуемый период из 129 пациентов 17 получили три инъекции, 27 – две, 85 – по одной инъекции.

В группе пациентов, получивших три инъекции, 41% уже получали лечение другими ингибиторами ангиогенеза, интравитреальное введение бролуцизумаба проводилось в рекомендуемом режиме Treat&Extend – «лечить и увеличивать интервал» через 3-4 мес. [9,14].

Функциональный ответ на проводимое лечение оценивался по изменению максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ), анатомический ответ – по динамике патологической жидкости в сетчатке (ИРЖ и СРЖ) и отслойке пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) [5,18].

Результаты лечения представляем на примере двух собственных клинических наблюдений.

Клинический пример №1. Пациент М., 72 года, обратился в клинику ЯРОКБ в феврале 2019 г. с жалобами на снижение зрения, появление тёмного «пятна» перед левым глазом.

Визит 1-й (23.02.2019 г.) OS: МКОЗ OS = 0,06 н/к (не корригируемая); ВГД OS – 29 мм рт. ст. по Маклакову.

На ОКТ левого глаза (рис. 1, А, а) определялись: СРЖ, интравитреальные включения, субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ). В режиме ОКТ-ангиографии (рис. 1, А, б - в) – обширная петлевидная сосудистая сеть в форме «коралла» в наружной сетчатке.

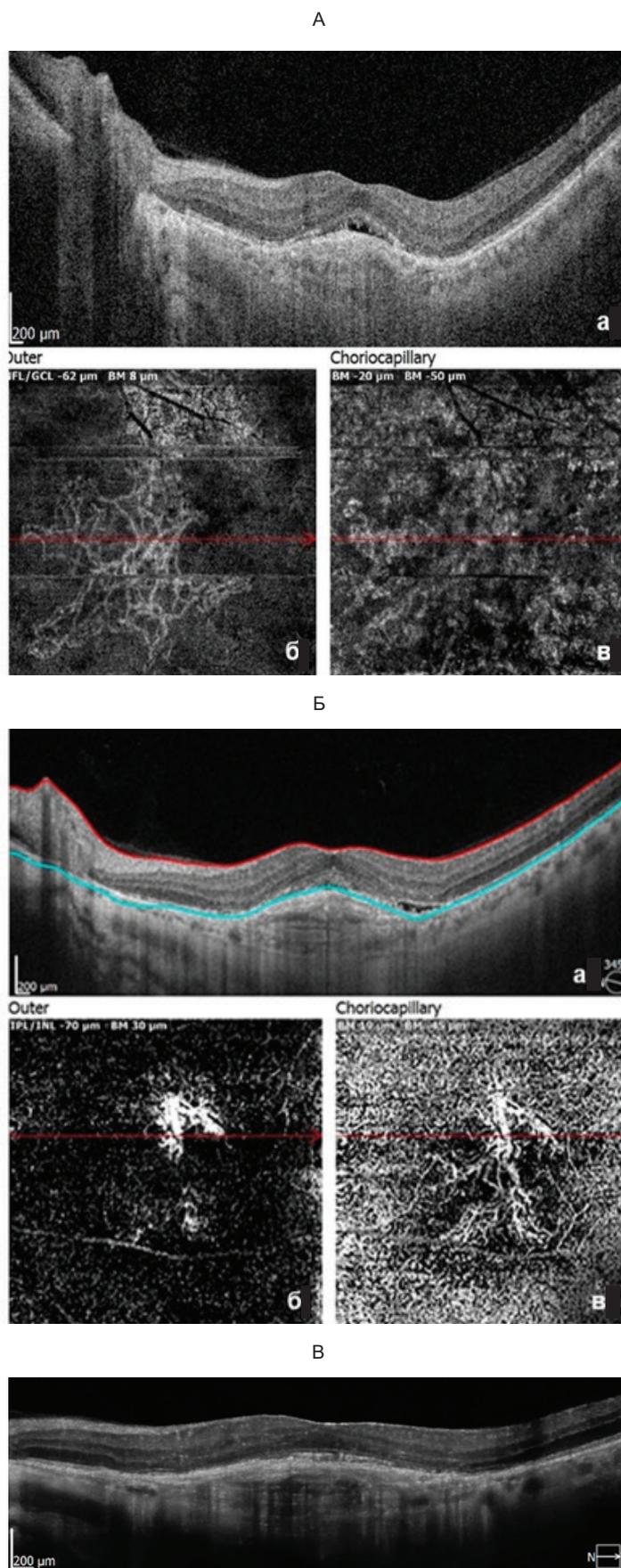


Рис. 1. Пациент М. А – 23.02.2019, Б – 24.07.2020. а – ОКТ макулярной области левого глаза, б – ОКТА на уровне наружной сетчатки, в – ОКТА на уровне хориокапилляров. В – ОКТ макулярной области левого глаза 14.11.2021

Диагноз: OS – ВМД, хориоидальная неоваскуляризация I типа; ОУГ (открытоугольная глаукома) III «в» стадии, неполная осложнённая катаракта.

С 2019 г. пациенту выполнены 11 ИВИ афлиберцептом в левый глаз, а также операции: факэмульсификация (ФЭ) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и непроницающая глубокая склерэктомия (НГСЭ).

В ходе лечения пациент был переведён на бролуцезумаб с сохранением режима Treat&Extend.

Визит 11-й (24.07.2020) OS: МКОЗ OS = 0,3 н/к; ВГД – 18 мм рт. ст.

В результате проведённого лечения по данным ОКТ (рис. 1, Б, а) наблюдалось: снижение высоты нейрорепителлия (НЭ), уменьшение интратетинальных включений, снижение высоты СНМ, однако тонкий слой СРЖ ≤ 200 мкм субфовеолярной локализации сохранялся. По данным ОКТ-ангиографии (рис. 1, Б, б-в) прослеживались «зрелые сосуды» в наружной сетчатке и слое хориокапилляров. Пациент постоянно видел полупрозрачное «пятно» перед левым глазом.

С апреля 2021 г. пациенту выполнено 3 ИВИ бролуцезумабом, в режиме Treat&Extend 1 раз в 3 мес. Через месяц после 3-й инъекции на контрольном осмотре выявлена положительная динамика.

Визит 15-й (14.11.2021) OS: МКОЗ OS = 0,5 н/к; ВГД – 17 мм рт.ст.

На ОКТ СРЖ не выявлено (рис. 1, В). Пациент отметил улучшение зрения, повышение чёткости, отсутствие полупрозрачного «пятна» перед левым глазом.

Клинический пример № 2. Пациент К., 67 лет. Жалобы на деформацию линий, невозможность читать.

Визит 1-й (26.07.2021г.) OS: МКОЗ OS = 0,3 н/к.

По данным ОКТ (рис. 2, а): фовеолярный профиль деформирован. Толщина сетчатки увеличена, отслойка НЭ, отслойка ПЭС с содержимым смешанной рефлексивности. Субфовеолярно определяется СНМ, контур ПЭС неоднородный, прерывистый.

Диагноз: OS ВМД, хориоидальная неоваскуляризация I типа.

Выполнены 3 загрузочные ИВИ бролуцезумабом с интервалом в 1 мес. На контрольном осмотре через 1 мес. после 3-й инъекции выявлена положительная динамика.

Визит 3-й (24.09.2021г.) OS: МКОЗ OS = 0,5 н/к.

По данным ОКТ (рис. 2, б): деформация фовеолярного профиля значительно меньше, сохраняется плоская отслойка ПЭС с содержимым средней рефлексивности, контур ПЭС неоднородный, прослеживается прерывистый слой сочленения фоторецепторов.

Результаты и обсуждение. После 3 ИВИ бролуцезумабом все 17 пациентов субъективно отмечали улучшение

зрения: уменьшение искажений линий, исчезновение «пятна» перед глазом или «пятно» стало более прозрачным.

К основным результатам лечения можно отнести:

1. Улучшение максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) на 1- 2 строки в 75% случаев.

2. По данным ОКТ, в 100% случаев отмечена положительная динамика: отсутствие или значительное уменьшение патологической жидкости в сетчатке (ИРЖ, СРЖ) и ОПЭС.

3. При переключении пациентов с инъекций другими антиангиогенными препаратами проведение загрузочных доз не потребовалось, терапия продолжена в режиме «лечить и увеличивать интервал».

4. Из 96 пациентов, получивших от 1 до 2 ИВИ бролуцезумаба, 62 пациентам через 1 мес. проведено диагностическое обследование, показавшее, по данным ОКТ, у 64% из них положительную динамику.

5. На фоне терапии при проведении 190 ИВИ бролуцезумаба 129 пациентам ни в одном случае не наблюдалось проявлений местных нежелательных реакций.

Заключение. У всех 17 пациентов, получивших 3 ИВИ бролуцезумаба отмечалась положительная динамика по анатомическим и функциональным показателям.

Учитывая особенности региона Республики Саха (Якутия) – огромную территорию площадью 3,1 млн. км², низкую плотность населения 0,3 чел. на 1 км², что ведёт к несоблюдению режима дозирования вследствие большой удалённости пациентов от клиники, – терапия бролуцезумабом позволит перейти на режимы с меньшим количеством визитов, что повысит приверженность пациентов к лечению и сохранит их зрительные функции.

В сохраняющихся условиях ограничительных мероприятий в связи с профилактикой распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 лечение пациентов бролуцезумабом позволяет снизить нагрузку на пациента и систему здравоохранения.

Литература

1. Астахов Ю.С. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией / Астахов Ю. С., Нечипоренко П.А. // Офтальмологич. ведомости. - 2019. - Т. 12, № 2. - С. 47-56. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezhimy-naznacheniya-ingibitorov-angiogeneza-pri-lechenii-patsientov-s-neovaskulyarnoi-vozrastnoi-makulyarnoi-degeneratsiei>

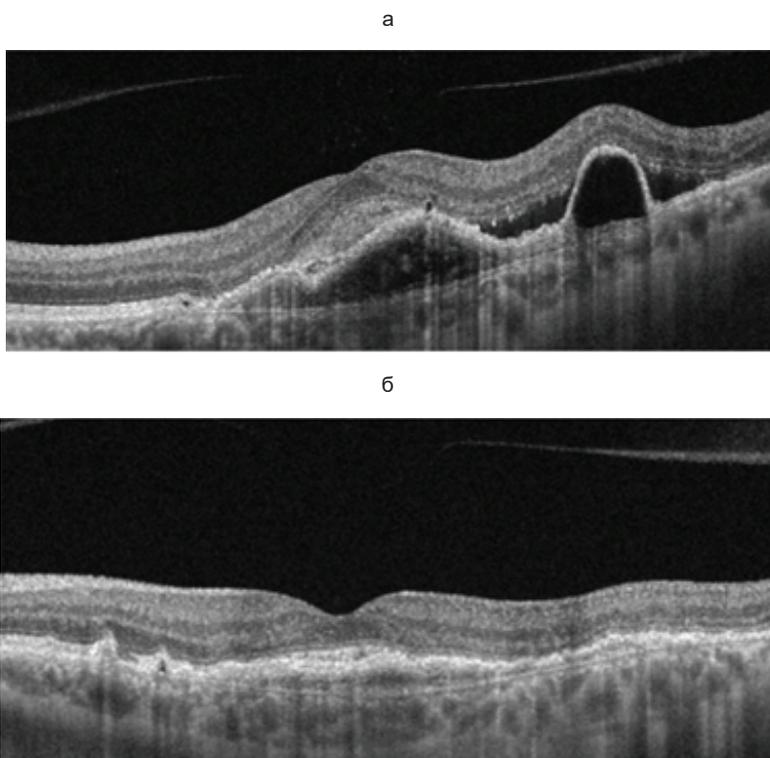


Рис. 2. Пациент К. ОКТ макулярной области левого глаза: а – 26.07.2021, б – 24.09.2021

Astakhov YuS. Modes of administration of angiogenesis inhibitors in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration/ Astakhov YuS, Nechiporenko PA. // *Ophthalmological vedomosti*. - 2019. - V. 12, No. 2. - P. 47-56.

2. Бобыкин Е.В. Лечение заболеваний макулы: взгляд в будущее (обзор литературы) / Бобыкин Е.В. // *Отражение*. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 61-72. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?44251>

Bobykin EV. Treatment of macular diseases: a look into the future (literature review) / Bobykin EV. // *Reflection*. - 2020. - V.10, No.1. - P. 61-72.

3. Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии (обзор литературы) // *Практич. медицина*. - 2018. - Т. 16, № 5. - С. 104-111. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezhimy-primeneniya-antiangiogennoy-terapii-dlya-lecheniya-zabolevaniy-makuly-v-oftalmologii-obzor-literatury>

Bobykin EV. Modes of application of antiangiogenic therapy for the treatment of macular diseases in ophthalmology. Literature review/ Bobykin EV. // *Practical medicine*. - 2018. - V.16, No. 5. - P. 104-111.

4. Бобыкин Е.В. Удовлетворенность лечением пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, получающих антиангиогенную терапию/ Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Нерус И.А., Морозова О.В. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. - 2019. № 2 (76). С. 14-18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/udovletvorennost-lecheniem-patsientov-s-neovaskulyarnoy-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsiey-poluchayuschih-antiangiogennuyu>

Bobykin EV. Satisfaction with the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration receiving antiangiogenic therapy/ Bobykin EV, Korotkih SA, Nerus IA, Morozova OV. // *Pacific Medical Journal*. - 2019; No. 2(76). - P. 14-18.

5. Будзинская М.В. Новые качественные методы оценки «жидкости» в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации / Будзинская М.В., Плюхова А.А. // *Офтальмология*. - 2021. - Т.18, №2. - С. 222-227. URL: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1536h>

Budzinskaya MV. New qualitative methods for assessing the "fluid" in the retina in age-related macular degeneration / Budzinskaya MV, Plyukhova AA. // *Ophthalmology*. - 2021. - V. 18, N. 2. - P. 222-227. DOI:10.18008/1816-5095-2021-2-222-227

6. Будзинская М.В. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки / Будзинская М.В., Плюхова А.А. // *Там же*. - Т. 18, № 3S. - С. 638-645. URL: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1634>

Budzinskaya MV. Prospects of antiangiogenic therapy in retinal diseases / Budzinskaya MV, Plyukhova AA. // *Ibid.* - V.18. N. 3S. - P. 638-645. DOI:10.18008/1816-5095-2021-3S-638-645

7. Гаврилова Н.А. Анализ результатов проведения клинических исследований при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации за 2005–2020 гг. Обзор литературы/ Гаврилова Н. А., Гаджиева Н. С., Тищенко О. Е., Зиновьева А. В. // *Там же*. - 2022. - Т.19, №1.

С. 22-32. URL: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1766/930>

Gavrilova NA. Analysis of the results of clinical studies in neovascular age-related macular degeneration for 2005-2020. Literature review / Gavrilova NA, Gadzhieva NS, Tishchenko OE, Zinovieva AV // *Ibid.* - 2022. - V. 19, N.1. - P. 22-32. DOI:10.18008/1816-5095-2022-1-22-32

8. Дурасов А.Б. Терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: обоснованные ожидания врача и пациента/ Дурасов А.Б. // *PMЖ. Клинич. офтальмология*. - 2021. Т. 21, № 3. С. 169-174. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-neovaskulyarnoy-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii-vobosnovannye-ozhidaniya-vracha-i-patsienta>

Durasov AB. Therapy of neovascular age-related macular degeneration: reasonable expectations of a doctor and a patient / Durasov AB. // *Clinical ophthalmology*. - 2021. V. 21, N. 3. P. 169-174. DOI:10.32364/2311-7729-2021-21-3-169-174

9. Иошин И.Э. Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией/ Иошин И.Э., Аноприева Т.А. // *Российский офтальмологич. журнал*. - 2019. - Т. 12, № 3. - С. 102-112. URL: <https://roj.igb.ru/jour/article/view/307>

Ioshin IE. Approaches to the appointment of antiangiogenic drugs in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration/ Ioshin I.E, Anoprieva TA. // *Russian Ophthalmological Journal*. - 2019. - V. 12, N. 3. - P. 102-112. DOI:10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112

10. Королева И.А. Фармакотерапия ВМД: обзор новых тенденций / Королева И.А., Гветадзе А.А., Романова Т.Б. // *PMЖ. Клинич. офтальмология*. - 2019. - Т. 19, № 2. - С. 105-109. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoterapiya-vmd-obzor-novyh-tendentsiy>

Koroleva IA. Pharmacotherapy of AMD: an overview of new trends / Koroleva IA, Gvetadze AA, Romanova TB. // *RMJ. Clinical ophthalmology*. - 2019; - V. 19, N. 2. - P. 105-109. DOI:10.32364/2311-7729-2019-19-2-105-109

11. Медведева Л.М. Некоторые аспекты патогенеза и лечения возрастной макулярной дегенерации/ Медведева Л.М. // *Вестник Витебского ГМУ*. - 2021. - Т. 20, № 5. - С. 7-14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-patogeneza-i-lecheniya-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii-1>

Medvedeva LM. Some aspects of pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration / Medvedeva LM. // *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. - 2021. - V. 20, N.5. - P. 7-14. DOI:10.22263/2312-4156.2021.5.7

12. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации/ Нероев В.В. - СПб.: «Белые ночи», 2017. organum-visus.com, eye-portal.ru, glaucoma-eye-portal.ru

Neroev VV. Visual disability in the Russian Federation/ Neroev VV. - SPb: 'Belye nochi' [White Nights]. 2017. organum-visus.com, eye-portal.ru, glaucoma-eye-portal.ru

13. Первый клинический опыт применения афлиберцепта в лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной де-

генерацией, резистентной к ранибизумабу/ Жайворонок Н.С., Егоров В.В., Смолякова Г.П. [и др.] // *Современные технологии в офтальмологии*. - 2018. - № 2. С. 144-147. URL: <https://khvmtk.ru/assets/files/conf2018/sbornik2018.pdf#page=144>

The first clinical experience of using aflibercept in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration resistant to ranibizumab / Zhayvoronok N. S., Egorov V. V., Smolyakova G. P. [et al.]. // *Modern technologies in ophthalmology*. - 2018. - N. 2. - P. 144-147.

14. Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике/ Файзрахманов Р.Р. // *Российский офтальмологич. журнал*. - 2019. - Т. 12, № 2. - С. 97-105. URL: <https://roj.igb.ru/jour/article/view/279/236>

Fayzrakhmanov RR. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to real clinical practice/ Fayzrakhmanov RR. // *Russian Ophthalmological Journal*. - 2019. - V.12, N. 2. - P. 97-105. DOI:10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105

15. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии / Фурсова А.Ж., Забанова В.Е., Гамза Ю.А. [и др.] // *Вестник офтальмологии*. - 2021. - Т. 137, № 2. - С. 114-122.

Profile of ophthalmological safety of antiangiogenic therapy/ Fursova AZh, Zabanova VE, Gamza YuA [et al.]. // *Bulletin of Ophthalmology*. - 2021, - V. 137, N. 2. - P. 114-122. DOI: 10.17116/oftalma2021137021114

16. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. [et al.] HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. - 2020. Vol.127, N.1. URL: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(18\)33018-5/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(18)33018-5/fulltext)

17. Garca-Quintanilla L., Luaces-Rodriguez A., Gil-Martnez M. [et al.] Pharmacokinetics of Intravitreal Anti-VEGF Drugs in Age-Related Macular Degeneration // *Pharmaceutics*. - 2019. Vol. 11, N. 8. P. 365. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723750/>

18. Schmidt-Erfurth U., Vogl W.D., Jampol L.M., Bogunovic H. Application of Automated Quantification of Fluid Volumes to Anti-VEGF Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. - 2020. Vol. 127, N. 9. - P. 1211-1219. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642020302682>

19. Tadayoni R., Sararols L., Weissgerber G. [et al.] Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2021. Vol. 244. N. 2. P. 93-101. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/513048>

20. Wong W. L. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob Health*. 2014;2: e106–e116.

А.Ю. Добродеев, Д.И. Азовский, Д.Н. Костромицкий,
Н.В. Безгодова, С.Г. Афанасьев, А.С. Тарасова,
А.В. Августинovich

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ БЕСПИГМЕНТНОЙ МЕЛАНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI 10.25789/УМЖ.2022.79.08

УДК 616.345-006.81-089

В статье приводится описание клинического случая, который демонстрирует возможности хирургического лечения первичной беспи- гментной меланомы толстой кишки с удовлетворительными онкологическими результатами.

Ключевые слова: первичная беспи- гментная меланома, толстая кишка, хирургическое лечение.

The article describes a clinical case that demonstrates the possibilities of surgical treatment of primary non-pigmented melanoma of the colon with satisfactory oncological results.

Keywords: primary non-pigmented melanoma, colon, surgical treatment.

Введение. Меланома – агрессив- ная опухоль, развивающаяся в резуль- тате злокачественной трансформации меланоцитов. Основной локализацией меланомы является кожа, но имеют- ся сообщения о первичной мелано- ме различных органов [1]. По данным Американской коллегии хирургов и Американского общества онкологов в период с 1985 по 1994 г., из 84836 слу- чаев меланомы наиболее часто встре- чалось поражение кожи – 91,2%, глаз – 5,2, слизистой оболочки желудочно- кишечного тракта (ЖКТ) – 1,3, в ряде случаев первичная локализация опу- холи установлена не была – 2,2% [2].

Первичная меланома ЖКТ встреча- ется крайне редко [3], так как в норме в слизистой пищеварительного тракта меланоциты отсутствуют и появляются они только при нарушении онтогенеза. В настоящее время существует не- сколько теорий о появлении мелано- цитов в толстой кишке: одни авторы полагают, что первичные меланомы кишечника происходят из меланобла- стических клеток нервного гребня,

которые мигрируют через пупочно-ме- зентериальный канал в дистальную подвздошную кишку [4], по мнению других – эти опухоли происходят из клеток APUD-системы [5] либо из ней- робластических клеток Шванна кишеч- ной вегетативной нервной системы [6]. Вместе с тем ряд исследователей считают, что первичной меланомы тол- стой кишки не существует, а все вы- явленные случаи являются лишь ме- тастатическими очагами из первичной меланомы кожи, которая протекает бессимптомно или находится в фазе ремиссии [7, 8]. В связи с этим вопрос по поводу первичного или метаста- тического происхождения меланом ЖКТ до сих пор остаётся открытым.

По данным мировой литературы, на 2018 г. было описано 36 наблюдений первичной меланомы толстой кишки [3]. Случаи развития беспи- гментной меланомы ЖКТ являются еще более редкими [9], что обуславливает акту- альность изучения данного типа опу- холей. В представленной статье мы рассмотрим клинический случай хи- рургического лечения больного с пер- вичной беспи- гментной меланомой по- перечно-ободочной кишки.

Больной Т., 60 лет, обратился в НИИ онкологии ТНИМЦ в июле 2021 г. с жалобами на периодические боли в мезогастральной области. При обследовании во время видеокolonоскопии (08.07.2021 г.) в просвете поперечно- ободочной кишки была выявлена эк- зофитная опухоль, суживающая про- свет кишки до щелевидного (рис. 1). Взята биопсия. При гистологическом исследовании: недифференцирован- ная опухоль эпителиоидно-клеточного типа, солидного строения.

После стандартной плановой предо-

перационной подготовки 24.08.2021 г. больному была выполнена видеоасси- стированная резекция поперечно-обо- дочной кишки с лимфодиссекцией D3. Макропрепарат: поперечно-ободочная кишка с опухолью в виде экзофитного компонента до 5 см в диаметре, obtу- рирующая просвет кишки, в брыжейке кишки лимфоузлы до 1,5–2 см в диа- метре (рис. 2). В послеоперационном периоде – признаки динамической киш- ечной непроходимости, купированы консервативной терапией.

По данным послеоперационного гистологического и иммуногистохими- ческого (ИГХ) исследования (рис. 3): злокачественная беспи- гментная ме- ланома поперечно-ободочной кишки



Рис. 1. Видеокolonоскопия. Экзофитная опухоль в поперечно-ободочной кишке

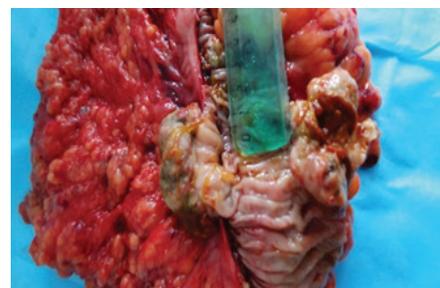


Рис. 2. Макропрепарат. Опухоль попереч- но-ободочной кишки

НИИ онкологии, Томский НИМЦ РАН: **ДО- БРОДЕЕВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., в.н.с., dobrodeev@oncology.tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-2748-0644, **АЗОВСКИЙ Даниил Игоревич** – ординатор отделения, ORCID: 0000-0001-7375-9585, **КОСТРО- МИЦКИЙ Дмитрий Николаевич** – к.м.н., ORCID: 0000-0001-5691-2349, **БЕЗГО- ДОВА Наталья Владимировна** – врач- патологоанатом, ORCID: 0000-0003-4213- 9345, **АФАНАСЬЕВ Сергей Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. отделением, ORCID: 0000-0002-4701-0375, **ТАРАСОВА Анна Сергеевна** – к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0001- 7006-602X, **АВГУСТИНОВИЧ Александра Владимировна** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-7301-7581.

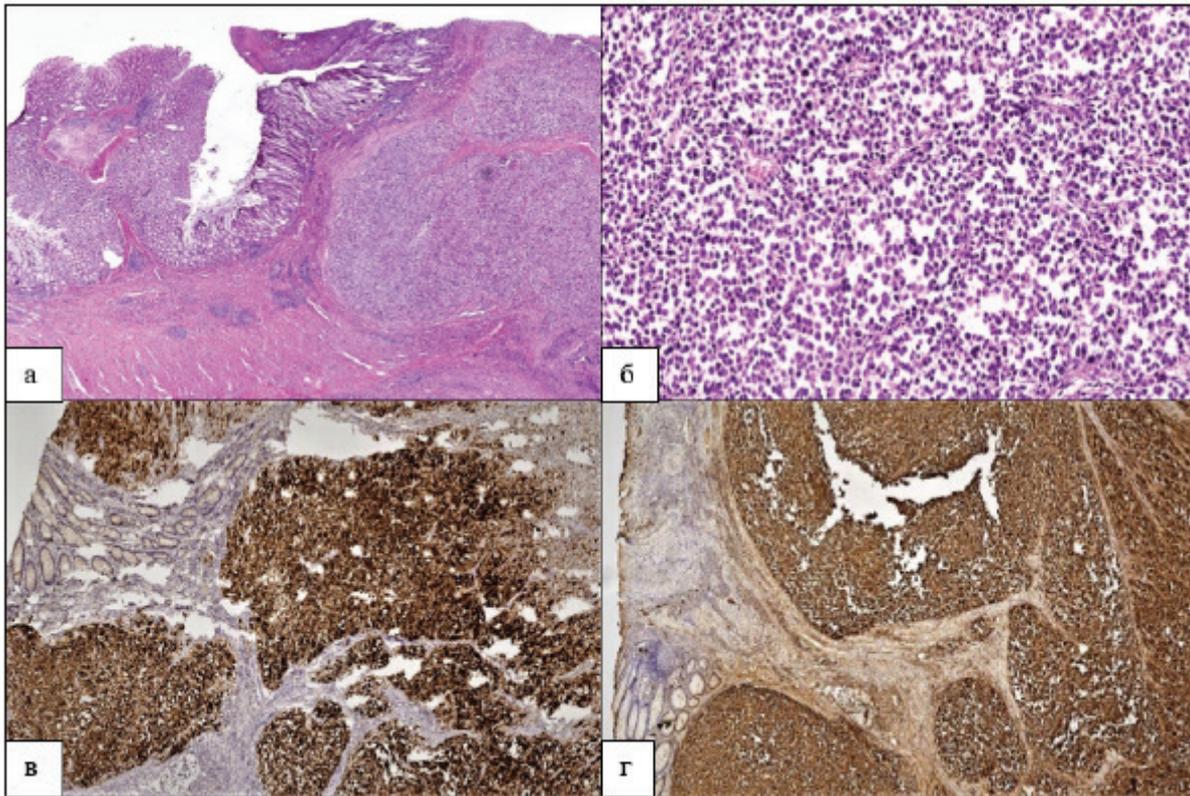


Рис. 3. Микроскопия: а) в стенке кишки рост опухоли солидного строения (ув. $\times 20$, окраска гематоксилин-эозин), б) опухолевые клетки средних размеров с четкой ровной цитоплазматической мембраной, скудной гомогенной эозинофильной цитоплазмой и крупными умеренно полиморфными ядрами с неравномерно распределенным пылевидным и глыбчатым хроматином (ув. $\times 80$, окраска гематоксилин-эозин). При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках выявлена яркая диффузная экспрессия Melan A (v) и S100 (r)

с изъязвлением слизистой оболочки и распространением на 1/3 мышечной пластинки. Опухолевых эмболов в просвете сосудов и признаков невральная инвазии не обнаружено. По границам резекции и в 25 лимфоузлах опухолевых клеток нет.

В послеоперационном периоде при детальном клиническом осмотре и комплексном обследовании признаков опухолевого поражения кожи и глаз, а также головного мозга, скелета и паренхиматозных органов не выявлено.

Таким образом, на основании полученных результатов был сформирован заключительный клинический диагноз: Беспигментная меланوما поперечно-ободочной кишки, субкомпенсированный стеноз. Стадия I, T2N0M0. Состояние после видеоассистированной резекции поперечно-ободочной кишки (24.08.2021 г.).

Учитывая стадию опухолевого процесса и радикальность выполненной операции, адъювантное лечение не проводилось. На 7-е сутки после оперативного вмешательства больной был выписан из стационара. При контрольном обследовании через 6 мес. (февраль 2022 г.) признаков прогрессирования заболевания нет.

Обсуждение. На сегодняшний день как диагностика, так и лечение меланомы толстой кишки представляют определенные сложности, что обусловлено низкой встречаемостью и малоизученностью данной патологии. Ведущая роль в постановке диагноза первичной меланомы толстой кишки отводится ИГХ-исследованию (положительный результат на белок S100, мелан-А, НМВ-45 и виментин) в случае отсутствия у больного в анамнезе или в настоящее время специфического поражения кожных покровов или глаз, на долю которых приходится до 96,4% всех случаев меланомы [2].

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по лечению первичной меланомы толстой кишки. Основным методом лечения является хирургический, который помимо удаления опухоли позволяет провести адекватное стадирование и выработать дальнейшую тактику лечения. Лучевая терапия в ряде случаев может обеспечить хороший местный контроль, но не приводит к улучшению выживаемости больных [1].

Известно, что больные первичной меланомой толстой кишки с распространенной первичной опухолью и

поражением лимфоузлов имеют неблагоприятный прогноз [2]. В данной ситуации требуется междисциплинарный подход к лечению, включая хирургическое лечение, химиотерапию и, возможно, иммунотерапию с использованием современных противоопухолевых препаратов [3, 10].

Заключение. Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможности хирургического лечения у больного с первичной беспигментной меланомой поперечно-ободочной кишки (T2N0M0).

В связи с тем, что первичная меланوما толстой кишки является редкой патологией, диагноз устанавливается на основании ИГХ-исследования, а также результатов комплексного обследования, направленного на исключение метастатического характера поражения ЖКТ (отсутствие данных о меланоме кожи и органов зрения). В случае локализованного опухолевого процесса выполняются радикальные резекции, однако при местнораспространенной меланоме толстой кишки, особенно при поражении регионарных лимфоузлов, показано сочетание хирургического лечения с химио- и/или иммунотерапией.

Литература

1. Первичная меланома прямой кишки (клиническое наблюдение) / Леонтьев А.В., Данилов М.А., Абдулатипова З.М. и др. // Тазовая хирургия и онкология. - 2020;10(2):53-56.

Primary rectal melanoma (a case report) / Leontyev A.V., Danilov M.A., Abdulatipova Z.M. et al. // Pelvic Surgery and Oncology. - 2020;10(2):53-56. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2020-10-2-53-56>

2. Титов К.С. Первичная меланома желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / Титов К.С., Долгопятов И.А., Аскерова З.М., Атрощенко А.О. // Колопроктология. - 2017;2(60):94-99.

Titov K.S. Primary melanoma of the gastrointestinal tract (literature review) / Titov K.S., Dolgopyatov I.A., Askerova Z.M., Atroshchenko A.O. // Coloproctology. - 2017;2(60):94-99.

3. Amar A., Jougon J., Edouard A., Laban P., Marry J.P., Hillion G. Mélanome malin primitif de l'intestin grêle [Primary malignant mel-

anoma of the small intestine]. Gastroenterol Clin Biol. 1992;16(4):365-7. French. PMID: 1397858.

4. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1998 Oct 15;83(8):1664-78. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g. PMID: 9781962.

5. Krausz M.M., Ariel I., Behar A.J. Primary malignant melanoma of the small intestine and the APUD cell concept. J Surg Oncol. 1978;10(4):283-8. doi: 10.1002/jso.2930100402. PMID: 29168.

6. Manouras A., Genetzakis M., Lagoudianakis E., Markogiannakis H., Papadima A., Kafiri G., Filis K., Kekis P.B., Katergiannakis V. Malignant gastrointestinal melanomas of unknown origin: should it be considered primary? World J Gastroenterol. 2007 Aug 7;13(29):4027-9. doi:

10.3748/wjg.v13.i29.4027. PMID: 17663525; PMCID: PMC4171183.

7. Miliaras S., Ziogas I.A., Mylonas K.S., Papadopoulos V.N. Primary malignant melanoma of the ascending colon. BMJ Case Rep. 2018 Mar 9;2018:bcr2017223282. doi: 10.1136/bcr-2017-223282. PMID: 29523612; PMCID: PMC5847959.

8. Mishima Y. Melanocytic and nevocytic malignant melanomas. Cellular and subcellular differentiation. Cancer. 1967 May;20(5):632-49. doi: 10.1002/1097-0142(1967)20:5<632::aid-cnrcr2820200510>3.0.co;2-7. PMID: 6024276.

9. Raja J., Hegde R., Srodon M., Katoch A., Kurtzman S., Zhang Z. A Case of Primary Melanoma of the Transverse Colon. Cureus. 2017 Oct 26;9(10):e1803. doi: 10.7759/cureus.1803. PMID: 29308331; PMCID: PMC5749940.

10. Yi N.H., Lee S.H., Lee S.H., Kim J.H., Jee S.R., Seol S.Y. Primary malignant melanoma without melanosis of the colon. Intest Res. 2019 Oct;17(4):561-564. doi: 10.5217/ir.2019.00020. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31302994; PMCID: PMC6821945

Д.К. Гармаева, И.О. Попов, Д.В. Шивкин

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТТЕРНОВ РАЗВИТИЯ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА У ДЕТЕЙ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ 0 ДО 4 ЛЕТ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2022.79.09

УДК617.723.2:616.31.002

В статье рассмотрен способ описания паттернов развития перегородки носа как один из практических методов ранней диагностики на основе данных компьютерной томографии детей коренного населения Республики Саха (Якутия). По результатам анализа выявлены статистически значимые корреляции, позволяющие судить о наличии линейной зависимости между возрастными группами и каждым из параметров перегородки носа, а также отмечены тенденции к уменьшению угла отклонения перегородки носа с возрастом.

Ключевые слова: паттерны развития, перегородка носа, компьютерная томография, анатомия, коренное население, искривление перегородки носа.

This article considers the method of describing the patterns of nasal septal development as one of the practical methods of early diagnosis of children, based on the computer tomography data of the indigenous children of the Republic of Sakha (Yakutia). The results of the analysis revealed statistically significant correlations, allowing us to judge the presence of a linear relationship between age groups with each of the indicators, and also noticed a tendency for the angle of deviation of the nasal septum to decrease with age.

Keywords: developmental patterns; nasal septum; computed tomography; anatomy; indigenous population; septal deviation.

Введение. Носовая перегородка локализуется в лицевой области головы в средней части носовой полости. Она разделяет два носовых хода и формирует каркас для поддержания наружного носа. Данная структура имеет мозаичный паттерн развития и состоит из костных структур, таких как перпендикулярная пластинка решетчатой кости сверху, сошник снизу и четырехгранный хрящ спереди. Развитие

свое получает из трех основных эмбриологических источников: эктодермы, нервного гребня и мезодермы. К концу 4-й недели гестации у зародыша образуются парные утолщения эктодермы, формирующие полость носа и ее структуры [1-4,9,11].

Отклонения развития носовой перегородки в эмбриональном и постэмбриональном периодах влекут за собой повышенный риск возникновения оториноларингологических патологий и становятся причиной нарушения воздухоносной функции носа [2,7-9,11,13]. При этом возникают такие состояния, при которых ухудшаются биомеханические аспекты прохождения воздуха через носовые ходы, что приводит к

хроническому течению гипоксических состояний, учащению развития инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, нарушению обонятельной функции и проблемам с речью, в частности, у детей. К таковым относят распространенную патологию, такую как девиация, или искривление перегородки носа. При несвоевременной диагностике данного нарушения может возникнуть нарушение циркуляции отделяемого из придаточных пазух носа, что приводит к созданию благоприятной среды для размножения инфекционных агентов и развития воспаления пазух носа (как пример: синуситы, этмоидиты, фронтиты). Воспаление слизистой оболочки носа также стано-

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., dari66@mail.ru, **ПОПОВ Иван Олегович** – аспирант, pv25008@gmail.com, **ШИВКИН Денис Валерьевич** – студент, irtvwboz@gmail.com

вится причиной хронических ринитов, развития полипов и состояния ночного апноэ [4,11].

Для решения вышеописанной проблематики оториноларингологи прибегают к оперативному методу лечения – септопластике [1,2,4,5]. Смысл заключается в коррекции частей перегородки носа в условиях эндоскопического вмешательства и восстановлении в послеоперационном периоде адекватного прохождения воздушного потока через носовые ходы. В предоперационном периоде врачу необходимо детально изучить строение и структуру носовых ходов, перегородки, оценить степени девиации и определить необходимую оперативную тактику. Для этого в практике используют результаты компьютерной томографии, которая разрешает визуализировать проблемные участки перегородки носа в деталях, а также рассмотреть эту анатомическую зону в трех плоскостях (аксиальной, фронтальной и сагитальной) и при помощи трехмерной реконструкции структуры носа [10,14].

Как указывалось выше, компьютерная томография - один из основных методов диагностики искривления перегородки носа. Однако пациенты обращаются за медицинской помощью по симптомам, являющимся следствием хронического воспалительного процесса, протекающего в полости носа. Во время прохождения инструментальных методов исследования и осмотра ЛОР-врача выясняется наличие у них искривления перегородки носа. Эти данные могут свидетельствовать о недостаточных профилактических мероприятиях, связанных с предотвращением патологий полости носа, среди населения и ставят вопрос о повышении эффективности мер по их недопущению.

Также стоит отметить, что искривление перегородки зачастую возникает еще в эмбриональном периоде ребенка, что может свидетельствовать о врожденных девиациях или предпосылках их возникновения. Учитывая, что рост и развитие костно-хрящевых структур человека бурно происходит в раннем периоде, можно судить о том, что в группу риска входят дети в периоде от новорожденности по дошкольный [6,15].

В связи с вышеописанными проблемами данная статья ставит перед собой **целью** изучение у коренных жителей Крайнего Севера, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), в возрасте от 0 до 4 лет паттернов развития структур перегородки носа,

выявление закономерностей развития перегородки носа, а также необходимых критериев для прогнозирования и определения девиации у детей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделения лучевой диагностики Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 - Национальный центр медицины» в рамках заключенного соглашения между лечебным учреждением и Медицинским институтом Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Исследование структур черепа было сделано с использованием томограмм, полученных с помощью мультиспиральной компьютерной томографии GE Optima ct660. В ходе проведения ретроспективного когортного исследования нами были отобраны прижизненные томограммы лицевого черепа детей коренной национальности от 0 до 4 лет в различных гендерных выборках. Всего было исследовано 48 детей, из них 16 девочек (30,7%), 32 мальчика (69,3%). Распределение по возрасту проводилось с разбивкой по одному году. В группе мальчиков дети до года составили 13 чел. (40,6%, или 27,1% от общего количества), от года до двух лет – 7 чел. (21,9%, или 14,6% от общего количества), от двух до трех лет – 3 чел. (9,4%, или 6,3% от общего количества), от трех до четырех лет – 9 чел. (28,1%, или 18,8% от общего количества). Среди девочек распределение было следующим: дети до года составили 3 чел. (18,75%, или 6,3% от общего количества), от года до двух лет – 3 чел. (18,75%, или 6,3% от общего количества), от двух до трех лет – 4 чел. (25%, или 8,3% от общего количества) и от трех до четырех лет – 6 чел. (37,5%, или 12,5% от общего количества).

В исследование вошли 48 результатов мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга и придаточных пазух носа в стандартном режиме и стандартной укладке у пациентов, проходивших рутинное обследование или по подозрению на травму головы. Критерии включения в исследование: отсутствие травматических изменений со стороны костей черепа и перегородки носа по результатам компьютерной томографии головного мозга. Критерии исключения: наличие аномалий развития челюстно-лицевой области, травматических переломов костей носа и перегородки, а также хирургическое вмешательство по поводу коррекции девиации носовой

перегородки. Обработка изображений проводилась в формате DICOM (англ. Digital Imaging and Communications in Medicine) на основе радиологической информационной системы АПК «Архимед» (коммерческая лицензия) с использованием линейных измерений в мультипланарном двухмерном режиме. Все результаты были подвергнуты процессу анонимизации с сохранением информации, такой как возраст и пол.

Измерение линейных размеров перегородки носа проводилось по следующим краниометрическим ориентирам [10,12]: общая длина перегородки носа между грушевидным отверстием и краем сошника (далее length of septum, или LS); максимальная длина перегородки между передней частью носовой перегородки и краем сошника (далее maximal length of septum, или MLS); высота перегородки носа на уровне пересечения костной и хрящевой ее частей или на уровне средней трети от общей длины между твердым небом и максимально верхней точкой перпендикулярной пластины решетчатой кости (далее septum height, или SH); угол отклонения перегородки носа относительно вертикали на уровне средней трети от общей длины (далее septum deviation angle, или SDA).

Дальнейшая статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения «Microsoft Office Excel» (условно-коммерческая лицензия), а также с использованием языка программирования «Python» с использованием стандартных пакетов «numpy», «pandas» и методов статистического анализа. Соответствие эмпирического распределения исследуемых переменных нормальному закону распределения оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка. В ходе анализа выяснилось, что результаты параметра MLS не относятся к нормальному распределению, в связи с чем было решено использовать непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Однородность дисперсии оценивалась с помощью теста Левена. Для оценки различий между исследуемыми возрастными группами применялся непараметрический дисперсионный анализ ANOVA. Для вывода о наличии или отсутствии статистической значимости был использован критерий $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждения. При измерении краниометрических параметров перегородки носа была выявлена статистически значимая линейная зависимость при анализе всех возраст-

ных групп. Было отмечено наличие линейного роста показателей относительно возраста детей, о чем свидетельствуют значения корреляции по Пирсону для таких параметров, как LS, MLS и SH (табл.1).

Рассматривая результаты без гендерной дифференциации в совокупной выборке, авторы выявили значимую корреляцию между возрастом ребенка и следующими параметрами, такими как длина перегородки носа (0,69; $p < 0,05$), максимальная длина перегородки носа (0,78; $p < 0,05$) и ее высота (0,83; $p < 0,05$). Это может быть связано с тем, что именно в этот период жизни человека структуры, формирующие части лицевого черепа и носовой полости, активно развиваются, стремясь к пороговым значениям соотношения параметрических показателей данных областей. Это способствует тому, что при активном росте ребенка в первые годы жизни биомеханические аспекты архитектуры полости носа, формирующиеся не в последнюю очередь благодаря ее перегородке, позволяют обе-

спечить адекватное прохождение воздуха по верхним дыхательным путям.

Авторами также замечено слабое различие в линейных измерениях LS, MLS и SH между мальчиками и девочками совокупной выборки в различных возрастных группах, что подтверждается данными в табл. 2. При рассмотрении результатов исследования длины перегородки носа (LS) среди мальчиков можно заметить, что наиболее выраженные значения приходятся на возраст 3-4 года (44,7±4,48 мм при $p < 0,05$ и 44,1±3,11 мм при $p < 0,05$ соответственно). У группы девочек по данному признаку наблюдается схожая ситуация, при этом величина длины перегородки носа (LS) имеет тенденцию к удлинению от 2 лет (31,5±4,54 мм, $p < 0,05$) к 3 годам (41,1±1,54 мм, $p < 0,05$) соответственно.

Анализ максимальной длины перегородки носа (MLS) и ее высоты (SH) показал идентичную картину к 3-4 годам за счет роста размеров не столько костной составляющей перегородки, сколько ее хрящевой части. При этом, если разница между краниометрическими показателями длин LS и MLS в первый год составляет около 6-7 мм, то между вторым и третьим годами она составляет около 11-12 мм. Такая ситуация может быть вызвана началом активного развития четырехгранного хряща перегородки носа, необходимого для формирования каркаса передней носовой полости, поддержания компонентов наружного носа и обеспечения более продуктивного акта вдоха и проходимости воздуха через носовые ходы.

По данным авторов W.Likus et al. [10], размеры длины костной и хрящевой частей носа развиваются аналогично. При этом рост показателей между возрастными группами фиксируется между вторым и третьим годом жизни. При сравнении полученных нами результатов исследования линейных параметров перегородки носа у детей коренной национальности от 0 до 4 лет с результатами у W.Likus et al., исследовавших детей европеоидной национальности той же возрастной группы, можно проследить преобладание линейных размеров длины перегородки носа на втором году жизни у якутов (40,6±6,44 мм) над таковыми у европеоидов (31,90±3,24 мм).

Заключение. Таким образом, корреляция между возрастом детей и краниометрическими данными перегородки носа имеет статистическую значимость, при котором наблюдается положительная динамика увеличения размеров перегородки носа, особенно к 3-4-му году жизни. Одновременно с ростом этих размеров можно наблюдать динамику уменьшения угла отклонения перегородки носа, о чем свидетельствуют отрицательные значения корреляции по Пирсону. Такая тенденция свидетельствует об адекватном и всестороннем развитии полости носа, лицевого черепа и перегородки носа у детей. Также следует отметить и бурный рост хрящевой части перегородки носа к третьему году жизни, что подтверждается разницей между такими показателями, как LS и MLS. Полученные данные демонстрируют возможности данного метода из-

Таблица 1

Значения линейной корреляции по Пирсону ($r_{x,y}$) для перегородки носа в зависимости от возраста пациентов при $p < 0,05$ (n=48)

Параметр	$r_{x,y}$
LS	0,691319
MLS	0,779506
SH	0,828580
SDA	-0,186490

Таблица 2

Результаты измерений носовой перегородки

Возраст, лет	Пол	LS (мм)		MLS (мм)		SH (мм)		SDA (градусы)	
		m±SD	95% CI	m±SD	95% CI	m±SD	95% CI	m±SD	95% CI
0-1	Общее	35,0±4,04	31,17-35,48	42,25±2,87	40,53-43,59	22,35±1,67	21,01-22,79	10,80±2,68	8,73-11,59
	Мальчики	33,70±4,38	30,22-35,51	42,80±3,19	40,15-44,01	22,30±1,77	20,62-22,76	11,80±2,77	8,81-12,16
	Девочки	35,00±0,58	33,9-36,77	41,70±0,83	39,89-44,04	23,10±0,70	21,06-24,54	7,90±2,08	3,57-13,89
1-2	Общее	40,6±6,44	33,73-42,95	46,60±5,63	43,69-51,75	26,3±2,74	23,93-27,85	7,45±3,57	5,56-10,68
	Мальчики	41,60±5,92	35,16-46,1	51,10±5,31	44,86-54,68	26,10±2,10	23,53-27,42	7,10±4,21	4,22-12,00
	Девочки	31,50±4,54	21,72-44,28	41,80±2,97	35,56-50,30	26,60±4,31	16,17-37,56	8,80±2,08	2,96-13,30
2-3	Общее	42,1±3,03	39,21-44,82	54,10±2,57	51,15-55,9	27,3±3,29	25,13-31,21	5,90±0,94	5,59-7,34
	Мальчики	44,70±4,48	32,1-54,37	56,10±3,73	44,84-63,36	27,30±3,87	19,18-38,42	5,90±0,74	4,34-7,99
	Девочки	41,10±1,54	38,65-43,56	53,80±1,84	50,17-56,03	27,75±3,31	22,44-32,96	6,50±1,12	4,92-8,48
3-4	Общее	44,1±2,55	42,32-45,15	55,20±3,54	52,44-56,35	31,1±3,64	29,42-33,44	6,80±3,03	6,38-9,73
	Мальчики	44,10±3,11	41,21-45,99	55,50±4,09	51,03-57,31	32,65±3,28	30,65-35,7	6,70±2,16	5,59-8,92
	Девочки	43,80±1,66	42,19-45,68	54,65±2,84	51,76-57,72	28,35±2,48	26,22-31,42	9,30±3,91	5,15-13,35

Примечание. m – медиана; SD – стандартное отклонение; CI – доверительный интервал.

учения перегородки носа на основе результатов компьютерной томографии, способные выявить отклонения в развитии перегородки, которые могут быть использованы для профилактики развития заболеваний полости носа.

Литература

1. Морфометрические варианты строения наружного носа и внутриносовых структур при риносколиозе: компьютерно-топографическое исследование / С.С. Оганесян, Ю.К. Янов, Н.Н. Науменко [и др.] // РО. - 2009. - №6.

Morphometric variants of the structure of the external nose and intra-nasal structures in rhinoscoliosis: computer topographical study / S.S. Oganesyanyan, YU. K. Yanov, N. N. Naumenko [et al.] // RO. 2009. No.6.

2. Особенности изменчивости костной части перегородки носа в детском возрасте / М.В. Маркеева [и др.] // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2020. - №2 (54).

Features of variability of the bony part of the nasal septum in childhood / Markeeva M.V. [et al.] // University proceedings. Volga region. Medical sciences. - 2020. - No.2 (54)

3. Современные представления о развитии и строении носовой полости человека / Е.Д. Луцай [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2021. - №1 (91).

Modern ideas about the development and structure of the human nasal cavity / E.D. Lucaj [et al.] // Bashkortostan medical journal. - 2021. - No.1 (91).

4. Субботина М.В. Влияние нарушения архитектоники полости носа и носоглотки на развитие околоносовых пазух и формирование в них воспалительных процессов / М.В. Субботина, В.С. Коханов // РО. - 2020. - №5 (108).

Subbotina M.V. The influence of the violation of the architectonics of the nasal cavity and nasopharynx on the development of the paranasal sinuses and the formation of inflammatory processes in them / M.V. Subbotina, V.S. Kohanov // RO. - 2020. - No.5 (108).

5. Чистякова В.Р. Клиническое значение анатомии и физиологии ЛОР-органов у новорожденных и грудных детей : национальное руководство / В.Р. Чистякова; под общ. ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 736 с.

Chistyakova V.R. The clinical significance of the anatomy and physiology of ENT organs in newborns and infants: national guide / V.R. Chistyakova. - M.: GEOTAR-Media, 2008, 736 p.

6. Analysis of the nasal bone and nasal pyramid by three-dimensional computed tomography / Lee S.H., Yang T.Y., Han G.S. [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2008. - 265 p.

7. Deformities of the nasal septum in human fetuses / Ruano-Gil D. [et al.] Rhinology. 1980. Vol. 18, № 2.

8. Devareddy M.M. Evaluation of Anatomical Variations in Nose and Paranasal Sinuses by us-

ing Multidetector Computed Tomography / M.M. Devareddy, S. Devakar // International Journal of Contemporary Medicine, Surgery and Radiology. - 2019. - Vol. 4, № 3.

9. Nasal cavities and the nasal septum: Anatomical variants and assessment of features with computed tomography / Cellina M. [et al.] // Neuroradiology Journal. - 2020. - Vol. 33, № 4.

10. Nasal Region Dimensions in Children: A CT Study and Clinical Implications / Likus W. [et al.] // Experimental And Therapeutics Medicine. - 2017. - Vol. 14, №2. — P.1519-1525.

11. Relationship between nasal septum morphology and nasal obstruction symptom severity: computed tomography study / Janovic N. [et al.] // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. - 2020.

12. Relationship between the degree and direction of nasal septum deviation and nasal bone morphology / Serifoglu I. [et al.] // Head and Face Medicine. - 2017. - Vol. 13.

13. Geometric morphometric contribution to septal deviation analysis / Radulesco T. [et al.] // Surgical and Radiologic Anatomy. - 2019. - Vol. 41, № 7.

14. Som P.M. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: Late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood / P.M. Som, T.P. Naidich // American Journal of Neuroradiology. - 2014. - Vol. 35, No1.— P. 10-18

15. Wozniak J. Mathematical assessment of fetal facial skeleton development / J. Wozniak, A. Kedzia, K. Dudek // Archives of Perinatal Medicine. - 2010. - Vol. 16, No4. - P. 211-217.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

К.Г. Башарин, Ю.И. Жегусов, Е.К. Колесникова

РОЛЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В СНИЖЕНИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА И АЛКОГОЛЯ СРЕДИ ОБУЧАЮЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.10

УДК 616.31-08-039.71

В статье представлены результаты социологического исследования влияния профилактических мероприятий в форме информационно-просветительских лекций на отношение студентов к потреблению табака, алкоголя и других наркотиков. Мониторинговые исследования, проведенные с 2010 по 2017 г., показывают значительное снижение табакокурения и потребления алкоголя среди студентов обоих полов.

Ключевые слова: профилактика потребления ПАВ, метод Шичко, табак, алкоголь, студенты, трезвый здоровый образ жизни.

The article presents the results of a sociological study of the impact of preventive activity in the form of information and educational lectures on the attitude of students to the consumption of tobacco, alcohol and other drugs. Monitoring studies conducted from 2010 to 2017 demonstrate significant reduction in smoking and alcohol consumption among students of both sexes.

Keywords: prevention of substance use, Shichko's method, tobacco, alcohol, students, sober healthy lifestyle.

БАШАРИН Карл Георгиевич – д.м.н., проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, kbasharin42@mail.ru; **ЖЕГУСОВ Юрий Иннокентьевич** – к.соц.н., с.н.с. Института биологических проблем криолитозоны СО РАН; **КОЛЕСНИКОВА Елена Карловна** – председатель правления ЯРО Общероссийской общественной организации поддержки президентских инициатив в области здоровьесбережения «Общее дело».

Введение. Республика Саха (Якутия) имеет богатый опыт работы с населением в сфере формирования здорового образа жизни [1-3]. Очевидно, что наиболее эффективным методом снижения потребления психоактивных веществ (ПАВ) и улучшения общественного здоровья является ранняя

профилактика зависимостей, а не медикаментозное лечение лиц с уже сформировавшейся табачной, алкогольной или наркотической зависимостью.

Профилактические программы, направленные на формирование установок на сознательный отказ от потре-

бления табака, алкоголя и других наркотиков, нацелены не на достижение быстрых, сиюминутных результатов. Они в первую очередь направлены на воспитание здоровой молодежи, которая в будущем будет замещать те поколения, которые, к сожалению, оказались более подвержены вредным привычкам. Таким образом, системная профилактическая работа с подрастающим поколением должна в перспективе значительно улучшить показатели заболеваемости и смертности населения от причин, обусловленных потреблением табака и алкоголя.

Цель исследования – изучение результативности профилактических мероприятий, направленных на формирование установок на сознательный отказ от потребления табака, алкоголя и других наркотиков, проводимых в форме лекций среди обучающейся молодежи в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В исследовании использовались данные социологических опросов, в котором принимали участие в качестве респондентов представители обучающейся молодежи (учащиеся старших классов общеобразовательных школ и студенты профтех и вузов). Социологическое исследование «Эффективность лекций о вреде потребления табака и алкоголя» (n=648) состояло из двух этапов. Первый анкетный опрос фиксировал ситуацию с потреблением алкоголя, табака и других ПАВ в социальной среде студентов. Второй опрос проводился после курса лекций и выявлял оценку целевой аудиторией проведенных лекций, а также определял, какие установки утвердились в отношении потребления табака и алкоголя. Исследование «Мониторинг потребления психоактивных веществ среди обучающейся молодежи» (n=1213) фиксировало динамику потребления ПАВ с 2010 по 2017 г.

Статистическая обработка анкет проводилась с помощью программы IBM SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение. В Якутии активация профилактической работы среди молодежи началась с принятием Доктрины здорового образа жизни, инициированным первым Президентом Республики Саха М.Е. Николаевым [3]. С 1994 по 2018 г. в республике работали государственные органы исполнительной власти, такие как Департамент по охране генофонда народов РС (Я), Департамент по делам семьи и детства РС (Я), Управление госалкогольконтроля РС (Я),

которые непосредственно занимались вопросами продвижения здорового образа жизни среди населения. Данные структуры активно оказывали организационную, информационную и методическую поддержку общественным организациям, занимающимся профилактикой потребления ПАВ среди молодежи. Кроме общественных организаций в образовательных учреждениях республики лекции проводили отдельные энтузиасты из числа педагогических работников.

Проведенные опытными, квалифицированными лекторами профилактические мероприятия продемонстрировали свою эффективность. По результатам опросов, проведенных после курса лекций по методу Шичко, большинство слушателей-первокурсников СВФУ им. М.К. Аммосова в 2015 г. высоко оценили работу лекторов, средняя оценка почти во всех учебных подразделениях соответст-

ет оценке 4 («хорошо») по 5-балльной шкале (табл.1). Наибольшую оценку получили лекторы, преподававшие в Институте естественных наук СВФУ, здесь общий средний балл равняется оценке «отлично». Табл. 1 показывает, что чем выше оценка работы лектора, тем больше доля студентов, принявших решение о полном отказе от потребления алкоголя.

Оценка эффективности проведенных лекций среди студентов высчитывалась следующим образом. Результаты первого опроса сопоставлялись с результатами второго, контрольного опроса (табл.2). В частности, подсчитывалась разница между тем, что «было» (%-ная доля не потребляющих алкоголь) и что «стало» (%-ная доля тех, кто принял решение об отказе от алкоголя после лекций). По результатам исследования выявлено, что доля студентов, которые приняли решение отказаться от алкоголя после курсов,

Таблица 1

Оценки качества прослушанных лекций студентами СВФУ им. М.К. Аммосова (n=648)

Факультет/институт	ФЛФ	ИЗФИР	ИЕН	ИП	АДФ	ФЭИ	МИ
Средний балл оценки курса лекций	4,2	4,2	4,6	4,2	4,3	4,3	4,4
Слушатели, принявшие решение отказаться от потребления алкоголя, %	67,1	69,7	81,3	75,0	61,5	76,5	63,9

Таблица 2

Эффективность курса лекций по методу Шичко среди студентов-первокурсников СВФУ им. М.К. Аммосова (n=648)

Данные опроса до проведения курсов		Данные опроса после проведения курсов	
Доля потребителей алкоголя, %	Доля не потребляющих алкоголь, %	Доля студентов, принявших решение отказаться от алкоголя, %	Эффективность курса, %
49,3	50,7	70,6	+19,9



Рис. 1. Изменение количества курящих и некурящих студентов с 2010 по 2017 г. (n=1213)

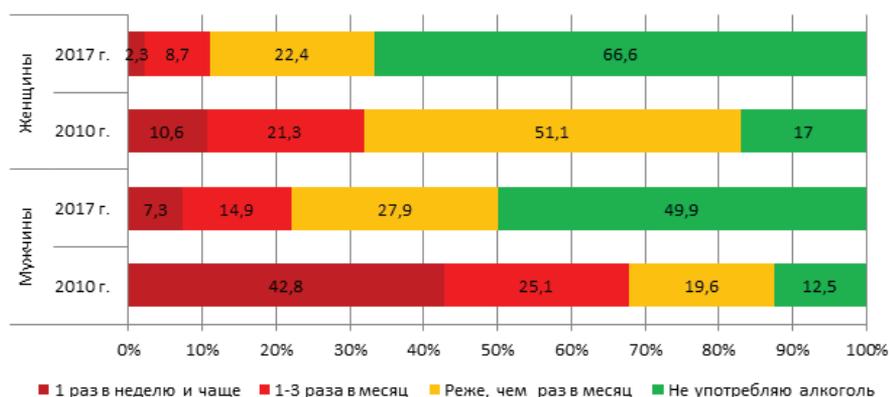


Рис. 2. Изменение количества потребителей алкоголя среди студентов с 2010 по 2017 г. (n=1213)

оказалась больше доли тех, кто ранее не употреблял алкоголь, на 19,9%. Это и является показателем эффективности позитивного воздействия на аудиторию.

Мониторинговые исследования показывают, что количество студентов-потребителей табака и алкоголя с 2010 по 2017 г. значительно снизилось. Это свидетельствует о том, что психолого-педагогические методы, направленные на профилактику потребления ПАВ, способствуют снижению доли молодежи с вредными привычками. Так, количество курящих студентов за этот период среди женщин сократилось более чем вдвое, а среди мужчин - на 20,5% (рис.1). Что касается потребления алкоголя, то количество непьющих студентов среди обоих полов увеличилось в 3,9 раза. Количество же тех, кто употребляет алкоголь «1 раз в неделю и чаще», в женской популяции сократилось в 4,6 раза, в мужской в 5,8 раза (рис.2).

Заключение. Таким образом, профилактические мероприятия, проведенные в общеобразовательных школах, колледжах и вузах в течение нескольких лет, показали хорошие результаты. Государственная политика по продвижению ЗОЖ в регионе, поддержка НКО, наработанный опыт лекторов трезвости способствовали улучшению ситуации с потреблением табака и алкоголя среди обучающейся молодежи.

Между тем следует признать, что со свертыванием антиалкогольной политики с 2018 г. и пандемией COVID-19 профилактическая работа среди молодежи несколько ослабла. В целях сохранения и развития достигнутых результатов нужна дальнейшая активация работы властей и общественности по профилактике потребления ПАВ. Также необходима целенаправленная подготовка лекторов – специалистов превентологов, которые позволят повысить качество

и эффективность профилактических мероприятий.

Литература

1. Лебедева А.М. Медико-правовые основы политики здорового образа жизни в Республике Саха (Якутия) / Лебедева А.М., Лебедева Л.М. // Арктика XXI век. Гуманитарные науки . 2018. №2 (16). С. 48-59.

Lebedeva A.M. Medical and legal foundations of healthy lifestyle policy in the Republic of Sakha (Yakutia) / Lebedeva A.M., Lebedeva L.M. // Arctic of XXI century. Humanitarian sciences . -2018.- No. 2 (16). P. 48-59.

2. Лукина Г.А. Совершенствование работы по пропаганде здорового образа жизни в муниципальном образовании (на примере МР «Сунтарский район» Республики Саха (Якутия)) / Лукина Г.А., Ефимова Н.Н. // Государственное и муниципальное управление в XXI веке: теория, методология, практика. - 2015. №16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-raboty-po-propagande-zdorovogo-obraza-zhizni-v-munitsipalnom-obrazovanii-na-primere-mr-suntarskiy-rayon-respubliki> (дата обращения: 17.01.2022).

Lukina G.A. Improving work to promote a healthy lifestyle in the municipality (on the example of the municipality "Suntarsky district" of the Republic of Sakha (Yakutia)) / Lukina G.A., Efimova N.N. // State and municipal management in the XXI century: theory, methodology, practice. 2015. No. 16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-raboty-po-propagande-zdorovogo-obraza-zhizni-v-munitsipalnom-obrazovanii-na-primere-mr-suntarskiy-rayon-respubliki> (17.01.2022).

3. Матвеева Н.П. Реализация государственной политики формирования здорового образа жизни в Республике Саха (Якутия): анализ, результаты, прогноз / Матвеева Н.П., Хоютанова Н.В., Афонская М.И., Борисова В.И. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2015. №2 (87). С.31-38.

Matveeva N.P. Implementation of the state policy for the formation of healthy lifestyle in the Republic of Sakha (Yakutia): analysis, results, forecast/ Matveeva N.P., Khoyutanova N.V., Afonskaya M.I., Borisova V.I. // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. - 2015. -No. 2 (87). - P. 31-38.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Т.К. Давыдова, А.Н. Романова, Н.В. Саввина, Н.А. Шнайдер

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОДЕЛИ
ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ
С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА
(ЯКУТИЯ) НА ПРИМЕРЕ ФГБНУ ЯНЦ КМП**

DOI 10.25789/УМЖ.2022.79.11

УДК 614.2

В статье приведена комплексная научная программа, разработанная в ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП), направленная на улучшение и совершенствование имеющейся модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) в Республике Саха (Якутия). Комплексная программа включала 5 последовательных этапов, которые позволили открыть на базе Клиники ЯНЦ КМП Центр нейродегенеративных заболеваний, в котором пациенты могут получать как амбулаторную, так и стационарную помощь. Данная усовершенствованная организационная модель оказания специализированной медицинской помощи пациентам с НДЗ в РС(Я) была создана в результате интеграции научного учреждения медицинской направленности и органов регионального здравоохранения.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, специализированная медицинская помощь.

The article presents a complex scientific program developed at the Federal State Budgetary Scientific Institution "Yakutsk Scientific Center of Complex Medical Problems" (YSC CMP), aimed at improving and improving the existing model for providing specialized medical care to patients with neurodegenerative diseases (NDD) in the Republic of Sakha (Yakutia). The complex program included 5 successive stages, which made it possible to open the Center for Neurodegenerative Diseases on the basis of the Clinic of the YSC CMP, where patients can receive both outpatient and inpatient care. This improved organizational model for the provision of specialized medical care to patients with NDD in the Republic of Sakha (Yakutia) was created as a result of the integration of the scientific medical institution and regional health authorities.

Keywords: neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, spinocerebellar ataxia, specialized medical care.

Введение. В настоящее время одной из актуальных проблем здравоохранения и социальной защиты в России и Республике Саха (Якутия) является решение вопроса оказания медико-социальной помощи пациентам с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) на амбулаторно-госпитальном этапе. Пациенты с НДЗ относятся в силу тяжести своего состояния к группе наиболее сложных больных, ограниченных в получении адекватной медицинской помощи. Оказание качественной медико-социальной помощи

больным с НДЗ имеет свои особенности и требует усовершенствования специализированной помощи. Известно, что нейродегенеративные заболевания являются возраст-зависимыми и поражают людей старшей возрастной группы. Для большинства этих заболеваний остаются невыясненными этиология и патогенез, несмотря на многолетние научные исследования в мире [3, 5, 12]. По данным ООН, численность населения в возрасте 60 лет и старше в 1960-2000 гг. увеличилась более чем в 2 раза и составила 900 млн чел., а к 2025 г. достигнет 2 млрд и составит 20-30% всего населения. Согласно этим прогнозам, к 2050 г. лица старших возрастных групп составят 5-6 млрд чел., или 50% всего населения [4]. На рис. 1 и 2 видно, что продолжительность жизни сохраняет тенденцию к увеличению (Росстат 2021), несмотря на снижение показателей продолжительности жизни в 2020 г., связанной с увеличением смертности среди пожилых на фоне пандемии COVID-19. Это говорит о том, что заболеваемость возраст-зависимых заболеваний, в том числе НДЗ, будет расти как в России в целом, так и в РС(Я) в частности. Таким образом, оказание специализированной помощи на амбулаторном и госпиталь-

ном этапах будет одной из важных задач здравоохранения.

Особенности организации специализированной медицинской помощи (СМП) больным с НДЗ. В РС(Я) процент НДЗ относительно высок среди всех заболеваний нервной системы [6]. Наиболее изученными являются спиноцеребеллярная атаксия (СЦА) 1 типа, окулофарингеальная миодистрофия (ОФМД) [10], болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ) [1], болезнь Паркинсона (БП) [3], боковой амиотрофический склероз (БАС) [2]. Якутия является территорией с наибольшей распространенностью СЦА 1 типа в мире - 34,4 случая на 100 тыс. населения [14]. Остается неизученной ситуация по болезни Альцгеймера, которая занимает 1 место в мире среди НДЗ [13], а также различным генетическим и наследуемым заболеваниям нервной системы, распространенным в Якутии.

Пациенты с НДЗ практически не получают медицинской помощи, так как имеют проблемы с двигательной и речевой активностью, а также когнитивными функциями, что лишает их СМП на амбулаторном этапе. Отсутствие специализированных круглосуточных стационаров для больных с НДЗ лишает эту категорию больных

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., в.н.с. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», tanua.davydova.56@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0001-9525-1512; **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ORCID ID: J-9695-2017; **САВВИНА Надежда Валерьевна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, ORCID ID: 0000-0003-2441-6193; **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., в.н.с. Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, ORCID ID: 0000-0002-2840-837X.

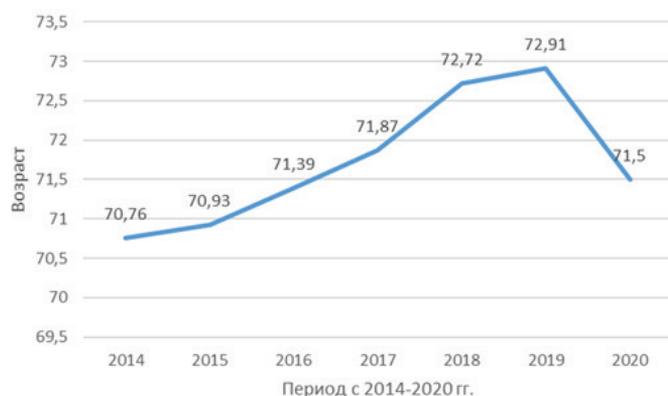


Рис. 1. Продолжительность жизни в Российской Федерации (Росстат, 2021 г.)

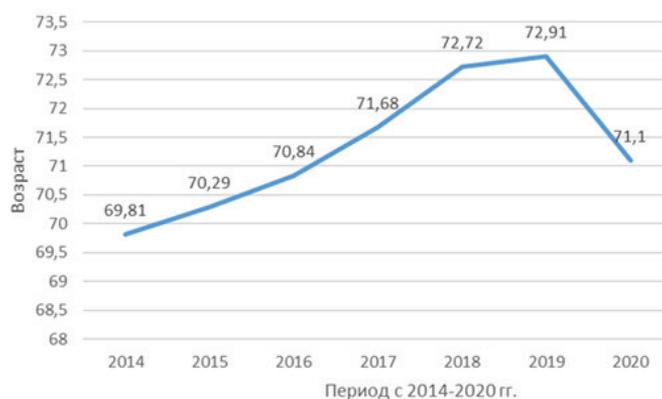


Рис. 2. Продолжительность жизни в Республике Саха (Якутия) (Росстат, 2021 г.)

также стационарной медицинской помощи. Кроме этого, данная проблема носит междисциплинарный характер, так как НДЗ вызывают нарушения со стороны не только нервной системы, но и со стороны других систем организма, влекущих нарушения жизненно важных функций. Все сказанное выше требует организации комплекса мероприятий в сфере практического здравоохранения и социального обслуживания граждан.

Пути решения проблемы оказания СМП больным НДЗ. В России есть примеры открытия центров для оказания специализированной медицинской помощи пациентам с НДЗ в системе Министерства науки и высшего образования, а именно в научных учреждениях, которые имеют медицинские клиники, в которых параллельно осуществляется как медицинская помощь на амбулаторно-госпитальном этапе, так и проводятся научные исследования.

К примеру, специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам с нейродегенеративными заболеваниями в России оказывают ФГБНУ Научный центр неврологии (НЦН), г. Москва [15], ФГБНУ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева (ИМЧ РАН), г. Санкт-Петербург [16]. В данной статье мы хотим показать совместное решение данной проблемы силами научного учреждения федерального уровня - ФГБНУ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП) - и Министерства здравоохранения (МЗ) Республики Саха (Якутия). Консолидация медицинской науки и регионального здравоохранения позволит решить существующие проблемы как в организации СМП пациентам с НДЗ в РС (Я), так и в научных исследованиях НДЗ.

Материалы и методы исследования. Для организации Центра нейро-

дегенеративных заболеваний (ЦНДЗ) в Клинике ЯНЦ КМП была составлена комплексная программа, включающая следующие этапы:

- 1) анализ исходной организационной модели оказания неврологической помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями в РС(Я);
- 2) изучение базы Клиники ЯНЦ КМП для определения потенциальных возможностей открытия ЦНДЗ;
- 3) определение структуры ЦНДЗ;
- 4) предложить усовершенствованную модель организации специализированной медицинской помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями на коллегии Министерства здравоохранения РС (Я);
- 5) согласовать открытие ЦНДЗ с Министерством здравоохранения РС(Я) и составить приказ о порядке маршрутизации больных с НДЗ по профилю «неврология» на амбулаторно-госпитальном этапе в ЦНДЗ.

Материалами для данного исследования служили регистр больных с

СЦА 1 и БАС, отчётные данные районных неврологов 2016-2018 гг., нормативно-правовые документы МЗ РФ и РС (Я).

Для исследования применяли клинический метод сравнительного анализа и метод организационного моделирования. Клинический метод включал изучение регистра пациентов с СЦА 1 и БАС, отчетов районных неврологов республики по другим НДЗ, а также данный метод был применен для определения перечня заболеваний и критериев отбора пациентов для госпитализации во вновь созданное неврологическое отделение ЦНДЗ. Метод сравнительного анализа и организационного моделирования включал изучение исходной организационной структуры оказания МП больным с НДЗ и предлагаемой усовершенствованной модели, а также изучение базы Клиники ЯНЦ КМП, на которой планировалось организовать Центр НДЗ как новую организационную модель оказания специализированной помощи больным с НДЗ.

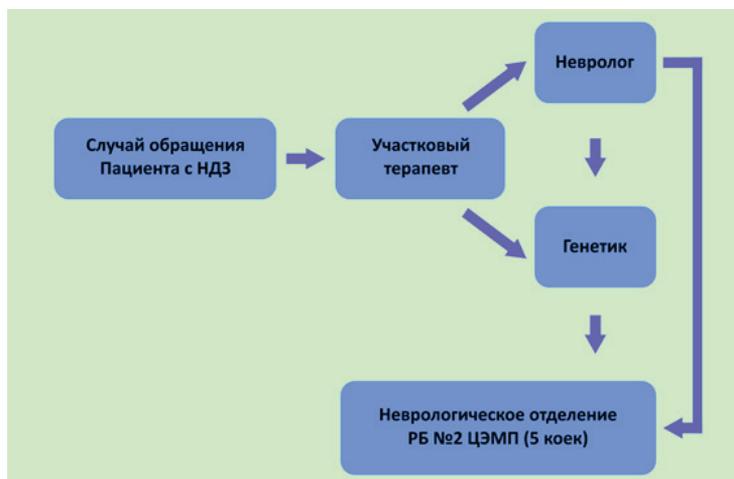


Рис. 3. Схема организации специализированной медицинской помощи пациентам с нейродегенеративной патологией до открытия ЦНДЗ в Клинике ЯНЦ КМП

Результаты и обсуждение. На *первом этапе* комплексной программы была изучена исходная организационная структура оказания медицинской помощи больным с НДЗ, которая выявила ряд недостатков как амбулаторной, так и стационарной специализированной медицинской помощи.

В РС(Я) за амбулаторной специализированной помощью пациенты могут обратиться в муниципальные поликлиники и Медико-генетический центр (МГЦ) РБ№1-НЦМ. Первичные пациенты обращаются к неврологу поликлиники по направлению терапевта и узких специалистов в порядке очереди, повторные и стоящие на диспансерном учете могут обратиться сразу, минуя указанных специалистов (рис. 3). В МГЦ пациенты с НДЗ обращаются по направлению невролога или терапевта. Но из-за специфических нейродегенеративных процессов, ведущих к двигательным и когнитивным расстройствам, нарушениям психоэмоциональной сферы, эта категория пациентов не может получить помощь в достаточном объеме на амбулаторном этапе, так как они требуют длительного осмотра врача невролога на приеме, получить назначенное лечение амбулаторно для многих пациентов также является трудноразрешимой задачей. Несмотря на то, что приказом МЗ РФ в 2015 г. было увеличено время на амбулаторный прием неврологом одного пациента до 22 мин, все же этого времени недостаточно для приема пациента с НДЗ, что сказывается на качестве осмотра пациента неврологом и установке предварительного диагноза [7].

В республике в системе здравоохранения существует 2 неврологических стационара для круглосуточного пребывания, которые базируются в Республиканской больнице №2 – Центре экстренной медицинской помощи (РБ №2-ЦЭМП):

1) неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Региональном сосудистом центре (РСЦ) на 48 коек;

2) отделение общей неврологии на 30 коек для оказания экстренной помощи неврологическим больным, из которых 5 коек выделены для больных с НДЗ для всей РС(Я). В это отделение госпитализируются больные с выраженными болевыми синдромами, эпистатусами или сериями эпилептических приступов, острыми воспалительными заболеваниями нервной системы, обострениями демиелинизирующих заболеваний

и другими неотложными состояниями. Имеющиеся 5 коек в неврологическом отделении РБ №2-ЦЭМП для больных с НДЗ не могут покрыть потребности в стационарной помощи по всей республике.

Изучение годовых отчетов неврологов показало отсутствие данных о первичной обращаемости при таких НДЗ, как болезнь Альцгеймера и другие деменции, многих наследственных заболеваний, включая СЦА1, миотоническую дистрофию, ОФМД, наследственную спастическую параплегию, дистонии, БАС и др. Данные об объеме оказанной помощи (число обращений или на дому, данные о госпитализации в стационар) также отсутствуют. Тяжесть состояния больных с НДЗ является несомненным препятствием для посещения поликлиник.

Таким образом, в РС(Я), если на амбулаторном этапе пациенты с НДЗ имеют возможность получить МП, хотя и не в полном объеме, то отсутствие круглосуточных стационаров для восстановительного или реабилитационного лечения лишает их получения МП на госпитальном этапе. С учетом имеющейся ситуации стало понятно, что назрела необходимость усовершенствовать имеющуюся организационную модель оказания неврологической помощи пациентам с НДЗ.

На *втором этапе* комплексной программы была исследована база Клиники ЯНЦ КМП, чтобы выявить реальные возможности создания ЦНДЗ. Была изучена не только материально-техническая база, но и рассмотрены кадровые вопросы и вопросы финансирования этой категории больных из средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС). Известно, что медицинские организации имеют одноканальное финансирование из средств ТФОМС. Клиника ЯНЦ КМП занимает 1-й и 2-й этажи 4-этажного здания типового общежития. 1-й этаж отведен под поликлинику, а 2-й этаж занимает круглосуточный стационар на 110 коек, включающий (на момент исследования) терапевтическое отделение на 40 коек, из которых 10 неврологические, гинекологическое отделение на 25 коек, кардиологическое отделение на 35 коек. В Клинике функционируют отделение физиотерапии, клинично-диагностическая лаборатория, которые обслуживают поликлинику и стационар. Кроме этого, в структуру ЯНЦ КМП входит отдел медицинской генетики, имеющий в своем составе лабораторию наслед-

ственной патологии. МРТ и лучевая диагностика в клинике проводятся за счет заключения двусторонних договоров с медицинскими организациями, имеющими это оборудование. В целом, при наличии площади для размещения предполагаемого центра для больных с НДЗ эта задача могла бы быть успешно решена.

При анализе объемов финансирования клиники из средств ТФОМС администрацией ЯНЦ КМП были найдены эффективные пути решения высвобождения финансовых средств и направления их на решение стратегических задач по дальнейшему развитию Клиники ЯНЦ КМП. Во-первых, было принято решение о сокращении пищеблока и обращении к услугам аутсорсинга для организации питания больных. Во-вторых, был выявлен нерентабельный коечный фонд гинекологического и кардиологического отделений. Это было связано с тем, что в РС(Я) в 2011 г. в рамках Национального проекта «Здоровье» на базе ГБУ РС(Я) «РБ№2-ЦЭМП» был открыт Региональный сосудистый центр (РСЦ), оснащенный самым современным оборудованием, призванный оказывать специализированную высокотехнологичную круглосуточную медицинскую помощь больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и острым коронарным синдромом (ОКС). Таким образом, в кардиологическое отделение Клиники ЯНЦ КМП, исключая больных с ОКС, стали поступать больные с хронической ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и другими заболеваниями сердца и сосудов, которые относятся при госпитализации к профилю «терапия». Кроме этого, в г. Якутске в марте 2018 г. открылся Республиканский перинатальный центр (РПЦ) со стационаром на 130 коек (отделение патологии беременности, акушерское физиологическое отделение, родовое отделение, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей), консультативно-диагностическим отделением на 150 посещений в смену, отделением реанимации и интенсивной терапии для женщин и новорожденных, а также отделением катамнеза для детей раннего возраста и др. Открытие РПЦ также сказалось на нерентабельности коек гинекологического отделения Клиники ЯНЦ КМП. Между тем, основную часть группы орфанных заболеваний нервной системы составляют наследственные заболевания, ведущие к нейродегенерации нервной системы,

которые ввиду тяжести течения, дорогостоящего лечения и обследования являются одними из высокооплачиваемых клиничко-статистических групп (КСГ) в системе ОМС. Кроме того, ввиду отсутствия круглосуточного стационара для больных с НДЗ эта категория пациентов была лишена специализированной МП.

Вышеуказанные объективные причины привели к принятию решения о сокращении гинекологического отделения и 25 коек кардиологического отделения ввиду их нерентабельности и размещения на их базе ЦНДЗ.

Третьим этапом комплексной программы было определение структуры ЦНДЗ как модуля, который бы включал как амбулаторную, так и стационарную помощь. Поэтому было принято решение о выделении под ЦНДЗ отдельного блока на одном этаже. В структуру ЦНДЗ вошли кабинет когнитивных расстройств, кабинет биоэтики и медико-социальной помощи, а также круглосуточный стационар неврологического отделения. Существенную роль играет расположение указанных кабинетов и стационара на одном этаже, что важно для маломобильных пациентов. В результате такого расположения ЦНДЗ представлял бы собой целостную секцию, обособленную от других помещений клиники.

ЦНДЗ является основным звеном в предлагаемой нами усовершенствованной организационной модели специализированной медицинской помощи (УОМСМП) больным с НДЗ и представляет собой единый блок оказания специализированной помощи, где все этапы оказания МП взаимосвязаны (рис. 4).

На четвертом и пятом этапах комплексной программы была проведена совместная работа с Министерством здравоохранения РС(Я) и ТФОМС по РС(Я) для уточнения объемов финансирования неврологических коек. Функциональная структура ЦНДЗ была представлена нами на коллегии Министерства здравоохранения РС(Я) в декабре 2018 г. Учитывая, что неврологическое отделение будет обслуживать пациентов со всей республики, и для его полноценного функционирования на коллегии МЗ РС(Я) было рекомендовано составить проект приказа о порядке маршрутизации больных, страдающих НДЗ. Таким образом, основываясь на Указе Главы РС(Я) от 27.12.2016 «Об утверждении положений Министерства здравоохранения и его коллегии» [11], и во исполнение приказа МЗ РФ [8] был составлен и утвержден приказ МЗ РС(Я) «О порядке маршрутизации больных неврологического

профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах» [9], в котором 15 коек из 30 предусмотрены для пациентов общего неврологического профиля, нуждающихся в плановом восстановительном лечении. Вышеупомянутый приказ МЗ РС(Я) позволяет постепенно сосредоточить данные о больных с нейродегенеративной патологией в одной медицинской организации, что дает возможность создать единую базу данных НДЗ, отслеживать новые случаи, консультировать больных и поддерживать прямую связь с неврологами центральных районных больниц, используя современные гаджеты и телемедицинскую консультативную помощь. Данные созданных госпитальных регистров позволят также оказать восстановительное и реабилитационное лечение нуждающимся пациентам, контролировать их состояние в динамике, выявить особенности течения клинической картины, отслеживать семьи с генетическими заболеваниями. На основе этих знаний будет дана оценка современного состояния эпидемиологической ситуации по НДЗ в районах РС(Я) и перспектив разработки ранней (доклинической) диагностики, разработаны подходы к персонализированному лечению НДЗ, в первую очередь болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и СЦА 1 типа.

Немаловажным фактором является и нравственно-этическая сторона этой проблемы, так как внедрение в практику здравоохранения этого приказа о порядке маршрутизации и создание ЦНДЗ (рис. 5) показывают, что идет поиск в решении задач по оказанию СМП данной категории больных для улучшения качества их жизни.

Заключение. Таким образом, открытие специализированного центра для больных с НДЗ является примером консолидированного взаимодействия федерального научного медицинского учреждения и регионального здравоохранения в решении медико-социальной проблемы.

Литература

1. Гурьева П.И. Клиничко-генетическая характеристика болезни Шарко-Мари-Тута 1А типа в Республике Саха (Якутия) / П.И. Гурьева, Н.Р. Максимова, Т.Я. Николаева // Якутский медицинский журнал. - 2013. - N 3 (43). - С. 26-29.

Guryeva P.I. Clinical and genetic characteristics of Charcot-Marie-Tut disease type 1A in the Republic of Sakha (Yakutia) / Guryeva P.I., Maksimova N.R., Nikolaeva T.Ya., Gurinova E.E., Korotov M.N., Stepanova S.K., Sukhomyasova



Рис. 4. Структура Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП

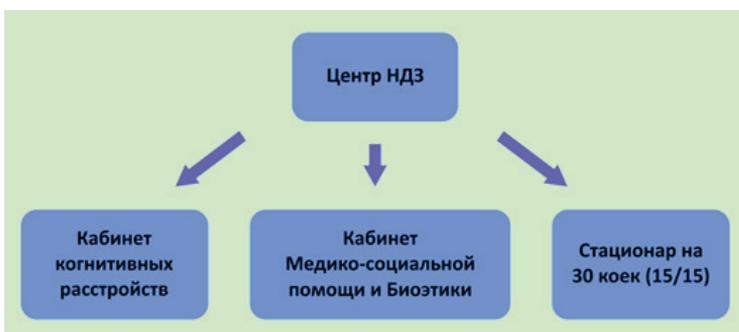


Рис. 5. Модель организации специализированной медицинской помощи пациентам с нейродегенеративной патологией после открытия ЦНДЗ в Клинике ЯНЦ КМП

- A.L., Okonshnikova L.T. Yakut Medical Journal. - 2013. - N 3 (43). - P. 26-29.
2. Давыдова Т.К. Спорадический боковой амиотрофический склероз в Республике Саха (Якутия)/Т.К. Давыдова // Вестник СВФУ.-2015.- 2 (12).- С.: 119-123.
- Davydova T.K. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Sakha (Yakutia) / T.K. Davydova // Bulletin of NEFU.- 2015.- No.2 (12) .- P. 119-123.
3. Иллариошкин С.Н. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса / С.Н. Иллариошкин, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т.7, №2. – С. 39–50.
- Illarioshkin, S. N. Modern possibilities of identifying the latent stage of the neurodegenerative process / S. N. Illarioshkin, A. G. Vlasenko, E. Yu. Fedotova // Annals of Clinical and Experimental Neurology. - 2013. - 2 (7). – P. 39–50
4. К оценке амбулаторно-поликлинической помощи лицам пожилого и старческого возраста / З.А. Гитинова, Р.Г. Магомедов, А.К. Алиев, Р.С. Шамсудинов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2017; 25 (2): 101–103. DOI 10. 18821/0869-866X-2017-25-2-101-103].
- To the assessment of outpatient care for the elderly and senile age / Gitinova Z.A., Magomedov R.G., Aliev A.K., Shamsudinov R.S. // Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2017; 25(2): 101-103. DOI 10.18821/0869-866X-2017-25-2-101-103]
5. Левин О.С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.В. Докадина // Неврологический журнал. – 2005. –№5. – С. 41–49.
- Levin, O.S. Epidemiology of parkinsonism and Parkinson's disease / O.S. Levin, L.V. Dokadina // Neurological journal. - 2005. – No. 5. - P. 41–49.
6. Наследственные болезни нервной системы в РС (Я) / И.А. Николаева, М.Н. Коротов, Е.Е. Гуринова [и др.] // Якутский медицинский журнал.-2009.-№2(26).-С. 52-54.
- Hereditary diseases of the nervous system in the Republic of Sakha (Yakutia) / Nikolaeva IA, Korotov M.N., Gurinova E.E., Stepanova S.K. et al. //Yakut Medical Journal. - 2009. – No. 2 (26). – P. 52-54.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 июня 2015 г. N 290н.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 2, 2015 N 290 n.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2011 № 926н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы».
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 15.11.2011 No. 926n "On approval of the Procedure for providing medical care to adults with diseases of the nervous system".
9. Приказ МЗ РС (Я) за № 01-07/184 от 14.02.2019г. «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах».
- Order of the Ministry of Health of the RS (I) for No. 01-07/184 dated 02/14/2019. "On the procedure for routing neurological patients suffering from neurodegenerative diseases at the outpatient and hospital stages."
10. Сухомьясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): автореф. дис.канд. мед.наук / А.Л. Сухомьясова. - Томск, 2005.- 22 с.
- Sukhomyasova A.L. Autosomal dominant myotonic dystrophy in the Republic of Sakha (Yakutia):diss. abst.candidate of Med. Scie.Tomsk; 2005.- 22 p.
11. Указ Главы РС(Я) от 27.12.2016г. «Об утверждении положений министерства здравоохранения и его коллегии» (Приложение 1, пп. 3.11, 3.19, 3.20).
- Decree of the Head of the RS(I) dated December 27, 2016.2. "On approval of the regulations of the Ministry of Health and its Board" (Appendix 1, paragraphs 3.11, 3.19, 3.20).
12. Эпидемиология болезни Паркинсона в Республике Саха (Якутия) / Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева [и др.]// Якутский медицинский журнал.-2017.-№3(59).-С.98-101.
- Epidemiology of Parkinson's disease in the Republic of Sakha (Yakutia) / T.E. Popova, A.A. Tappakhov, T.Ya. Nikolaeva, L.T. Okonshnikova and others // Yakutsk Medical Journal.-2017.- No.3 (59) .- P.98-101
13. Lane C.A. Alzheimer's disease / C.A. Lane, J. Hardy, J.M. Schott // Eur J Neurol Review.- 2018.- 25 (1). P. 59-70. DOI: 10.1111/ene.13439. Epub 2017 Oct 19.
14. Platonov F.A. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1 / F.A. Platonov, K. Tyryshkin, D.G. Tikhonov [et al.] // Neurogenetics. - 2016. - V.17(3). P.179-185. doi: 10.1007/s10048-016-0481-5.
15. <https://www.neurology.ru>.
16. <https://ihb.spb.ru>.

Н.А. Чулакова, А.Ф. Потапов, К.В. Чулаков, А.А. Иванова

ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ, РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.12

УДК 615:616.9 (571.56)

Проведен анализ деятельности специализированного отделения анестезиологии-реанимации для больных с COVID-19 в условиях пандемии в Республике Саха (Якутия).

Комплекс мероприятий по разрыванию специализированной анестезиолого-реанимационной помощи взрослым пациентам с COVID-19 позволил справиться с большим потоком больных с тяжелым течением заболевания. Показатели отделения свидетельствуют о трудностях ведения больных с COVID-19, осложненной вирусной пневмонией с тяжелой острой дыхательной недостаточностью.

Ключевые слова: COVID-19, специализированная анестезиолого-реанимационная помощь, Республика Саха (Якутия).

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ЧУЛАКОВА Надежда Александровна** – аспирант, chulakovan@list.ru, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, potarov-paf@mail.ru, **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., доцент, проф., iaa_60@mail.ru.

ЧУЛАКОВ Кирилл Викторович – зав. отд. ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», wor1d@rambler.ru.

A review of the work of the specialized department of anesthesiology and resuscitation for patients with COVID -19 during a pandemic in the Republic of Sakha (Yakutia) was made.

A set of measures to deploy specialized anesthesiology and resuscitation care for adult patients with COVID -19 made it possible to cope with a large flow of patients with a severe course of the disease. The department's indicators indicate the difficulties in managing patients with COVID -19 complicated by viral pneumonia with severe ARF.

Keywords: COVID-19, specialized anesthesiology and resuscitation care, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Стремительные темпы распространения новой коронавирусной инфекции (НКВИ) (COVID-19), тяжелое течение заболевания и высокая летальность больных привели к мобилизации всех звеньев здравоохранения. В Республике Саха (Якутия) был разработан план организации медицинской помощи больным с COVID-19 и развернута 3-уровневая система оказания медицинской помощи [4]. В организации и оказании специализированной помощи больным COVID-19 основная роль была отведена ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница» (ЯРКБ), в структуру которой входило инфекционное отделение.

Высокий уровень крайне тяжелых и осложненных форм заболевания, быстрое прогрессирование острой дыхательной недостаточности (ОДН), требующее применения активной респираторной терапии, потребовали от службы анестезиологии-реаниматологии медицинской организации проведения комплекса мероприятий организационного и лечебно-тактического характера.

Цель исследования: анализ деятельности специализированного отделения анестезиологии-реанимации для больных с COVID-19 в условиях пандемии в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование деятельности отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) ЯРКБ за период март 2020 г. - декабрь 2021 г. Изучены медицинские документы: годовые отчеты ОАРИТ, журнал регистрации поступивших, выбывших, переведенных больных, медицинские карты стационарного больного. Выполнен анализ основных показателей деятельности ОАРИТ (укомплектованность, занятость койки, оборот койки, летальность) (табл. 1) и методов респираторной терапии, примененных в лечении больных.

Результаты и обсуждение. Обеспечение своевременного и адекватного лечения больных с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 потребовало проведения комплекса мероприятий по следующим направлениям:

1. Развертывание дополнительных коек реанимации и интенсивной терапии и формирование временного штатного расписания. На основании приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) [4,5] и Минздрава Республики Саха

(Якутия) [6] в ЯРКБ было выполнено перепрофилирование коек стационара и усиление материально-технического оснащения имевшегося ОАРИТ (увеличение количества коек и штатного расписания). Отделение дополнительно оснащено в течение марта-апреля 2020 г. оборудованием, прежде всего, аппаратами искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и прикроватными мониторами из расчета 1 аппарат на 1 койку, а также налажено бесперебойное обеспечение медицинским кислородом.

2. Обучение сотрудников вопросам диагностики, клиники, лечения и инфекционной безопасности при COVID-19, которое проводилось непрерывно с учетом обновлений клинических рекомендаций. На момент подготовки статьи Минздравом РФ представлена 15 версия Временных рекомендаций [9] и 6 версия Методических рекомендаций Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР) [1].

3. Оказание в формате телемедицинских консультаций оперативной помощи по вопросам лечения больных с COVID-19 Федеральными дистанционными консультативными центрами анестезиологии-реаниматологии (ФДРКЦ), которые были созданы приказом МЗ РФ [7]. Так, в 2020 г. проведено 126, в 2021 г. - 317 консультаций в ФДРКЦ для взрослых на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; в связи с поступлением беременных женщин в 2021 г. проведено 89 консультаций в ФДРКЦ для беременных на базе ФГБУ «Национальный меди-

цинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. По результатам консультаций лечение оценивалось как адекватное, в случаях консультаций беременных проводилась коррекция по тактике ведения беременности и сроков родоразрешения.

Укомплектованность врачами в 2020 г. составила 76,5%, в 2021 г. - 80%, т.е. дефицит врачебного состава составил соответственно 23,5 и 20%. Укомплектованность отделения средним и младшим медицинским персоналом за весь период составила 100%. Заметим, что с учетом эпидемиологической ситуации и в зависимости от количества больных, нуждающихся в интенсивной терапии, проводилось регулирование коечного фонда и штатного расписания ОАРИТ. Так, в период максимального пика заболеваемости количество коек в ОАРИТ было увеличено до 36 и штат врачей – до 32 ставок, а при снижении числа госпитализаций уменьшали до 30 коек и врачебные ставки – до 24. К работе на временные ставки привлекались врачи анестезиологии-реаниматологии других медицинских организаций, которые были командированы или оформлялись в период своих отпусков на основной работе. Свой вклад внесли и ординаторы Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова по специальности анестезиология-реаниматология, которые согласно приказу МЗ РФ [8] после прохождения 36-часового обучающего цикла по COVID-19 были оформлены в качестве врачей-стажеров.

За исследуемый период поступило всего 1796 пациентов: в 2020 г. – 488

Таблица 1

Основные показатели работы ОАРИТ (2020-2021 гг.)

Показатель	Год	
	2020	2021
Укомплектованность (%)		
врачи	76,5	80
медсестры	100	100
младший медицинский персонал	100	100
Врачи-стажеры (ординаторы) (абс. ч.)	5	5
Поступило больных с COVID-19 (абс.ч.)	488	1308
Повторные поступления (абс.ч.)	-	23
Проведено больными койко-дней	2701	7826
Оборот койки (больных на койку)	24,4	28,2
Среднее число занятости койки (день)	136	244,6
Средняя длительность пребывания больного (день)	5,5	6,0
Летальность (%)	58,0	56,2

и в 2021 г. - 1308. Повторных поступлений в ОАРИТ в 2020 г. не отмечено, в 2021 г. госпитализировано повторно 23 (1,8%) больных. При анализе качества оказанной медицинской помощи не выявлено случаев недооценки тяжести состояния больных в момент их перевода в пульмонологическое отделение. Повторная госпитализация больных в ОАРИТ была обусловлена нарастанием на 2-5 сут ОДН и неэффективностью стандартной оксигенотерапии.

Характерным для 2021 г. явилось увеличение частоты заболеваемости беременных женщин COVID-19. Так, из Перинатального центра данной больницы в период май-декабрь 2021 г. в ОАРИТ переведены 17 беременных и родильниц. Среди этих женщин умерло 5 (29,4%), которые поступили в ОАРИТ после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения по абсолютным показаниям вследствие тяжелой вирусной пневмонии и нарастания гипоксии плода.

Анализ основных показателей использования коечного фонда, отражающих интенсивность деятельности ОАРИТ, показал следующее. За 2020–2021 гг. число больных увеличилось с 488 до 1308, оборот койки составил 24,4 и 28,2 больных на койку, среднее число занятости койки составило 136 и 244,6 дня и средняя длительность пребывания больных - 5,5 и 6,0 дней. Можно отметить, что среднее число занятости койки и оборот койки существенно отличаются от нормативов. Так, по данным Э.В. Недашковского, в отделениях реанимации общего профиля средняя занятость койки находится в пределах 280-320 дней, средняя длительность пребывания больных - 3,5-5,5 дня [3]. Безусловно, указанные показатели коечного фонда могут колебаться в зависимости от профиля отделения и, в действительности, формируются клиническими обстоятельствами и лечебными возможностями отделения медицинской организации. Заметим, что расчет показателей 2020 г. включал только 10 месяцев года (с марта по декабрь), менялось количество коек отделения от 30 до 36, что отразилось на расчетных показателях средней занятости койки и средней длительности пребывания больных в отделении. Кроме того, при COVID-19 рекомендуется респираторная поддержка до 14 сут и более даже при положительной динамике функции легких, так как часто наблюдается повторное ухудшение течения интерстициальной пневмонии [1], что предпо-

лагает удлинение сроков нахождения больного в ОАРИТ.

Изучение длительности пребывания больных в отделении показывает, что 70,3% больных находились в течение 4-20 дней: 38,2% больных - 4-10 дней, 32,1% - 11-20 дней (рис.1).

Всего умерло 1015 больных (56,5%), из них в 2020 г. - 281 больной (58,0%) и в 2021 г. - 734 (56,2%).

Динамика госпитализации больных и умерших по месяцам исследуемого периода представлена на рис. 2.

Представленная диаграмма демонстрирует рост числа госпитализаций больных в ОАРИТ в октябре 2020 г., мае и октябре 2021 г. На эти же месяцы приходится наибольшее количество умерших.

Летальность больных растет с возрастом и составила в возрастной группе 61-80 лет 59,1%, у больных старше 81 года - 71,2% (рис.3).

Лечение больных в ОАРИТ проводилось в соответствии с рекомендациями МЗ РФ и Федерации анестези-

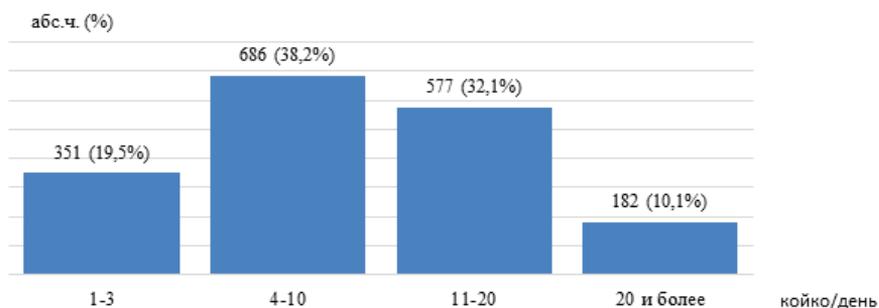


Рис. 1. Длительность пребывания больных в ОАРИТ

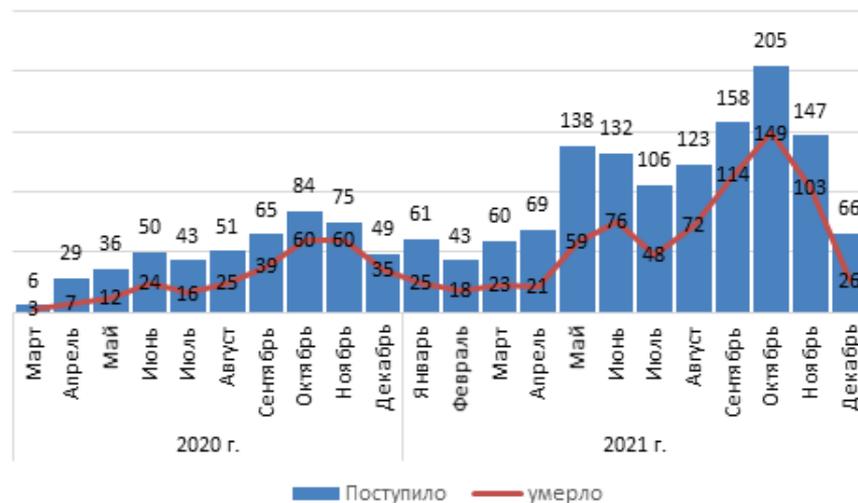


Рис. 2. Динамика госпитализации больных с COVID-19 в ОАРИТ в период 2020-2021 гг.

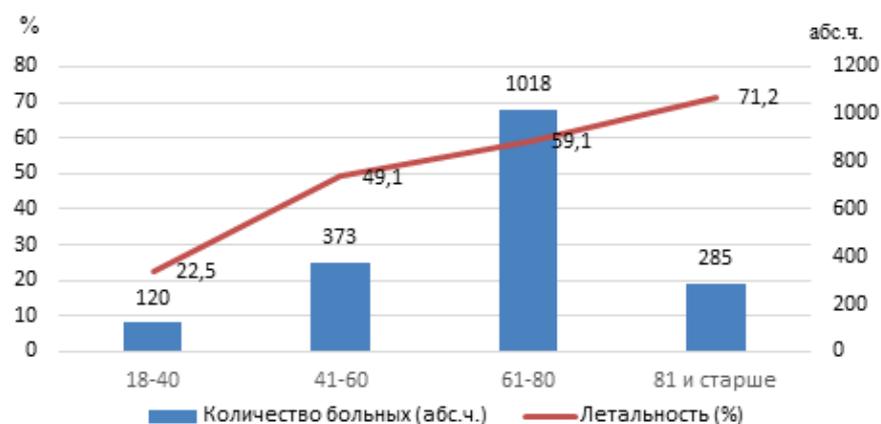


Рис. 3. Летальность больных в возрастных группах

ологов и реаниматологов и включало этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение [1,8]. Превалирующим синдромом и основным показанием для госпитализации больных в ОАРИТ служила ОДН, в лечении которой применялся пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии (табл.2).

тов ОРИТ свидетельствовали, что необходимость в аппаратной вентиляции легких возникла у 80-85,8% [11, 12].

Высокая летальность при COVID-19, ее тесная взаимосвязь с возрастом и коморбидностью подтверждаются во всех исследованиях. Одно из первых исследований COVID-19, представленное Chaomin Wu и соавт., свиде-

ной инфекцией COVID-19: Методические рекомендации ФАР, версия 6, от 02 дек. 2021г. https://faronline.ru/api/static/cms-files/7e-17aba2-57d5-40da-8553-f164e2f2dd/%D0%9C%D0%A0_%D0%A4%D0%90%D0%A0_covid-19_ver6_v07_for_website.pdf.

Anesthesiological and intensive care support for patients with a new coronavirus infection COVID-19: Methodological recommendations of the FAR, version 6, December 02, 2021.

2. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделении реанимации и интенсивной терапии / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - Т.9, №3. - С.25-36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.

Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. - 2020. - V. 29, No.3. - P. 25-36.

3. Недашковский Э.В. Оперативное управление анестезиолого-реанимационной службой многопрофильной больницы: монография / Э.В. Недашковский. - Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2009. - 200 с.

Nedashkovsky E.V. Operational management of the anesthesiological and resuscitation service of a multidisciplinary hospital: monograph. /EV Nedashkovsky// Arkhangelsk: Publishing House of the Northern State Medical University. - 2009. - 200 p.

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. №198-н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». <https://base.garant.ru/73769697/>.

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 198-n dated March 19, 2020 "On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19".

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.03.2020 № 246н «О внесении изменений в приказ» от 19.03.2020 №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». <https://cdnimg.rg.ru/pril/185/28/84/57860.pdf>.

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.03.2020 No. 246n "On Amendments to the Order" dated 19.03.2020 No. 198n "On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19".

6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) №01-07/496 от 17 апреля 2020 г. «О совершенствовании схемы маршрутизации пациентов в период действия временного перепрофилирования стационаров при оказании медицинской помощи больным с внебольничными пневмониями, подозрением на коронавирусную инфекцию Covid-19».

Order of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) No. 01-07/496 dated April 17, 2020. "On improving the patient routing scheme during the period of temporary hospital conversion in providing medical care to patients with

Таблица 2

Респираторная терапия

Методы респираторной терапии	Количество больных, абс.ч. (%)		Всего, абс.ч. (%)
	2020 г.	2021 г.	
Стандартная оксигенотерапия	19 (3,9)	45 (3,4)	64 (3,6)
Высокопоточная оксигенотерапия	469 (96,1)	1263 (96,5)	1732 (96,4)
Неинвазивная ИВЛ	188 (38,5)	529 (40,5)	717 (39,9)
Инвазивная ИВЛ	281 (57,6)	734 (56,1)	1015 (56,5)
Всего больных	488 (100)	1308 (100)	1796 (100)

Стандартная оксигенотерапия (15-20 л/мин) была эффективна лишь у 64 (3,6%) больных. Высокопоточная оксигенотерапия (ВПО) использована у 1732 (96,4%) больных. При нарастании ОДН у 717 (39,9%) больных применена неинвазивная ИВЛ. Нарастание гипоксемии, несмотря на ВПО, неинвазивную ИВЛ с прон-позицией, у 1015 (56,5%) больных послужило показанием к интубации трахеи и переводу на инвазивную ИВЛ в протективных режимах.

Для повышения эффективности вентиляции и адекватной санации трахеобронхиального дерева 113 (11,1%) больным с инвазивной ИВЛ на 2-3 сут выполнены трахеостомии. Удельный вес методов респираторной терапии в 2020 и 2021 гг. значимо не отличались.

Представленные нами данные согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований. Так, в международном исследовании «UNITE-COVID», включавшем 240 центров из 46 стран и 5 континентов, указано, что начало пандемии COVID-19 привело к экстремному увеличению конечного фонда отделений реанимации медицинских организаций в среднем на 155% [12]. Анализ ФДРКЦ результатов лечения 1522 пациентов с тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ стационаров Москвы и Московской области, а также лечебных учреждений 70 регионов Российской Федерации показал, что 80% больных нуждались в проведении ИВЛ [2]. Два крупных исследования – «COVID-ICU» и «UNITE-COVID», с охватом более 8000 пациен-

тествовало о высокой летальности у категории больных с тяжелой пневмонией, которая составляла 52,4% [13]. По данным ФДРКЦ, летальность больных с тяжелым течением COVID-19 составила 65,4%, и ее основной причиной был острый респираторный дистресс-синдром - 93,2%. Летальность пациентов, находившихся на оксигенотерапии, составила 10,1%, неинвазивной ИВЛ – 36,8, инвазивной ИВЛ – 76,5, с признаками септического шока – 86,6% [2].

Заключение. Таким образом, проведение своевременных мероприятий по развертыванию специализированной анестезиолого-реанимационной помощи взрослым пациентам с НКВИ (COVID-19) в ЯРКБ позволило справиться с большим потоком больных с тяжелым течением заболевания. В короткие сроки выполнено перепрофилирование коек стационара, усилено материально-техническое оснащение ОАРИТ, внедрена система непрерывного обучения врачей вопросам диагностики, клиники, лечения и инфекционной безопасности, консультаций с Федеральными центрами анестезиологии-реаниматологии. Показатели отделения свидетельствуют о трудностях ведения больных с COVID-19, течение которой осложнилось двусторонней вирусной полисегментарной пневмонией с тяжелой ОДН.

Литература

1. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирус-

community-acquired pneumonia suspected of Covid-19 coronavirus infection".

7. Приказ Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) № 01-07/437 от 8 апреля 2020 г. «О дистанционных консультативных центрах анестезиологии и реаниматологии по вопросам диагностики и лечения инфекционного заболевания, вызванного коронавирусом штамма COVID-19, и пневмоний».

Order of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) No. 01-07/437 dated April 8, 2020 "On remote advisory centers of anesthesiology and intensive care for the diagnosis and treatment of infectious diseases caused by the COVID-19 strain coronavirus and pneumonia".

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2020 г. N 327н «Случаи и условия, при которых физические лица могут быть допущены к осуществлению медицинской деятельности и (или) фармацевтической деятельности без сертификата специалиста или свидетельства об аккредитации специалиста и (или) по специальностям, не предусмотренным сертификатом специалиста или свидетельством об аккредитации специалиста». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73801854/>

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 327n dated April 14, 2020 "Cases and conditions under which individuals can be admitted to medical activities and (or) pharmaceutical activities without a specialist certificate or a certificate of accreditation of a specialist and (or) in specialties not provided for by a specialist certificate or a certificate of accreditation of a specialist".

9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации МЗ РФ, версия 15 (22.02.2022). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf.

Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 15 (02/22/2022).

10. Слепцова С.С. Опыт работы инфекционной службы Республики Саха (Якутия) в период пандемии новой коронавирусной инфекции / С.С. Слепцова, Е.А. Борисова, В.Е. Тарасова, Е.Ю. Малинников // Инфекционные болезни: новости, мнения, обуче-

ния. -2020. – 9(3) - 30-35 с. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-30-35>.

Sleptsova S.S. Experience of the Infectious Diseases Service of the Republic of Sakha (Yakutia) during the pandemic of a new coronavirus infection / S.S. Sleptsova, E.A. Borisova, V.E. Tarasova, E.Y. Malinnikova. // Infectious diseases: news, opinions, training. – 2020. – 9 (3) – P. 30-35.

11. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* - 47, 2021. p 60-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>.

12. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID - 19 wave : the global UNITE - COVID study / M. Greco, T. De Corte, A. Ercole [et al.]. // *Intensive Care Med*. 2022 Jun; 48(6): 690-705. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06705-1>.

13. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / Wu C. et al. // *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

С.Ф. Шаяхметов, А.Н. Алексеенко, А.В. Меринов, О.М. Журба

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНДИКАТОРА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАУ 1-ГИДРОКСИПИРЕНА В МОЧЕ У РАБОТНИКОВ АЛЮМИНИЕВОГО ЗАВОДА В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

DOI 10.25789/УМЖ.2022.79.13

УДК 612.461:[547.6:66-05]

Представлены результаты исследований содержания маркерного метаболита ПАУ 1-гидроксипирена (1-ОНПур) в моче у работников основных и вспомогательных профессий современного алюминиевого производства. Наибольшие уровни 1-ОНПур, характеризующие внутренние нагрузки ПАУ, и связанный с ними высокий риск нарушений здоровья установлены у анодчиков при традиционной технологии получения алюминия с самообжигающимися анодами.

Ключевые слова: полициклические ароматические углеводороды, 1-гидроксипирен, производство алюминия, рабочие.

The results of studies of the content of the PAH marker metabolite 1-hydroxypyrene (1-ONHPyr) in the urine of workers of the main and auxiliary professions of modern aluminum production are presented. The highest levels of 1-ONHPyr, which characterize the internal loads of PAHs and the associated high risk of health problems, were found at anode operators at the traditional technology of aluminum production with self-baking anodes.

Keywords: polycyclic aromatic hydrocarbons, 1-hydroxypyrene, aluminum production, workers.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск: **ШАЯХМЕТОВ Салим Файзыевич** – д.м.н., проф., в.н.с., salimf53@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8740-3133>, **АЛЕКСЕЕНКО Антон Николаевич** – к.х.н., с.н.с., alexeeenko85@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4980-5304>, **МЕРИНОВ Алексей Владимирович** – к.б.н., м.н.с., alek-merinov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7848-6432>, **ЖУРБА Ольга Михайловна** – к.б.н., с.н.с., зав. лаб., zhurba99@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9961-6408>.

Введение. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) относятся к группе стойких токсических веществ, которые способны накапливаться в окружающей среде и организме, обладают высокой токсичностью, канцерогенной и мутагенной активностью, оказывают вредное воздействие на здоровье человека и его потомство [7, 9]. Повышенное содержание ПАУ и онкологические заболевания отмечаются на таких канцерогенноопасных производствах, как выплавка алюминия, чугуна и стали, газификация угля,

получение кокса, битума и асфальтирование дорог и др. Воздействие ПАУ на работников данных производств обычно обусловлено различной химической смесью ПАУ. В их состав входят известные (группа 1), вероятные (группа 2a) и возможные (группа 2B) канцерогенные соединения: бенз(a)пирен, дибенз(ah)антрацен, бенз(a)антрацен, хризен, бенз(h)флуорентен и др. Поступая в организм, химические соединения ПАУ биотрансформируются преимущественно монооксигеназной ферментной системой печени,

образуя специфические индикативные гидроксированные метаболиты [13].

На основании большого количества проведенных исследований было показано, что уровень метаболитов ПАУ в моче может быть использован в качестве биологического показателя неблагоприятного воздействия ПАУ. Особенно предпочтительным параметром для оценки воздействия ПАУ среди ряда метаболитов признан 1-гидрокси-пирен (1-ОНПуг), поскольку пирен является основным компонентом в смесях ПАУ, а его метаболит хорошо коррелирует с общим содержанием ПАУ в воздухе и повреждением ДНК у лиц, экспонированных бенз(а)пиреном [5, 10, 11, 16]. В имеющихся зарубежных публикациях приводятся отдельные сведения об уровнях экскреции 1-ОНПуг с мочой и риске нарушений здоровья у рабочих алюминиевых заводов ряда стран [8, 11, 14], однако в России подобные исследования до настоящего времени не получили должного отражения в литературе.

В связи с этим **целью** работы явилось изучение содержания биомаркера экспозиции ПАУ – 1-ОНПуг в моче у работников современного производства алюминия в Восточной Сибири.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие 159 работников электролизных цехов, использующих традиционную технологию получения алюминия с самообжигающимися анодами (ТТСА) и модернизированную технологию – с предварительно обожженными анодами (МТОА). Все участвующие в исследовании работники классифицированы по группам профессиональной деятельности: I группу составили основные профессии, занятые обслуживанием электролизеров, анодов и

грузоподъемных кранов (средний возраст 37,4–37,5 года и средний стаж 6,7–9,0 лет), во II группу включены вспомогательные профессии, работающие в участке выливки металла и ковшевого хозяйства (средний возраст 40,3 года, средний стаж 5,8 года). Контрольную группу составили 14 чел., не имеющих профессиональный контакт с ПАУ. Лица, включенные в исследование, получили информацию о целях обследования и подписали информированное согласие, выданное в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.).

Образцы мочи у работников собирали во время медицинского обследования в поликлинике завода в пропиленовые контейнеры, которые хранились при температуре -20 °С до проведения анализов. Определение концентраций 1-ОНПуг в моче проводили методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 7890А с масс-селективным детектором Agilent 5975 с использованием усовершенствованного способа пробоподготовки анализа [2]. Результаты измерений 1-ОНПуг в моче работников сравнивали с медианным уровнем контрольной группы (0,17 мкг/л) и установленным Американской ассоциацией государственных промышленных гигиенистов (AGGIH) предельным значением биологического индекса экспозиции (BEI) в моче, который составляет 2,5 мкг/л [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1, непараметрического критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони и без нее. Проверку нормальности распределения количественных пока-

зателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Результаты проведенных исследований представлены в виде медианы, межквартильного размаха и интервала концентраций, мкг/л.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов проведенных исследований показал, что медианные концентрации 1-ОНПуг в моче у рабочих основных профессий цехов с ТТСА варьировали в широком диапазоне от 3,6 до 75,2 мкг/л и были выше ($p < 0,05$) уровня контрольной группы и предельного значения BEI (AGGIH, 2020) в 21,2–442,3 и 1,4–30,1 раза соответственно (таблица). При этом наибольшие медианные уровни содержания 1-ОНПуг в моче, превышающие предельный параметр BEI (2,5 мкг/л), отмечались у анодчиков (30,1 раза) и машинистов крана (4,7 раза), в то время как у электролизников он был самым низким – 3,6 мкг/л.

Совсем другие уровни экскреции 1-ОНПуг с мочой наблюдались у рабочих в цехах с МТОА. Медианные значения 1-ОНПуг в моче у операторов автоматизированного процесса обслуживания современных электролизных ванн составляли 2,2–6,8 мкг/л, превышая предельное значение BEI в 1,4–2,7 раза только у операторов-электролизников и операторов-крановщиков. В целом наблюдаемый уровень содержания 1-ОНПуг в моче у всей когорты операторов цехов с МТОА оказался в 3,1 раза ниже, чем у работников цехов с ТТСА ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о более высоких уровнях экспозиции ПАУ у работников цехов, использующих ТТСА.

Среди работников вспомогательных профессий отмечены примерно такие же параметры содержания 1-ОНПуг в

Концентрации 1-гидрокси-пирена в моче работников электролитического производства алюминия

Тип технологии, профессия	n	Me (Q_{25} – Q_{75}), мкг/л	Min–Max, мкг/л
ТТСА. Все работники	112	11,0 (2,3–39,5)*. **	0,17–267,0
Электролизник	49	3,6 (1,5–13,3) [▲]	0,17–98,0
Анодчик	26	75,2 (15,0–138,6) ^{▲.♦.♦}	0,87–267,0
Машинист крана	37	11,8 (2,7–30,0) [■]	0,18–57,7
МТОА. Все работники	30	3,5 (1,4–7,3)*	0,61–14,7
Оператор-электролизник	16	3,5 (1,2–8,0)	0,61–14,7
Оператор-рамщик	6	2,2 (1,4–3,7) [♦]	1,1–7,3
Оператор-крановщик	8	6,8 (1,9–8,4)	0,81–10,9
Участок выливки металла и ковшевого хозяйства. Все работники	17	6,7 (0,96–9,1)**	0,21–29,8
Выливщик-заливщик металла:			
бригада выливки	10	7,6 (4,9–14,5) [♦]	0,96–29,8
бригада чистки	7	0,48 (0,37–4,8) [♦]	0,21–9,1
Контрольная группа	14	0,17 (0,10–0,30)	0,08–0,9

Примечание. *.**,♦.♦ – различия сравниваемых показателей статистически значимы при $p < 0,05$; ▲.■ – различия сравниваемых показателей статистически значимы при $p < 0,017$.

моче (по медиане 0,48–7,6 мкг/л), что и у рабочих основных профессий новых цехов с МТОА. Превышение медианных концентраций 1-ОНРуг в моче относительно предельного уровня BEI наблюдалось только у выливщиков-заливщиков металла (бригада выливки) (в 3,0 раза).

Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, выполненных на алюминиевых заводах Швеции, Франции и Словении [8, 12, 14], указывающих на наличие высоких экспозиций ПАУ и уровней содержания 1-ОНРуг в моче у работающих около электролизеров и вблизи анодов. Некоторые авторы предположили, что воздействие ПАУ на уровне 1-ОНРуг в моче 4,4 мкг/л может соответствовать относительному риску развития рака легких приблизительно на уровне 1,3, а содержание 1-ОНРуг в моче свыше 7,7 мкг/л должно оцениваться как более высокий риск карциномы легких для рабочих [3, 6]. Однако следует учитывать, что вредное воздействие ПАУ на организм существенно зависит от химической структуры самого углеводорода и канцерогенных свойств. После абсорбции в организме многие ПАУ метаболизируются до разных видов реакционных соединений, способных связываться с ДНК и инициировать канцерогенный процесс. Канцерогенные метаболиты действуют по принципу ковалентного связывания с ДНК, вызывают ошибку репликации, изменения транскрипции и последующую мутацию, что приводит к подавлению апоптоза, началу малигнизации клеток и росту раковой опухоли [4, 13].

Как показали наши исследования, у анодчиков цехов с ТТСА, обслуживающих угольные аноды в электролизерах, уровни 1-ОНРуг в моче были самыми высокими, значительно превышающими предел BEI и параметры 1-ОНРуг у рабочих других групп профессий, что в сочетании с повышенным содержанием ПАУ, в т.ч. бенз(а)пирена в воздухе этих цехов [1] свидетельствует о серьезной угрозе для их здоровья. В то же время наиболее низкие концентрации 1-ОНРуг были отмечены среди работников новых электролизных цехов с МТОА. Таким образом, обнаруженные высокие уровни содержания 1-ОНРуг и существенное их превышение величины BEI в моче у работников алюминиевого производства могут указывать на наличие повышенного профессионального канцерогенного риска нарушения их здоровья. Выполненное пилотное исследование подтверждает целесообразность определения

биомаркера ПАУ 1-ОНРуг в моче для оценки вредного воздействия ПАУ на организм и связанных с ним основных видов нарушения здоровья у рабочих алюминиевых заводов.

Заключение. Результаты проведенных исследований показали, что особую проблему в современном производстве алюминия представляет продолжающееся воздействие на работников вредных химических соединений ПАУ. Наибольшие уровни 1-ОНРуг в моче, характеризующие внутренние нагрузки ПАУ, и связанный с ними высокий риск нарушения здоровья установлены у анодчиков в цехах с ТТСА. Необходимо продолжить исследования по биомониторингу 1-ОНРуг в моче работников алюминиевого производства при проведении профилактических медосмотров для предупреждения производственно обусловленных заболеваний.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по фрагменту лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ ВСИМЭИ «Выявление риска отдаленных экологических и социально обусловленных нарушений здоровья населения в зонах накопленной техногенной нагрузки (на примере Восточной Сибири)», № государственной регистрации АААА-А17-117021750013-2.

Литература

1. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия / С.Ф. Шаяхметов, Н.М. Мещачкова, Л.Г. Лисецкая [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 899–904. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904.
2. Hygienic aspects of working conditions in the modern production of aluminum / S.F. Shayakhmetov, N.M. Meshchakova, L.G. Lisetskaya [et al.] // Hygiene and sanitary. – 2018. – Vol. 97, № 10. – P. 899–904. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904
3. Хромато-масс-спектрометрическое определение 1-гидроксипирена в моче как биомаркера воздействия полициклических ароматических углеводородов / А.Н. Алексеенко, О.М. Журба, А.В. Меринов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 67–73. DOI: 10.31857/S0044450220010028
4. Determination of 1-hydroxypyrene as a biomarker for the effects of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by chromatography–mass spectrometry / A.N. Alekseenko, O.M. Zhurba, A.V. Merinov [et al.] // Journal of analytical chemistry. – 2020. – Vol. 75, No. 1. – P. 67–73. DOI: 10.31857/S0044450220010028
5. A contribution to the health risk assessment of exposure to exhaust gases in custom officers at border crossing / M. Tuček, V. Bencko, J. Volný [et al.] // Ceske Pracovni Lekarstvi. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 76–83.
6. Biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in European coke oven workers /

G. Talaska, J. Thoroman, B. Schuman [et al.] // Toxicology Letters. – 2014. – Vol. 231, № 2. – P. 213–216. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.025

5. Dietary and inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of monohydroxy metabolites - A controlled case study in Beijing, China / Y. Zhang, J. Ding, G. Shen [et al.] // Environmental Pollution. – 2014. – Vol. 184. – P. 515–522. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.10.005

6. Evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a coke production and a graphite electrode manufacturing plant: assessment of urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biological indicator of exposure / J.P. Buchet, J.P. Gennart, F. Mercado-Calderon [et al.] // British Journal of Industrial Medicine. – 1992. – Vol. 49, № 11. – P. 761–768. DOI: 10.1136/oem.49.11.761

7. Exposure to atmospheric particulate matter-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and their health effects: a review / L. Yang, H. Zhang, X. Zhang [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 2177. DOI: 10.3390/ijerph18042177

8. Genotoxic exposures of potroom workers / U. Carstensen, K. Yang, J.O. Levin [et al.] // Scandinavian Journal of Work, Environment and Health. – 1999. – Vol. 25, № 1. – P. 24–32. DOI: 10.5271/sjweh.379

9. Ifegwu O.C. Polycyclic aromatic hydrocarbons: part I. Exposure / O.C. Ifegwu, C. Anyakora // Advances in Clinical Chemistry. – 2015. – Vol. 72. – P. 277–304. DOI: 10.1016/bs.acc.2015.08.001

10. Internal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: A null result in brief / H.U. Kafferlein, B. Marczyński, P. Simon [et al.] // Archives of Toxicology. – 2021. – Vol. 86, № 8. – P. 1317–1321. DOI: 10.1007/s00204-012-0882-7

11. Jongeneelen F.J. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons / F.J. Jongeneelen // Annals of Occupational Hygiene. – 2001. – Vol. 45, № 1. – P. 3–13. DOI: 10.1093/annhyg/45.1.3

12. Relevance of urinary 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene to assess exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in metallurgy workers / D. Barbeau, R. Persoons, M. Marques [et al.] // Ann. Occup. Hyg. – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 579–590. DOI: 10.1093/annhyg/meu004

13. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Lyon, 2010. – 853 p.

14. The relations between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and 1-OHP levels as a biomarker of the exposure / Z. Klöslóvá, M. Drimal, K. Balog [et al.] // Central European Journal of Public Health. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 302–307. DOI: 10.21101/cejph.a4179

15. TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH. – Cincinnati, 2020. – 314 p.

16. Urinary 1-hydroxypyrene as a comprehensive carcinogenic biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a cross-sectional study of coke oven workers in China / Y. Yamano, K. Hara, M. Ichiba [et al.] // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2014. – Vol. 87, № 7. – P. 705–713. DOI: 10.1007/s00420-013-0913-6

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.14

УДК 615.099.036.8(571.56)

Л.Н. Афанасьева, Э.В. Филиппов, Г.В. Филиппова,
П.В. Никифоров, Т.И. Николаева

ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У ЖЕНЩИН В РАМКАХ I ЭТАПА ПРОГРАММЫ «ОНКОПОИСК» В ЯКУТИИ

Исследование проводилось в рамках реализации пилотного проекта Якутского республиканского онкологического диспансера «Онкопоисксаха.РФ», входящего в национальный проект «Здравоохранение». В 2021 г. в исследовании приняли участие женщины из 5 улусов Республики Саха (Якутия) и г. Якутска. В наиболее агрессивной, интегрированной в геном человека, форме выявлены 16, 18 и 45 генотипы вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Показана распространенность типов ВПЧ в районах. Выявлены различия в инфицированности среди женщин разных возрастных групп. Наибольшая доля носителей ВПЧ ВКР приходится на возрастные группы 20-30 лет и старше 70 лет.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, скрининг, интегрированные формы, возрастное распределение.

The study was conducted within a pilot project 'ONKOPOISK' (onkopoisk.sakha.rf) at the Yakut Republican Oncological Dispensary, which is a part of the national project 'Zdravooxranenie'. In 2021, 724 women from 5 districts of the Republic of Sakha (Yakutia) and the city of Yakutsk took part in the study. The overall infection rate of high carcinogenic risk human papillomavirus (HCR HPV) among women in Zhigansky district was 10.6%, Verkhoysky — 4.7%, Churapchinsky — 11%, Namsky — 8.3%, Sred-nekolymsky — 10.9%, and the city of Yakutsk — 5.5%. HCR HPV genotypes 16, 18 and 45 were identified as the most aggressive forms integrated into the human genome. In the article, we present the prevalence of HPV types by districts. We also highlight differences in infection among women of different age groups. The largest proportion of HCR HPV carriers falls on the age groups of 20-30 years (14.6%) and over 70 years (13.9%).

Keywords: human papillomavirus, screening, integrated forms, age distribution.

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из самых распространенных в мире инфекций, которую разделяют на категории низкого и высокого канцерогенного риска. ВПЧ вызывает кожные и аногенитальные бородавки, новообразования ротоглотки, шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища и полового члена [4,7,8,10]. Впервые Харальдом цур Хаузенем совместно с коллегами было продемонстрировано, что остроконечные кондиломы содержат геном вируса папилломы человека [9,11].

Позднее к основной причине возникновения рака шейки матки (РШМ), а также предраковых поражений стали относить инфицированность ВПЧ (определенными типами), передающуюся главным образом половым путем. За открытие роли ВПЧ в развитии рака шейки матки в 2008 г. немецкий учёный Харальд цур Хаузен был удостоен Нобелевской премии.

По данным за 2020 г., в мировой структуре распространения рака среди женщин всех возрастных групп четвертое место после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких занимает рак шейки матки. В России, по данным за 2018 г., распространенность РШМ составляла 5,3% среди всех остальных онкологий у женщин [1], вместе с тем, по распространенности в возрастной категории от 15 до 44 лет, относящейся к репродуктивному периоду, занимал второе место. Относительно географического распределения представлены данные о регистрации наибольшей распространенности ВПЧ в развивающихся странах в регионах с низким и средним уровнем дохода. Так, в Эсвантини (Африка) этот показатель составляет 84,5 случая на 100 тыс. чел.; Боливии (Америка) — 36,6; на Мальдивах (Азия) — 24,5; в Черно-

гории (Европа) — 26,2; Фиджи (Океания) — 29,8.

Согласно концепции ВОЗ [2] к основополагающим способам борьбы с РШМ относят вакцинацию, скрининг, диагностику и, соответственно, лечение предраковых состояний и инвазивного рака шейки матки. Диагностика на ранней стадии РШМ и незамедлительное лечение в большинстве случаев позволяют избежать прогрессирования заболевания и способствуют выздоровлению. Программы цервикального скрининга, основанные на цитологическом исследовании (ПАП-тест) и/или молекулярно-диагностическом исследовании ПЦР методом [6], позволяют выявлять женщин с высоким риском развития РШМ и своевременно предотвращать заболевание. Статистические данные показывают, что среди всех возрастных групп распространение ВПЧ в среднем составляет около 20-30%. Однако разные исследования показывают сильно варьирующиеся результаты между регионами и социальными группами, что указывает на очаговый характер распространения ВПЧ [3]. Вместе с тем, опубликованные данные по ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) в России и Якутии в большей степени основаны на исследованиях пациентов, обра-

АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна — к.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, lenanik2007@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2592-5125; **ФИЛИППОВ Эдуард Васильевич** — к.б.н., биолог Якутского респ. онкол. диспансера, Edu73@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0269-8943; **ФИЛИППОВА Галина Валерьевна** — к.б.н., биолог Якутского респ. онкол. диспансера, с.н.с. ФИЦ ЯНЦ СО РАН ФГБУН Институт биологических проблем криолитозоны, pureeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2024-6062; **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** — зам. гл. врача Якутского респ. онкол. диспансера, доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, nicciforof@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2758-155X; **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** — к.м.н., гл. врач Якутского респ. онкол. диспансера, доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, nti_nika@mail.ru.

тившихся за медицинской помощью, что не позволяет объективно оценить масштабы общей распространенности вируса среди населения.

Цель исследования: массовое скрининговое тестирование, анализ структуры носительства и особенностей вирусной нагрузки 14 онкогенных типов ВПЧ у женщин, проживающих в различных улусах Республики Саха (Якутия).

Материал и методы исследования. В скрининговом добровольном исследовании приняли участие женщины (n= 724), проживающие в 5 улусах Республики Саха (Якутия) и г. Якутске, в возрасте от 20 до 86 лет. Средний возраст составлял 50,6±8,6 лет. Материалом для исследования служили эпителиальные клетки соскобов из цервикального канала, помещенные в транспортную среду для жидкостной цитологии объемом 2-5 мл. Выделение ДНК проводилось комплектом реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-Д», предназначенным для выделения тотальной ДНК из эпителиальных клеток, взятых для жидкостной цитологии. Для одновременной

амплификации с детекцией участков ДНК ВПЧ (мультиплекс ПЦР) использовалась тест-система «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL», позволяющая выявлять 14 наиболее онкогенных типов высокого канцерогенного риска по одному флуоресцентному каналу с красителем ROX: для генотипов 16, 31, 33, 35, 52, 58 - область E1 gene, для генотипов 18, 39, 45, 56, 59, 66, 68 - область E2 gene, для генотипа 51 - область E7 gene. По отдельным каналам детектировались 16-й (FAM), 18-й (JOE) и 45-й (Cy5.5) генотипы - области E6 gene (табл.1). Выявление области E6 при отсутствии области E1/E2 позволяло судить об интеграции вируса в геном человека.

Для дифференциации и выявления генотипа ВПЧ ВКР дополнительно использовался набор реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL». Амплификацию проводили на 6-канальном детектирующем амплификаторе с термоблоком 96 x 0,2 мл «Real-time CFX-96 Touch» фирмы «Bio-Rad» (США). Постановку амплификации и анализ полученных результатов проводили с использованием программы

«FRT-Manager» (версия 3.4). Статистическую обработку данных проводили с применением программы «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение. В некоторых исследованиях показано, что к наиболее распространенным генотипам ВПЧ ВКР в убывающем порядке их встречаемости относятся: 16, 18, 59, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 66 и 68. Однако также отмечается вариативность генотипической распространенности в зависимости от географического региона. Знания, полученные о степени распространенности и структуре генотипов ВПЧ в конкретном географическом регионе, могут в значительной степени быть полезными при выборе стратегии профилактики распространенности заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. В результате проведенных нами исследований выявлено, что общая инфицированность вирусом папилломы человека ВКР из числа всех обследованных женщин (n=726) составила 7,6% (n=55; табл.2). В структуре исследованных районов Республики Саха (Якутия) наибольшие показатели инфицированности отме-

Таблица 1

Распределение флуорофоров по каналам детекции

Канал для флуорофора	FAM	JOE	ROX	Cy5	Cy5.5
ДНК-мишень	ДНК ВПЧ ВКР генотип 16	ДНК ВПЧ ВКР генотип 18	генотипы 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	ДНК участка β-глобинового гена (ВКО Glob)	ДНК ВПЧ ВКР генотип 45
Область амплификации	E6 gene	E6 gene	E1 gene (для генотипов 16,31,33,35,52,58)/ E2 gene (для генотипов 18,39,45,56,59,66,68)/ E7 gene (для генотипа 51)	β-глобиновый ген	E6 gene

Таблица 2

Структура инфицированности ВПЧ ВКР

Улус (район)	ВПЧ 16 ¹	ВПЧ 18 ¹	ВПЧ 45 ¹	ВКР ²	Смешанный (генотипы), чел.	Отриц, чел.	Всего, чел./ (%)	Инфицировано, чел./ (%)
Жиганский	5	-	2	5	1 ¹ (16,18)	110	123/(17,0)	13/(10,6)
Верхоянский	3	1	-	-	-	81	85/(11,7)	4/(4,7)
Чурапчинский	-	1	2	5	1 ¹ (16,18)	73	82/(11,3)	9/(11,0)
Намский	1	-	-	5	-	66	72/(10,0)	6/(8,3)
Среднеколымский	1	1	-	3	1 ² (16,31,56)	49	55/(7,6)	6/(10,9)
г. Якутск	2	4	2	9	-	290	307/(42,4)	17/(5,5)
Всего:	12	7	6	27	3	669	724/(100)	55/(7,6)

¹ - генотипы - область E6 gene (вероятно, интегрированные в геном человека);

² - генотипы 16, 31, 33, 35, 52, 58 - область E1 gene, генотипы 18, 39, 45, 56, 59, 66, 68 - область E2 gene, генотип 51 - область E7 gene.

чались: в Чурапчинском улусе – 11,0%, Среднеколымском – 10,9, Жиганском – 10,6, Намском – 8,3%. В г. Якутске и Верхоянском улусе данный показатель был 5,5 и 4,7 % соответственно. Следует отметить, что в Жиганском и Чурапчинском улусах выявлены случаи одновременного носительства двух, а в Среднеколымском улусе – трех генотипов ВПЧ ВКР (табл. 2). Были зарегистрированы сочетания генотипов 16 с 18, а также 16 с 31 и 56 соответственно. Также примечательно, что из всего числа женщин Верхоянского улуса, принявших участие в скрининговом исследовании, выявлена инфицированность только двумя генотипами ВПЧ – 16 и 18.

Особую роль в развитии болезней при инфицированности ВПЧ играет интеграция вируса в геном клетки-хозяина, развитие РШМ часто ассоциировано с интеграцией ДНК вируса в геном [5]. Наиболее часто интегрируют ВПЧ 16 и 18 генотипов, при этом происходит разрыв участка E1/E2 при сохранении онкогена E6/E7.

Вирусные гены E6 и E7 играют ключевую роль в процессе опухолевой трансформации. Их активность контролируется регуляторным участком URR. Онкобелок E6 играет роль коактиватора, взаимодействующего с факторами транскрипции и элементами основного транскрипционного комплекса. Таким образом, ген E6 является мультифункциональным белком, трансактивирующая активность которого предполагает участие в регуляции транскрипции, взаимодействии с геном p53 и его деградацией, нарушении механизма контроля клеточного роста и процесса дифференцировки клеток. Белок E7 способен отменять остановку клеток в G1-фазе клеточного цикла, оказывать митогенное влияние и стимулировать неконтролируемый синтез ДНК [9,12]. Таким образом, РШМ является уникальной моделью ассоциированного с вирусной инфекцией канцерогенеза, уникальность которого обусловлена постоянным присутствием в опухолевых клетках экзогенной генетической информации, обладающей трансформирующим потенциалом.

На рис.1 изображено распределение интегрированных в геном форм ВПЧ ВКР на фоне общей инфицированности вирусом по улусам Республики Саха (Якутия). Среднее значение по исследованным районам РС(Я) составляло 3,9%. В Верхоянском улусе, несмотря на невысокий общий уровень инфицированности (4,7%), все

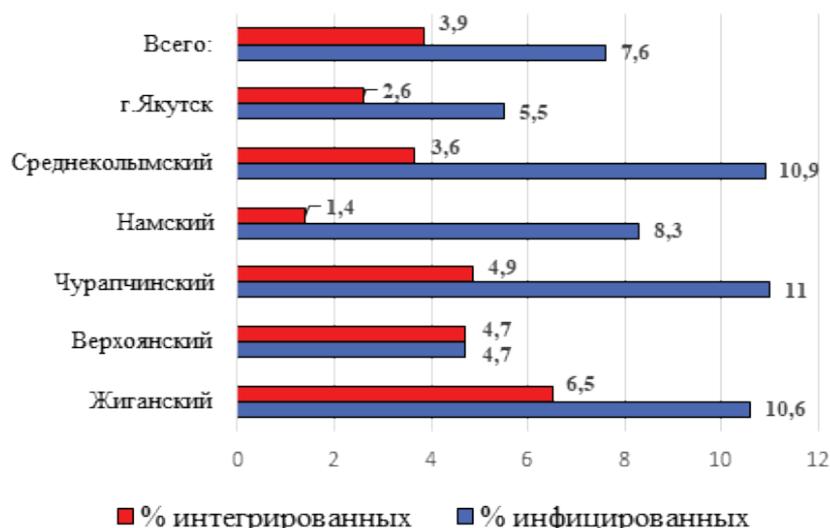


Рис. 1. Структура территориального распределения общей инфицированности и интегрированных в геном человека форм ВПЧ по улусам (%)

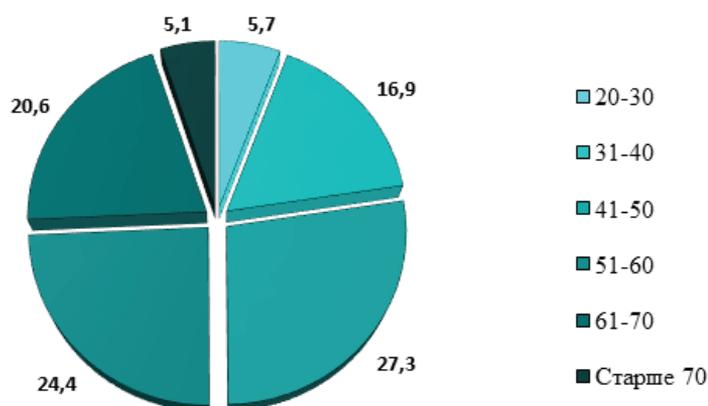


Рис. 2. Структура распределения исследуемых по возрастным группам (%)

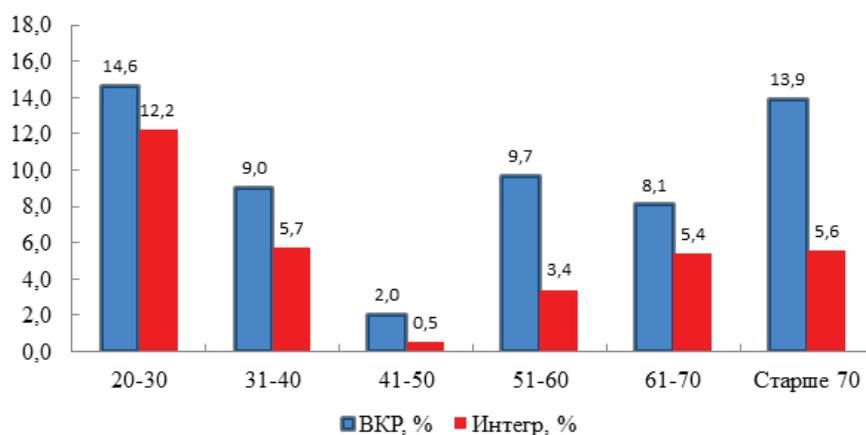


Рис. 3. Распределение ВПЧ ВКР и интегрированных форм вируса по возрастным группам: по оси абсцисс: возраст (лет); по оси ординат: инфицированность (%)

формы вируса оказались интегрированными. Выявлено три случая 16-го генотипа и один 18-го генотипа области E6 gene, при этом иных генотипов области E1 gene/E2 gene/E7 gene не установлено (табл.2).

В Жиганском улусе 8 случаев (6,5%) из 13 (10,6%) инфицированных составляли интегрированные формы ВПЧ 16 и ВПЧ 45, с преобладанием 16-го генотипа (n = 5). В одном случае выявилась интеграция сразу двух генотипов: 16 и 18. В Чурапчинском улусе отмечены 18 и 45 генотипы (1 и 2 случая соответственно) и так же, как и в Жиганском улусе, один случай интегрированной формы носительства сразу двух генотипов - ВПЧ 16 и ВПЧ 18. Только один случай носительства интегрированной формы ВПЧ 16 выявлен в Намском улусе. В Среднеколымском улусе зафиксирован один случай неинтегрированной формы носительства ВПЧ 16. Детектирована область E6 gene ВПЧ 16 и область E1/E2/E7 gene ВКР. Это может свидетельствовать о том, что интеграция вируса в геном человека еще не произошла. В данном случае вероятен более эффективный ответ на лечебные мероприятия с более благоприятным прогнозом. Также было отмечено по одному случаю носительства интегрированных форм 16 и 18 генотипов. В г. Якутске 8 случаев из 17 имели интегрированные формы: по 2 случая пришлось на 16 и 45 генотипы и 4 случая на ВПЧ 18. ВПЧ ВКР 51 генотипа с областью детекции E7 gene выявлено не было.

Для выявления возрастных особенностей распределения ВПЧ обследуемые были разбиты на 6 возрастных групп: 20-30 лет (5,7%), 31-40 (16,9%), 41-50 (27,3%), 51-60 (24,4%), 61-70 (20,6%) и старше 71 года (5,1%; рис.2).

Анализ распределения ВПЧ ВКР показал, что наибольшая доля носителей приходилась на группы женщин 20-30 лет (14,6 %) и старше 70 лет (13,9 %) (рис.3). Наименьшая инфицированность наблюдалась в возрастной группе 41-50 лет и составляла 2,0 %. Следует отметить, что в нашем исследовании возрастные выборки более молодых и пожилых женщин были сравнительно невелики (n=41 и n=36 соответственно), поэтому для получения наиболее достоверных статистических данных по возрастным

особенностям распределения ВПЧ в республике необходимо вовлекать в скрининговые исследования большее число женщин этого возраста.

Максимальная доля интегрированных форм ВПЧ ВКР выявилась в группе женщин 20-30 (12,2%) и 31-40 (5,7%) лет. Далее в порядке уменьшения были группы: старше 70 (5,6%), 61-70 (5,4%), 51-60 (3,4%) лет и наименьшее число случаев (0,5 %) интегрированных форм вируса наблюдалось в группе с низким процентом носительства вируса, т.е. среди женщин от 41 до 50 лет.

Данные по распространению ВПЧ ВКР по районам республики и особенно интегрированных форм вируса получены впервые. Для получения более точных статистических данных необходимо продолжение исследований.

Заключение. Таким образом, установлено, что общая инфицированность в республике варьирует от 5,5 % (г. Якутск) до 11% и в среднем составляет 7,6%. Наибольшая общая инфицированность выявлена в Жиганском - 10,6 %, Чурапчинском – 11 % и Среднеколымском улусах – 10,9%. В этих же улусах отмечены случаи инфицирования двумя и более генотипами ВПЧ ВКР. Интегрированные формы ВПЧ выявлены у 3,9% женщин, неинтегрированные - в 3,7% случаев. В структуре интегрированных форм преобладает генотип ВПЧ 16 (1,7%), затем ВПЧ 18 (1,0%) и ВПЧ 45 (0,8%). Наибольшая доля носителей ВПЧ ВКР приходится на возрастные группы 20-30 лет (14,6 %) и старше 70 лет (13,9 %). Наибольшая доля интегрированных в геном человека форм вируса выявлена у женщин 20-30 и 31-40 лет – 12,2 и 5,7 % соответственно. Наименьшее число случаев (0,5 %) интегрированных форм вируса наблюдалось в группе с низким процентом носительства вируса (2,0%) среди женщин от 41 до 50 лет.

Все выявленные случаи инфицирования имеют генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска и с большой вероятностью могут вызвать рак шейки матки и тяжелую дисплазию. Все пациенты с инфицированием ВПЧ ВКР поставлены на учет и направлены на дальнейшее исследование (ПАП-тест и кольпоскопию) в соответствии с программой цервикального скрининга в условиях Якутского республиканского

онкологического диспансера по пилотному проекту «Онкопоискаха.РФ»

Литература

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.М. Петрова; МНИОИ им. П.А. Герцена. – М., 2019. - 236 с.
- Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.M. Petrova. MNIIOI them. Herzen PA.
- Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним – здоровое будущее для девочек и женщин / Всемирная организация здравоохранения, 2013г.
- WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 2013
- Распространенность папилломавирусной инфекции в России / С.И. Роговская, И.В. Михеева, О.Ю. Шипулина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2012. - № 1 (62). - С. 25-33.
- The prevalence of papillomavirus infection in Russia / S.I. Rogovskaya, I.V. Mikheeva, O.Yu. Shipulina [et al.] // Epidemiology and vaccine prevention. 2012. No. 1 (62). - P. 25-33.
- Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. Hum Vaccines Immunother. (2016) 12:1352–6. doi: 10.1080/21645515.2016.1147634.
- Castle PE et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lan-cet Oncol. 2011 Sep;12(9): 880-90.
- Debbie Saslow et.al. American Society for colposcopy and Cervical Pa-tology, and American So-ciety for Clinical Patology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. CA CANCER J CLIN 2012; 62:147-172.
- De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and syn-thetic analysis. Lancet Oncol. (2012) 13:607–15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
- De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. (2017) 141:664–70. doi: 10.1002/ijc.30716.
- De Villiers, E.M., L. Gissmann, and H. zur Hausen.1981. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. J. Virol.40:932-935.
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. (2012) 30:F12–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
- Gissmann, L., and H. zur Hausen.1980. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (Condylomata acuminata). Int. J. Cancer 25:605-609.
- Matlashewski G. /Anticancer Res. -1989.- №9.- p.1447-1456.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

И.С. Аврусин, К.Е. Белозеров, О.С. Ефремова,
Л.В. Брегель, Е.А. Дондурей, А.А. Вильниц,
К.О. Новгородова, Т.Е. Бурцева, Т.Г. Дмитриева,
Т.Л. Корнишина, В.В. Масалова, О.В. Калашникова,
С.Л. Аврусин, О.Л. Колобова, И.В. Солодкова,
В.Г. Часнык, М.М. Костик

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.15

УДК 616 – 053. 2 (571.56)

Поражение ЖКТ является частью течения мультисистемного воспалительного синдрома у детей (МВС-Д), ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. По результатам ретроспективного исследования у детей с МВС-Д выявлено поражение ЖКТ, представленное такими признаками, как боль в животе, рвота, диарея и перитонеальные симптомы. У этих детей отмечены значимые отличия в частоте встречаемости следующих признаков: гепатомегалия, спленомегалия, гипотония/шок, а также конъюнктивит и отёчность лица. Среди лабораторных отклонений более характерны гипоальбуминемия, но более высокий уровень СРБ и тропонина. В статье показано, что поражение ЖКТ является важным ранним предиктором тяжести МВС-Д.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, поражение желудочно-кишечного тракта, гепатомегалия, спленомегалия, Россия.

Gastrointestinal tract damage is a part of the course of multisystem inflammatory syndrome (MIS-D) in children associated with the novel coronavirus infection COVID-19. According to the results of the retrospective study, gastrointestinal tract damage was diagnosed in 77% of patients with MIS-D and represented by signs such as abdominal pain, vomiting, diarrhea and peritoneal symptoms. In children with gastrointestinal tract lesions, significant differences were noted in the prevalence rate of the following signs: hepatomegaly, splenomegaly, hypotension/shock, as well as conjunctivitis and facial swelling. Among laboratory abnormalities, hypoalbuminemia is more characteristic, but the level of CRP and troponin is higher. The article shows that gastrointestinal tract damage is an important early predictor of the severity of MIS-D.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, gastrointestinal tract lesion, hepatomegaly, splenomegaly, Russia.

ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ: **АВРУСИН Илья Сергеевич** – ст. лаб., avrusin95@gmail.com, **БЕЛОЗЕРОВ Константин Евгеньевич** – клинич. ординатор, **КОРНИШИНА Татьяна Леонидовна** – ассистент кафедры, **МАСАЛОВА Вера Васильевна** – ассистент кафедры, **КАЛАШНИКОВА Ольга Валерьевна** – к.м.н., доцент, **АВРУСИН Сергей Львович** – к.м.н., доцент, **КОЛОБОВА Оксана Леонидовна** – к.м.н., доцент, **СОЛОДКОВА Ирина Владимировна** – к.м.н., доцент, **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., гл. внештат. детский специалист ревматолог Северо-Западного федерального округа; **ЕФРЕМОВА Олеся Станиславовна** – врач кардиолог, Иркутская областная детская больница, ассистент кафедры Иркутской ГМА последипломн. образования; **БРЕГЕЛЬ Людмила Владимировна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Иркутской ГМА ПО, гл. детский кардиолог Иркутской области; **ДОНДУРЕЙ Елена Александровна** – к.м.н., зав. отделением СПб ГБУЗ «Детская городская клинич. больница им. Н.Ф. Филатова», гл. внештат. детский инфекционист г. Санкт-Петербурга; **ВИЛЬНИЦ Алла Ароновна** – д.м.н., зав. отделом ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.
ПО МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **НОВГОРДОВА Кристина Олеговна** – студентка 6 курса, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф.; зав. лаб. ЯНЦ КМГП, **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф.

Введение. Согласно систематическим обзорам по ситуации с пандемией COVID-19, у детей случаи заражения указанной инфекцией наблюдались относительно реже, и, как правило, имели более легкое течение [4, 14, 15, 22]. Заболеваемость у детей оценивается от 1-5% до 19% от всех случаев заболевания COVID-19 [3, 14]. Впервые подозрение о возможной связи между COVID-19 и болезнью Кавасаки (БК) было выдвинуто V.G. Jones и соавт. [12], которые сообщили о случае развития болезни Кавасаки у девочки 6 мес. с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2. Также среди первых, описавших данную проблему, были группы исследователей из Италии [19] и Франции [17]. Однако это расстройство встречается чаще, чем БК, у детей более старшего возраста и так же проявляется желудочно-кишечными симптомами (диарея, боль в животе, рвота) и поражен-

ем сердца (миокардит, перикардит), часто приводящими к повреждению миокарда и шоку, в то время как эти клинические проявления встречаются при БК реже [13].

Это заболевание позже было названо мультисистемным воспалительным синдромом у детей (МВС-Д). Частота случаев МВС-Д составляет 1:4000 детей, перенесших инфекцию COVID-19 [8]. Одним из самых частых ранних проявлений и одной из главных отличительных особенностей, помогающих отличить МВС-Д от БК, является вовлечение в патологический процесс органов ЖКТ, проявляющееся болью в животе, диареей, тошнотой и рвотой, в некоторых случаях с мезентериальным лимфаденитом.

Цель исследования – анализ основных клинических и лабораторных характеристик течения и определение факторов, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта при МВС-Д.

Материалы и методы исследования. В ретроспективное исследование включено 162 пациента (96 мальчиков, 66 девочек) в возрасте от 4 мес. до 17 лет (медиана 8,2 года), находившихся на стационарном лечении в педиатрических клиниках Санкт-Петербурга, Иркутска, Якутска, Калининграда с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19». Критерии включения соответствовали критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для определения МВС-Д.

Критерии включения (должны присутствовать все пункты):

1. Возраст от 0 до 18 лет.
2. Лихорадка в течение ≥ 3 дней.
3. Клинические признаки мультисистемного поражения (по крайней мере 2 из следующих):

- сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления кожи и слизистых (полости рта, рук или ног),

- гипотензия или шок,

- сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая эхокардиографические данные или повышенный тропонин/BNP),

- признаки коагулопатии (длительные ПТВ или ЧПТВ; повышенный уровень Д-димера),

- острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боль в животе).

4. Повышенные маркеры воспаления (например, СОЭ, СРБ или прокальцитонин).

5. Отсутствие другой очевидной микробной причины воспаления, включая бактериальный сепсис и синдромы стафилококкового/стрептококкового токсического шока.

6. Признаки предшествовавшего COVID-19: положительный ПЦП SARS-CoV-2 / положительные серологические исследования / положительный тест на антиген / контакт с человеком с подтверждённым COVID-19.

Наличие предшествовавшей инфекции COVID-19 у исследованных пациентов было подтверждено хотя бы одним из следующих методов: положительный результат ПЦП с обратной транскрипцией (13%), наличие антител к SARS-CoV-2 классов Ig M (40,3) или Ig G (97,4), контакт с человеком с подтверждённым COVID-19 (65,6%).

Оценивалась частота клинических признаков и выраженность лабораторных изменений у пациентов с МВС-Д. Для проведения сравнительного ана-

лиза пациенты с МВС-Д были разделены на две группы: 1-я - с поражением ЖКТ ($n=125$, 77,2%), 2-я - без признаков поражения ЖКТ ($n=37$, 22,8%).

Анализ данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 («Stat Soft Inc.», США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й, 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манн-Уитни. Для количественных переменных рассчитывались отрезные значения при помощи AUC-ROC-анализа (AUC – area under the curve – «площадь под кривой») с определением 95%-ного доверительного интервала (ДИ), расчетом отношения шансов (ОШ) без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2x2. В многофакторный регрессионный анализ включались параметры, имевшие клиническое значение и статистическую достоверность. Из параметров многофакторной регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации (R²). Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 03/09 от 22.03.2021) на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации о правах пациента.

Результаты исследования. При анализе клинических проявлений МВС-Д выявлены наиболее частые клинические признаки: лихорадка (100%), конъюнктивит (84,8), сыпь (78,9), желудочно-кишечные симптомы (77,2), шейная лимфаденопатия (66,9), яркость слизистых (64,0), гепатомегалия (64,4), эритема/отек кистей/стоп (62,4), боль в горле (56,3), отёчность лица (50,5), респираторные симптомы (49,4), красные потрескавшиеся губы (49,3), неврологическая симптоматика (47,8), гипотония/шок (43,8), спленомегалия (40,7), шелушение пальцев (35,7), артрит/артралгии (14,7%).

Среди лабораторных показателей у большинства пациентов отмечено значительное повышение маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ, ферритин, гипоальбуминемия, гипопротейнемия, повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ и Д-димера.

По данным ЭХО-КГ отмечались следующие изменения: дилатация/анев-

ризмы коронарных артерий (16,2%), поражение миокарда (31,4), перикардиальный выпот (29,5%).

Более половины пациентов (50,6%) госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

Для лечения пациентов с МВС-Д использовались глюкокортикостероиды (81,5%), ацетилсалициловая кислота (57,1), внутривенный иммуноглобулин (44,7), а 4,9% пациентов нуждались в терапии блокатором интерлейкина-6. Средняя продолжительность пребывания пациентов в больнице составила 18 дней.

Желудочно-кишечные расстройства были представлены такими симптомами, как боль в животе (64,2%), рвота (59,8), диарея (69,6) и перитонеальные симптомы, которые потребовали диагностической лапароскопии и удаления аппендикса у 3 пациентов (1,8%).

В 1-й группе отмечалось преобладание мальчиков (64,8%), по сравнению со 2-й группой (40,5%, $p=0,008$). Гипотония или шок встречались значительно чаще у пациентов 1-й группы (51,2%), чем 2-й (18,9%, $p=0,0005$). Отмечались различия в частоте симптомов поражения нервной системы, чаще у детей 1-й группы (51,6% vs. 33,3% соответственно, $p=0,053$). Среди детей 1-й группы чаще встречались гепатомегалия (69,6 vs. 47,1, $p=0,016$), спленомегалия (46,0 vs. 23,5, $p=0,02$), а также конъюнктивит (91,2 vs. 64,9, $p=0,0001$) и отёчность лица (56,5% vs. 30,8% соответственно, $p=0,022$).

Среди лабораторных отклонений у пациентов 1-й группы наблюдалась большая склонность к гипоальбуминемии (альбумин - 28,8 г/л), чем во 2-й группе (30,3 г/л, $p=0,034$), уровень СРБ был значительно выше (157,7 мг/л vs. 106,1 мг/л, $p=0,077$), как и уровень тропонина (7 пг/мл vs. 1 пг/мл, $p=0,065$). У пациентов 1-й группы чаще отмечались признаки миокардиального повреждения (35% vs. 19,4%, $p=0,078$). Сравнительная характеристика между двумя группами представлена в табл. 1.

Следующим этапом проведена идентификация клинических и лабораторных признаков, ассоциированных с поражением ЖКТ, при помощи анализа чувствительности, специфичности и расчета отношения шансов. Трансформация количественных переменных в качественные была выполнена при помощи AUC-ROC анализа. Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2.

Характеристики с наивысшей чувствительностью, специфичностью,

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с МВС-Д в зависимости от наличия симптомов поражения ЖКТ

Характеристика	Вся группа (n=162)	1-я группа – с поражением ЖКТ (n=125)	2-я группа - без поражения ЖКТ (n=37)	p
Демографический показатель				
Возраст, мес.	98 (59; 134)	101 (60; 133)	96 (56; 141)	0,842
Пол, мужской, n (%)	96 (59,2)	81 (64,8)	15 (40,5)	0,008
женский, n (%)	66 (40,8)	44 (35,2)	22 (59,5)	
Клинико-лабораторная характеристика				
Неврологическая симптоматика, %	47,5	51,6	33,3	0,053
Конъюнктивит, %	84,8	91,2	64,9	0,0001
Пастозность лица, %	50,5	56,5	30,8	0,022
Гепатомегалия, %	64,4	69,6	47,1	0,016
Спленомегалия, %	40,7	46	23,5	0,02
Гипотония/шок, %	43,8	51,2	18,9	0,0005
С-реактивный белок, мг/л	138 (44,0; 236,0)	157,7 (64,0; 238,0)	106,1 (31,0; 236,0)	0,077
Общий белок, г/л	56,5 (49,0; 63,0)	55,6 (48,4; 62,8)	60,0 (53,0; 63,9)	0,081
Альбумин, г/л	29,3 (25,8; 34,0)	28,8 (25,0; 33,2)	30,3 (28,3; 35,0)	0,034
Тропонин, пг/мл	5,1 (1,0; 56,0)	7 (2; 90)	1 (0; 5)	0,065
ЭХО-КГ изменение				
Поражение коронарных артерий/аневризмы КА, %	16,2	15,3	19,4	0,551
Миокардит, %	31,4	35	19,4	0,078
Перикардит, %	29,5	30,8	25	0,501

отношением шансов и клинической значимостью были включены в многофакторный регрессионный анализ. Из первоначальных 7 факторов (табл.2) достоверно ассоциированными с поражением ЖКТ были только 3 переменные: мужской пол, конъюнктивит и гипотония/шок (табл. 3).

Стоит отметить, что вовлечение в патологический процесс органов ЖКТ является крайне важным ранним пре-

диктором возможной тяжести МВС-Д, ассоциированным с такими характеристиками течения МВС-Д, как конъюнктивит, пастозность лица, поражение ЦНС, гепато- и спленомегалия, гипотония/шок, характерными для тяжёлого течения болезни.

Обсуждение. Полученные данные сопоставимы с опубликованными в литературе исследованиями, однако следует отметить, что не так

много публикаций многоцентровых исследований. Лихорадка описана в 100% случаев практически во всех исследованиях. Большинство исследователей отмечают высокую частоту слизисто-кожных проявлений (сыпь в 45-65% случаев, конъюнктивит в 30-81, поражение губ у 27-76% пациентов) [6, 7, 9]. Многие исследователи отмечают достаточно высокую частоту гипотонии или шока у пациентов с МВС-Д (32-76%) [5-7, 9, 18]. По лабораторным изменениям большинство исследователей описывают повышение маркеров воспаления, тромбоцитопению, гипоальбуминемию, значи-

Таблица 2

Факторы, связанные с поражением ЖКТ, у детей с МВС-Д, по результатам однофакторного анализа

Характеристика	Se	Sp	ОШ (95%ДИ)	p
Мужской пол	64,8	59,5	2,7 (1,3; 5,7)	0,008
Неврологическая симптоматика	57,6	66,7	2,1 (0,98; 4,65)	0,053
Конъюнктивит	91,2	35,1	5,6 (2,2; 14,4)	0,0001
Пастозность лица	56,5	69,2	2,9 (1,1; 7,5)	0,022
Гепатомегалия	69,6	52,9	2,6 (1,2; 5,7)	0,016
Спленомегалия	45,9	76,5	2,8 (1,2; 6,6)	0,02
Шок/гипотония	51,2	81,1	4,5 (1,8; 11,0)	0,0005

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с поражением ЖКТ, у пациентов с МВС-Д, по результатам многофакторного регрессионного анализа

Характеристика	β	SE	p
Пол, мужской	0,18	0,076	0,018
Конъюнктивит	0,27	0,075	0,0004
Гипотония/шок	0,27	0,075	0,0003

мое повышение уровня Д-димера [6, 17, 19, 20]. Поражение органов ЖКТ отмечается при МВС-Д в среднем в 71-86% случаев, по данным разных исследователей [2, 9], что сопоставимо с нашими данными (77,2%). Среди обследованных с поражением ЖКТ в нашей выборке у трёх пациентов в структуре заболевания имел место острый аппендицит, потребовавший проведения лапароскопической аппендэктомии. Подобные случаи описаны в ранее опубликованных работах [1, 10, 11, 16].

Факторы, ассоциированные с поражением ЖКТ (в том числе более высокая частота уровня тропонина и миокардиальной дисфункции), включают связь с гипотонией/шоком и, по-видимому, гастроинтестинальные расстройства вызваны снижением мезентериального кровотока вследствие шока. Однако есть и мнение о роли персистенции вируса SARS-CoV-2 в ЖКТ, что может приводить к локальному воспалению слизистой оболочки, повышенному высвобождению зонулина и последующему повышению проницаемости кишечника для антигенов коронавируса, включая суперантиген-подобный мотив спайкового белка [21]. Пастозность лица у пациентов с МВС-Д также, вероятно, является следствием гипопротейнемии, являющейся результатом шока/гипотонии и возникшей из-за этого дисфункции печени. Что же касается конъюнктивита, то он относится к одному из признаков поражения кожи и слизистых оболочек вследствие системной васкулопатии и входит в число Кавасаки-подобных симптомов, также характерных для мультисистемного воспалительного синдрома.

Заключение. В условиях всё ещё продолжающейся пандемии COVID-19 и, соответственно, сохраняющегося риска заболеваемости мультисистемным воспалительным синдромом у детей необходимо изучать эпидемиологический анамнез, проводить тщательную оценку возможного множественного поражения органов и систем, особо обращая внимание на абдоминальные симптомы. Поражение желудочно-кишечного тракта является чрезвычайно важным ранним предиктором тяжести мультисистемного воспалительного синдрома у детей, требующим последующего тщательного клинического и лабораторного мониторинга и коррекции терапии.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Физическое развитие и состо-

яние здоровья детского населения в условиях Крайнего Севера (на примере Якутии)» (номер государственной регистрации: 1021062411641-9-3.2.3), в рамках госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. Кадыркулов А.Ж. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 и осложнённый деструктивным аппендицитом у ребёнка/ Кадыркулов А.Ж., Накипов Р.Н., Насыбуллин М.Н. // *Medicus.* - 2021. - № 1 (37). - С. 32-36.
2. Kadyrkulov A.ZH. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 complicated by destructive appendicitis in a child / Kadyrkulov A.ZH., Nakipov R.N., Nasybullin M.N. // *Medicus.* - 2021. - № 1 (37). - P. 32-36.
3. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, Acosta S, Naqvi R, Burmeister-Morton F, Burmeister F, Tariela A, Petershack M, Evans M, Hoang A, Rajasekaran K, Ahuja S, Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020 Sep;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
4. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. (2021). Available online at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>.
5. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020 Sep 1;174(9):882-889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467. PMID: 32320004.
6. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Braccaglia C, Giangreco M, Verdoni L, Meini A, Sottile R, Caorsi R, Zuccotti G, Fabi M, Montin D, Meneghel A, Consolaro A, Dellepiane RM, Maggio MC, La Torre F, Marchesi A, Simonini G, Villani A, Cimaz R, Ravelli A, Taddio A; Rheumatology Study Group of the Italian Pediatric Society. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *PediatrRheumatol Online J.* 2021 Mar 16;19(1):29. doi: 10.1186/s12969-021-00511-7. PMID: 33726806; PMCID: PMC7962084.
7. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, Soma VL, Maddux AB, Mourani PM, Bowens C, Maamari M, Hall MW, Riggs BJ, Giuliano JS Jr, Singh AR, Li S, Kong M, Schuster JE, McLaughlin GE, Schwartz SP, Walker TC, Loftis LL, Hobbs CV, Halasa NB, Doymaz S, Babbitt CJ, Hume JR, Gertz SJ, Irby K, Clouser KN, Cvijanovich NZ, Bradford TT, Smith LS, Heidemann SM, Zackai SP, Wellnitz K, Nofziger RA, Horwitz SM, Carroll RW, Rowan CM, Tarquinio KM, Mack EH, Fitzgerald JC, Coates BM, Jackson AM, Young CC, Son MBF, Patel MM, Newburger JW, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091. PMID: 33625505; PMCID: PMC7905703.
8. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, Roguski K, Wallace B,

Prezzato E, Koumans EH, Lee EH, Geevarughese A, Lash MK, Reilly KH, Pulver WP, Thomas D, Feder KA, Hsu KK, Pliat N, Richardson G, Reid H, Lim S, Schmitz A, Pierce T, Hrapcak S, Datta D, Morris SB, Clarke K, Belay E; California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1074-1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 04;69(35):1229. PMID: 32790663; PMCID: PMC7440126.

8. Holm M, Hartling UB, Schmidt LS, Glenthøj JP, Kruse A, Rytter MH, Lindhard MS, Lawaetz MC, Zaharov T, Petersen JJ, Andersen RM, Lemvik G, Marcinski P, Thaarup J, Jensen LH, Borch L, Nielsen AB, Vissing NH, Schmiegelow K, Nygaard U. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta Paediatr.* 2021 Sep;110(9):2581-2583. doi: 10.1111/apa.15985. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34129731; PMCID: PMC8444758.

9. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.

10. Hwang M, Wilson K, Wendt L, Pohlman J, Densmore E, Kaeppler C, Van Arendonk K, Yale S. The Great Gut Mimicker: A case report of MIS-C and appendicitis clinical presentation overlap in a teenage patient. *BMC Pediatr.* 2021 Jun 1;21(1):258. doi: 10.1186/s12887-021-02724-x. PMID: 34074244; PMCID: PMC8167300.

11. Jackson RJ, Chavarria HD, Hacking SM. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in a COVID-19 Pandemic Area. *Cureus.* 2020 Sep 29;12(9):e10722. doi: 10.7759/cureus.10722. PMID: 33145128; PMCID: PMC7599036.

12. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, Nguyen EL, Barsh GR, Maskatia S, Mathew R. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020 Jun;10(6):537-540. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265235.

13. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):393-395. doi: 10.1056/NEJMe2023158. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598829; PMCID: PMC7346677.

14. Ludvigsson JF. Systemic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* (2020) 109:1088-95. doi: 10.1111/apa.15270

15. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol.* 2020 Jul;128:104395. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395. Epub 2020 May 8. PMID: 32417675; PMCID: PMC7207144.

16. Olmos Garcia JM, Pareja Marín F, Martínez Bayo Á, Silvestre Beneyto R, Escrivá Tomás P. Apendicitis aguda en niños con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2 (SIM-PeD). Una complicación a considerar [Acute appendicitis in children with multisystemic inflammatory syndrome associated to SARS-CoV-2 (MIS-C). A complication to consider]. *An Pediatr (Barc).* 2021 Jun 1;S1695-4033(21)00203-4. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2021.05.015. Epub ahead of print. PMID: 34183280.

17. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmali R, Lachaume N, Bensaid P, Pichard

S, Kouider H, Morelle G, Craiu I, Pondarre C, Deho A, Maroni A, Oualha M, Amoura Z, Haroche J, Chommeloux J, Bajolle F, Beyler C, Bonacorsi S, Carcelain G, Koné-Paut I, Bader-Meunier B, Faye A, Meinzer U, Galeotti C, Melki I. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527868; PMCID: PMC7299653.

18. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):307-322. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6. Epub

2020 Aug 15. PMID: 32803422; PMCID: PMC7429125.

19. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.

20. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraisse A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M; PIMSTS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syn-

drome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.

21. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest*. 2021;131(14):e149633. doi:10.1172/JCI149633

22. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.

С.И. Софронова, А.Н. Романова, В.М. Николаев,
Л.Д. Олесова

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.16

УДК 616.12; 578.834.1

Проведено пилотное одномоментное исследование жителей г. Якутска с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в период с марта по декабрь 2020 г. (первая и вторая волны пандемии) в анамнезе. В ходе анализа у обследованных была выявлена высокая частота кардиометаболических нарушений, в частности артериальной гипертензии, ожирения и метаболического синдрома. У мужчин отмечалось более тяжелое течение инфекции как в первую, так и во вторую волну пандемии. Показана взаимосвязь артериального давления, индекса массы тела, окружности талии и уровня триглицеридов крови с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, жители Якутска, ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром.

A pilot single-stage study of residents of Yakutsk with the transferred novel coronavirus infection COVID-19 in the period from March to December 2020 (1st and 2nd waves of the pandemic) was conducted. The analysis revealed high frequency of cardiometabolic disorders, in particular hypertension, obesity and metabolic syndrome. Men had a more severe course of the infection, both in the first and in the second wave of the pandemic. The relationship between blood pressure, body mass index, waist circumference and blood triglyceride levels with the severity of the disease is presented.

Keywords: COVID-19, Yakutsk residents, obesity, arterial hypertension, metabolic syndrome.

Метаболический синдром, описанный во второй половине 20 века, повышает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии и был назван экспертами ВОЗ как «пандемия 21 века» [11]. С конца 2019 г. весь мир был охвачен затянувшейся пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). При первых исследованиях COVID-19

учеными уже были доказаны риск развития более тяжелых ее проявлений и летальных исходов при сочетании с сердечно-сосудистой патологией, в том числе метаболическим синдромом [4, 7, 9, 10, 12, 17, 20, 23]. Наше исследование затронуло период первой и второй волн пандемии COVID-19. Проведенный анализ эпидемиологической ситуации в период второй волны пандемии показал значимый рост заболеваемости и смертности как по всему миру, так и по РФ [1, 15, 18]. В этот период Евразийским международным регистром АКТИВ отмечалось возрастание впервые выявленной сердечно-сосудистой патологии спустя 4-6 мес. [3]. Ранее проведенное исследование кардиоваскулярной патологии у жителей г. Якутска, перенесших новую коронавирусную инфекцию, показало

высокую частоту артериальной гипертензии (АГ) (59,6%), ишемической болезни сердца (ИБС) (16,8%), сахарного диабета 2 типа (14,3%) [2]. Состояние здоровья людей, переболевших COVID-19, требует детального его мониторинга, так как инфекция, действуя на провоспалительный и протромботический статус, вызвала появление или прогрессирование имеющейся патологии. Изучение состояния здоровья в постковидном периоде, в частности выявление кардиометаболических нарушений, является актуальным и требует его детального изучения и мониторинга.

Целью исследования явилось изучение кардиометаболических нарушений у жителей г. Якутска, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Nikolaev1126@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., oles59@mail.ru.

Материалы и методы исследования. Проведено пилотное одномоментное исследование в марте 2021 г. жителей г. Якутска, территориально прикрепленных к Клинике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП), с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в период с марта по декабрь 2020 г. (1-я и 2-я волны пандемии) в анамнезе. Всего подошли на исследование 161 чел. Отклик составил 76%. Из них для анализа были сформированы 2 группы в количестве 80 чел. в возрасте от 30 до 59 лет включительно, которые были разделены по срокам давности перенесенной инфекции. Медиана возраста составила у мужчин 43 [39, 55] года, у женщин – 47 [41, 54] лет.

В 1-ю группу вошли пациенты с постковидным периодом от 3 до 6 мес., сопоставимые по возрасту 20 мужчин и 20 женщин, подпадающие по срокам заболевания в период второй волны пандемии COVID-19.

2-ю группу составили пациенты с постковидным периодом от 7 до 11 мес., также сопоставимые по возрасту 20 мужчин и 20 женщин, перенесшие вирусную инфекцию в период первой волны пандемии.

Критерии включения: взрослое население г. Якутска от 30 до 59 лет, территориально прикрепленное к Клинике ЯНЦ КМП, в анамнезе перенесенное заболевание COVID-19, добровольное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения: злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 2 типа.

Программа обследования включала: опрос по анкете для оценки симптомов и качества жизни, антропометрическое исследование с измерением роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер, регистрацию ЭКГ в покое, проведение спирометрии, забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак для общеклинических, биохимических и иммунологических исследований, клинический осмотр кардиолога, терапевта. Измерение артериального давления (АД) проводилось автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) двукратно в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт.ст. У всех участников исследования было получено

информированное согласие на проведение обследования, анкетирования, взятие крови для дальнейшего анализа результатов согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП (Протокол №52 от 24.03.2021 г.).

Индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле II, рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. За избыточную массу тела принимали значение $\text{ИМТ} \geq 25$ и < 30 кг/м², ожирение регистрировали при $\text{ИМТ} \geq 30$ кг/м² [6].

Абдоминальное ожирение (АО) определяли по ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин (Критерии ВНОК, 2009).

За АГ принимался уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов. По степеням разделяли на АГ I степени – АД 140-159/90-99 мм рт.ст., АГ II степени – АД 160-179/100-109 мм рт.ст., АГ III степени – АД $\geq 180/\geq 110$ мм рт.ст. [21].

Лабораторные методы исследования включали определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), уровня глюкозы.

Для определения частоты нарушений липидного обмена использованы Российские рекомендации VII пересмотра Российского кардиологического общества 2020 г., составленные с учетом Европейских рекомендаций 2019 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл) с учетом риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, повышенный уровень ХС ЛПНП - $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) при низком, $> 2,6$ ммоль/л при умеренном, $> 1,8$ ммоль/л при высоком, $> 1,4$ ммоль/л при очень высоком и экстремальном риске по шкале SCORE, сниженный уровень ХС ЛПВП – $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и $1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Гипергликемию (ГГ) натощак устанавливали при уровне глюкозы > 6 ммоль/л. Также включены лица с данными нарушениями, получающие специализированное медикаментозное лечение по поводу этих состояний.

Метаболический синдром (МС) был диагностирован по критериям ВНОК (второй пересмотр), 2009 г.: основным признаком считалось абдоминальное ожирение (ОТ > 80 см у женщин, > 94 см у мужчин); дополнительные критерии - АГ (АД $> 130/85$ мм рт.ст.), уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; уровень ЛВП-ХС $< 1,0$

ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин; уровень ЛНП-ХС $> 3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Наличие основного признака и 2 дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

Степень поражения легких, тяжесть заболевания оценивали по результатам компьютерной томографии (КТ): КТ-0 – отсутствие вирусной пневмонии, КТ-1 – поражение легких менее 25%, КТ-2 – 25-50, КТ-3 – 50-75, КТ-4 – более 75% поражения легких в виде «матового стекла».

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью стандартного пакета SPSS версии 26,0. Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней величины признака (m), медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q1, Q3). При сравнении групп использовали непараметрические критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Пирсона χ^2 . Для оценки относительного риска применяли отношение шансов с 95%-ным доверительным интервалом. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Тяжесть перенесенной новой коронавирусной инфекции нами интерпретирована по результатам КТ легких, имеющимся в амбулаторных картах или выписках из истории болезни.

Из 80 обследованных лиц наибольшее количество (41,3%) перенесли инфекцию в легкой форме с поражением легких КТ-1. Респондентов с наиболее тяжелой формой заболевания по КТ-картине (КТ-4) в обследованных группах не наблюдалось. Характеристика обследованных по тяжести перенесенной COVID-19 (КТ-картине) представлена в таблице.

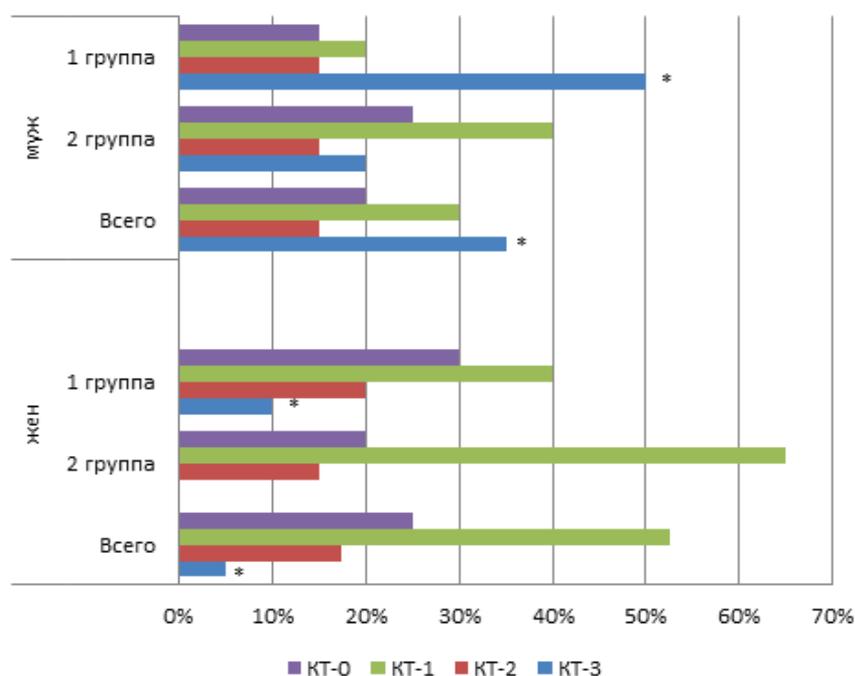
Сравнивая группы по сроку постковидного периода, следует отметить более тяжелое течение болезни в 1-й группе (вторая волна), где наблюдалось увеличение числа пациентов с более тяжелым поражением легких (КТ-3) до 30% от общего числа. Во 2-й группе (первая волна) наибольшее число пациентов перенесли COVID-19 в более легкой форме (КТ-1), они составили 52,5% от общего числа участников исследования данной группы.

Распределение пациентов по степени поражения легких

КТ-картина легких	КТ-0	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4
	n (%)				
Все	18 (22,5)	33 (41,3)	13 (16,3)	16 (20,0)	0
1-я группа	9 (22,5)	12 (30,0)	7 (17,5)	12 (30,0)	0
2-я группа	9 (22,5)	21 (52,5)	6 (15,0)	4 (10,0)	0
P_{1-2}	нд	0,044	нд	0,0282	

Сравнительный анализ степени поражения легких по гендерному признаку показал, что у мужчин наблюдалось более тяжелое поражение легких при COVID-19 по сравнению с женщинами, в основном за счет 1-й группы (рисунк).

стрированы у 12 участников исследования, что составило 15%, одинаково часто как в группе до 6 мес. (15%), так и с 7 до 11 мес. (15%). По данным исследований международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших



Гендерное распределение пациентов в зависимости от КТ-картины легких, * - $p < 0,05$.

Из общего числа пациентов, перенесших COVID-19, госпитализированных лиц было 26 (32,5%), амбулаторных - 54 чел. (67,5%) ($p = 0,004$). При сравнении по группам постковидного периода нами получены следующие результаты. В 1-й группе число госпитализированных составило 37,5% от общего числа, во 2-й - 27,5%, значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 0,912$, $p = 0,340$). Наибольшее число госпитализированных пациентов в 1-й группе обусловлено, возможно, более тяжелым течением инфекции и наиболее налаженной работой системы здравоохранения во время второй волны пандемии.

Впервые диагностированные кардиоваскулярные заболевания зарегистрированы

инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)», включавшего кроме Российской Федерации 7 стран, наиболее часто выявлялись «новые» заболевания у пациентов в возрасте 49-50 лет [3]. Наши данные объясняют высокий процент выявления заболеваний более молодым средним возрастом участников исследования.

У 43,8% обследованных лиц обеих групп регистрировалась АГ, наибольшая ее частота отмечалась у госпитализированных пациентов (47,2%), у амбулаторных чуть меньше - 42,7%, статистической разницы не отмечалось (ОШ 1,15 [95% ДИ 0,45-2,96], $p = 0,764$). При сравнении встречаемости АГ по группам нами выявлено, что в 1-й группе участников исследования

АГ зафиксирована почти у половины - 47,5%, во 2-й - у 40% ($\chi^2 = 0,457$, $p = 0,499$). Наши данные согласуются с данными регистра АКТИВ, включившего 5808 пациентов из РФ, республик Беларусь, Армения, Казахстан и Кыргызстан [5]. Исследование связи систолического АД (САД) со степенью тяжести перенесенной инфекции по КТ легких показало прямую корреляционную связь ($r = 0,400$, $p = 0,000$): чем выше показатели САД, тем тяжелее протекала новая коронавирусная инфекция. Показатели меньше, чем в международном регистре АКТИВ, где встречаемость АГ составила 58,5%, что обусловлено обследованием в основном госпитализированных пациентов более старшего возраста, где средний возраст составил 57,9 [47,67] лет [3,4].

Проведен анализ нарушений липидного обмена у участников пилотного исследования. У более половины одинаково часто выявлена ГХС - 62,5% в 1-й группе и 65,0% во 2-й, статистической разницы не отмечалось ($p = 0,816$). Атерогенная ГХС одинаково часто регистрировалась в обеих группах - 82,5 и 85,0% соответственно ($p = 0,762$), сниженный уровень ХС ЛПВП выявлен также у более половины участников исследования (62,5 и 67,5% соответственно), статистически значимой разницы не имели ($p = 0,639$). Статистически незначимо превышали концентрации ТГ в 1-й группе (22,5%) по сравнению со 2-й (17,5%) ($p = 0,576$). ГГ натошак встречалась в обеих группах одинаково часто - 22,0 и 28,2% соответственно ($p = 0,204$), статистически значимых различий не обнаружено. Средние значения липидов и глюкозы крови не имели статистической разницы между группами.

Тяжесть перенесенной инфекции (по КТ легких) в постковидном периоде имела средней силы корреляционную связь только с ТГ ($r = 0,314$, $p = 0,005$), с остальными показателями липидного спектра значимой корреляционной связи в нашем исследовании не выявлено.

Таким образом, дислипидемия одинаково часто отмечалась в обеих группах постковидного периода, являясь одним из компонентов МС и фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это также подтверждено другими исследователями [13, 19].

Набор веса после перенесенной инфекции отмечали многие участники обследования: 22,5% - из 1-й группы, 17,5% - из 2-й, значимой разницы не было (ОШ 1,36 [95%ДИ 0,45-4,12]

$p=0,576$). Тому причиной явились, возможно, карантинные мероприятия во время пандемии, приведшие к гиподинамии. В исследованиях зарубежных авторов также отмечалось увеличение массы тела во время пандемии новой коронавирусной инфекции [14]. Проведенный корреляционный анализ показал статистически значимую взаимосвязь ИМТ с КТ-картиной ($r=0,406$, $p=0,000$). По значению ИМТ избыточный вес имели 28 чел., или 35%, ожирением страдали 29 чел., или 36,3%. Наши данные согласуются с Международным регистром АКТИВ SARS-CoV-2, где из 5808 пациентов ожирение имело у 35,54% [5], также метаанализ показал, что более тяжелое поражение SARS-CoV2 имели пациенты с ожирением (ОШ = 2,31; 95% ДИ, 1,3-4,12) [8, 16, 22]. Сравнительный анализ избыточной массы тела и ожирения лиц 1-й и 2-й групп показал, что частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения была выше в группе с постковидным периодом до 6 мес. ($n=32$, или 80% от общего количества в группе), тогда как во 2-й группе этот показатель составил 25 чел., или 62,5% (ОШ 2,40 [95% ДИ 0,87-6,55] $p=0,08$).

Абдоминальное ожирение является основным компонентом МС, влияет в той или иной степени на развитие артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. Частота встречаемости АО в общей выборке составила 65%. У мужчин АО встречалось чаще (72,5%), чем у женщин (57,5%), статистически значимых различий не было (ОШ 1,94 [95% ДИ 0,76-4,96] $p=0,241$). Выявлена сильная корреляционная связь ОТ со степенью поражения легких при COVID-19 ($r=0,452$, $p=0,000$): чем больше ОТ, тем тяжелее течение заболевания.

Частота МС по критериям ВНОК в общей выборке составила более половины - 56,3%. При гендерном сравнении у мужчин встречаемость этого синдрома несколько выше по сравнению с женщинами (25 (62,5%), 20 (50%) соответственно), значимо не отличались (ОШ 1,66 [95% ДИ 0,68-4,06] $p=0,260$). Наиболее высокая частота встречаемости АО и МС объясняет сравнительно тяжелое течение COVID-19 у мужчин по сравнению с женщинами. При сравнении между группами по постковидному периоду также статистически значимой разницы не получено. Среди пациентов COVID-19, получавших стационарное лечение, МС встречался у 42,3% от общего числа госпитализированных,

в отличие от амбулаторных пациентов, среди которых МС был зарегистрирован у более половины (63,0%) ($p=0,08$). Наиболее высокая частота МС у амбулаторных пациентов, возможно, обусловлена высокой распространенностью синдрома в общей городской популяции. Нами также не получено значимой корреляции степени поражения легких по КТ-картине с МС ($r=0,109$, $p=0,334$). Это обусловлено тем, что в наше пилотное исследование включена малая выборка с ограничением возраста до 69 лет, среди которых отсутствовали лица с крайне тяжелым поражением легких (КТ-4). Однако результаты многочисленных исследований подтверждают негативное влияние МС на тяжесть течения вирусной инфекции [7,9,10,17,20,23].

Заключение. Таким образом, обследование жителей г. Якутска с перенесенной новой коронавирусной инфекцией в первые две волны пандемии в анамнезе показало высокую распространенность кардиометаболических нарушений, в частности артериальной гипертензии, ожирения и метаболического синдрома. Наиболее неблагоприятное течение COVID-19 отмечено у участников пилотного исследования во время второй волны пандемии. При гендерном сравнении наиболее уязвимыми явились мужчины, у которых отмечалось более тяжелое проявление заболевания как в первую, так и во вторую волну пандемии. Показана взаимосвязь артериального давления, индекса массы тела, окружности талии и уровня триглицеридов крови с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции в анамнезе.

Можно признать, что пандемия новой коронавирусной инфекции спровоцировала новую «пандемию» ожирения и метаболического синдрома вследствие стресса, депрессии, девиантного поведения и низкой физической активности во время карантинных мероприятий, что в скором времени может вызвать всплеск заболеваемости кардиоваскулярной патологией и как следствие смертности от сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета. В дальнейшем требуются разработка мероприятий по диспансеризации, организация дистанционного способа консультаций с акцентом на снижении модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с целью предотвращения преждевременных смертей от болезней системы кровообращения.

Литература

1. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19: вторая волна / Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 61-64.
Analysis of the epidemiological situation on COVID-19: the second wave / T.E. Popova, O.G. Tikhonova, A.N. Romanova [et al.]. Yakut medical journal. – 2021. – No. 1. – P. 61-64. Doi:10.25789/YMJ.2021.73.17
2. Кардиоваскулярная патология и COVID-19 у жителей г. Якутска / С.И. Софронова, В.М. Николаев, И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – №1(77). – С. 90-93.
Cardiovascular pathology and COVID-19 in residents of Yakutsk / S.I. Sofronova, V.M. Nikolaev, I.V. Kononova [et al.]. Yakut medical journal. – 2022. – No. 1. – P. 90-93. Doi:10.25789/YMJ.2022.77.23
3. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №10(26). – С. 86-98.
Clinical features of the post-COVID period. Results of the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection (SARS-CoV-2 ACTIVE)". Preliminary data (6 months of follow-up) / G.P. Arutyunov, E.I. Tarlovskaya, A.G. Arutyunov [et al.] // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2021; 10: 86-98. (In Russ.)] Doi:10.15829/1560-4071-2021-4708
4. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №11(25). – С. 98-107.
International registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection (SARS-CoV-2 ACTIVE)": analysis of 1000 patients / G.P. Arutyunov, E.I. Tarlovskaya, A.G. Arutyunov [et al.]. Russian cardiology journal. – 2020. – No. 11(25). – P. 98-107. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165
5. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №4(26). – С. 116-131.
International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-COV-2 survivors" (AKTIV SARS-COV-2): Analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19 / G.P. Arutyunov, E.I. Tarlovskaya, A.G. Arutyunov [et al.]. Russian cardiology journal. – 2021. – No. 4(26). – P. 116-131. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470
6. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – 15(1). – С. 53-70.

National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision / [I.I. Devov, G.A. Melnichenko, M.V. Shestakova [et al.]. // Obesity and metabolism. - 2018; - 15(1). - P. 53-70.

7. Bae S, Kim SR, Kim M.-N, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID 19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021; 107(5): 373–380, <https://doi.org/10.1136/heartjnl.2020-317901>

8. Chu Y, Yang J, Shi J, et al. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Dec 2;25(1):64. doi: 10.1186/s40001-020-00464-9

9. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19 // *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2140568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40568

10. Giorgi AD, Fabbian F, Greco S, et al. Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV 2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(19): 10258–10266, https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23250.

11. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2595–600. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0372>.

12. Hidekatsu Y. Metabolic Syndrome and COVID-19 // *Cardiol Res*. 2020;11(6):360-365. <https://doi.org/10.14740/cr1181>

13. Kočar E, Rezen T, Rožman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID 19: basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2021; 1866(2): 158849, <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158849>

14. Manent JR, Jané BA, Cortés PS, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on Anthropometric Variables, Blood Pressure, and Glucose and Lipid Profile in Healthy Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study // *Nutrients*. 2022 Mar 15;14(6):1237. doi: 10.3390/nu14061237.

15. Petrov AN, Welford M, Golosov N. et al. The "second wave" of the COVID-19 pandemic in the Arctic: regional and temporal dynamics // *Int J Circumpolar Health*. 2021 Dec;80(1):1925446. doi: 10.1080/22423982.2021.1925446.

16. Pranata R, Lim MA, Yonas E, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis // *Diabetes Metab*. 2021 Mar;47(2):101178. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.005

17. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID 19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020; 127: 104354, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354>.

18. Shukla D, Bhadoria S, Bansal M, Chagulani R. Evolution of the pandemic: Analysis of demographic characteristics of COVID-19-infect-

ed patients during its two waves in Gwalior district of central India // *J Family Med Prim Care*. 2022 Apr;11(4):1314-1321. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1189_21.

19. Surma S, Banach M, Lewek J. COVID 19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV 2 infection. *Lipids Health Dis* 2021; 20(1): 141, <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01563-0>.

20. Wang J, Zhu L, Liu L, et al. Clinical features and prognosis of COVID 19 patients with metabolic syndrome: a multicenter, retrospective study. *Med Clin (Barc)* 2021; S0025-7753(21)00320-1, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.05.014>.

21. Williams B, Mancia G, Spierin W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

22. Yang J., Hu J., Zhu C. Obesity aggravates COVID 19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 93(1): 257–261, <https://doi.org/10.1002/jmv.26237>.

23. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID 19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(1): e84 e86, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.059>.

А.А. Григорьева, Е.Д. Охлопкова, Л.Д. Олесова,
С.Д. Ефремова

ОЦЕНКА УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА ПОСЛЕ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.17

УДК 159.963.2; 591.481.3

В статье приведены результаты оценки уровня мелатонина после COVID-19 у жителей г. Якутска. Выявлено, что после перенесенной коронавирусной инфекции идет снижение уровня мелатонина. Коронавирусная инфекция влияет на выработку мелатонина, что впоследствии приводит к нарушению ритмов жизнедеятельности.

Ключевые слова: мелатонин, Covid-19, тревога, депрессия, бессонница.

The article presents the results of assessing the level of melatonin after Covid-19 in residents of Yakutsk. It was found that after the coronavirus infection, there is a decrease in the level of melatonin. Coronavirus infection affects the production of melatonin, which subsequently leads to disruption of vital rhythms.

Keywords: melatonin, Covid-19, anxiety, depression, insomnia.

Введение. Пандемия COVID-19 увеличила число пациентов, страдающих бессонницей. Нарушение сна является неблагоприятным прогностическим фактором при инфекциях [9, 12]. Качество и продолжительность сна играют ключевую роль в поддержании физического и психического здоровья человека. В свою очередь, недостаток

сна и психоэмоциональные расстройства являются факторами риска и способствуют появлению серьезных заболеваний, в их числе депрессия, инсульт, хроническое воспаление, рак, а также недостаточности иммунной защиты и индивидуальной предрасположенности к инфекционным заболеваниям с неблагоприятным исходом [13]. Нарушение сна напрямую связано с понижением выработки мелатонина (MT) в организме человека.

Мелатонин является многофункциональным гормоном с многообразными биологическими эффектами, такими как иммуномодулирующий, антиоксидантный, герпротекторный, противо-

воспалительный, синхронизация циркадных и сезонных ритмов [1].

Мелатонин представляет собой молекулу, которая снижает чрезмерную реакцию врожденного иммунного ответа и избыточное воспаление, способствуя адаптивной иммунной активности. Кроме того, мелатонин представляет собой эндогенную молекулу, вырабатываемую в небольших количествах, синтез которой снижается с возрастом. Anderson G., Reiter R. [4] и Zhang R. с соавт. [18] данными своих исследований подтверждают положительное использование препаратов мелатонина у пациентов с COVID-19.

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна – м.н.с., Арктический медицинский центр, nastiagrigoryeva@gmail.com, ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна – к.б.н., с.н.с., ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна – к.б.н., в.н.с.- зав. лаб., ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна – м.н.с.

Е. Zambrelli с соавт. отметили, что мелатонин в дозах до 10 мг безопасен у пациентов в отделениях интенсивной терапии, и его следует использовать для профилактики и лечения нарушений сна и психоэмоционального состояния при COVID-19 [17]. Он также может играть роль в лечении пациентов с «длительным COVID-19», испытывающих подобные состояния [11].

В некоторых исследованиях также упоминается о пользе мелатонина при лечении COVID-19. МТ может уменьшить фиброз легких, который является серьезным осложнением COVID-19 [15, 18].

Цель исследования – оценка уровня мелатонина в моче у переболевших COVID-19 г. Якутска.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 80 жителей г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, переболевших COVID-19. Из них 40 женщин, 40 мужчин. Средний возраст составил $51,07 \pm 0,97$ года. Для определения мелатонина был взят однократно анализ мочи.

От всех участников исследования было получено информированное согласие на исследование (протокол локального этического комитета Якутского НЦ комплексных медицинских проблем №52 от 24 марта 2021 г.). Все обследованные лица имели выписки с данными биохимического, морфологического анализов крови и компьютерной томографии. Со всеми исследованными проведен устный опрос и заполнена анкета о состоянии здоровья, сна, также проведен тест по шкале тревоги и депрессии HADS.

Определение концентрации мелатонина в моче проводили с помощью набора мелатонин-сульфат (Melatonin-Sulfate Urine ELISA) («IBL international», Германия), методом трехфазного иммуноферментного анализа на фотометре «Униплан» (Россия) на базе лаборатории иммунологии и биохимии ЯНЦ КМП. Референсные значения для мелатонина в моче человека находятся в пределах 7,5-58,1 нг/мл.

Статистическую обработку собственных результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы IBM SPSS Statistics 24. Исходные количественные переменные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-75%). Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента и ANOVA для независимых групп. Критическое значение уровня статистической значи-

мости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании мы оценили влияние уровня поражения легких и срока выздоровления на концентрацию мелатонина в моче переболевших коронавирусной инфекцией. По полученным нами данным, среднее значение мелатонина в моче в зависимости от сроков компьютерной томографии (КТ) показывает, что у переболевших коронавирусной инфекцией снижение концентрации мелатонина начинает наблюдаться по истечению 9 мес. от начала болезни (табл.1). Также мы наблюдаем, что степень поражения легких значимо влияет на выработку мелатонина при COVID-19: чем выше степень поражения легких (КТ 3-й степени) ($p < 0,025$), тем меньший уровень мелатонина вырабатывается в организме. Полученные данные, вероятно, можно объяснить длительностью влияния вируса на организм. Имеются исследования, в которых было показано, что переболевшим коронавирусной инфекцией после выздоровления требовался длительный период для восстановления [11].

Известно, что уровень мелатонина снижается с возрастом, поэтому пожи-

лые люди более склонны страдать от недостаточной выработки мелатонина [7]. По полученным нами данным, уровень мелатонина у жителей г. Якутска независимо от возраста был в пределах нормы. Наибольшая концентрация мелатонина была в возрастной группе 36-50 лет, наименьшая - в группе 51-65 лет (рис. 1). Тенденция снижения уровня мелатонина в организме с возрастом у пожилых людей сохраняется.

Также мы рассмотрели содержание мелатонина в зависимости от пола. По данным табл. 2 видно, что имеется тенденция увеличения концентрации уровня МТ в моче у мужчин – 52,6% и снижения у женщин – 42,3 %. Этот факт мы можем объяснить тем, что женщины наиболее чувствительны на психоэмоциональном уровне, чем мужчины.

Взаимосвязь нарушений ритмов жизнедеятельности с тревожными расстройствами отмечается, когда начало тревожного расстройства предшествует началу нарушений сна. Из полученных данных мы выявили, что у жителей, перенесших коронавирусную инфекцию, и отметивших в анкете нарушение ритмов жизнедеятельности – бессонницу, концентрация мелатонина уменьшалась в 1,4 раза, при избыточ-

Таблица 1

Концентрация мелатонина в моче в зависимости от срока давности перенесенного COVID-19 и тяжести поражения легких (по компьютерной томографии)

Степень КТ/срок, мес.	Мелатонин, средние значения	p
1/ 6	46,64± 8,86	<0,010
1/ 9	19,49± 3,17	
1 /6	46,64±8,86	<0,025
3 /6	22,95±4,15	

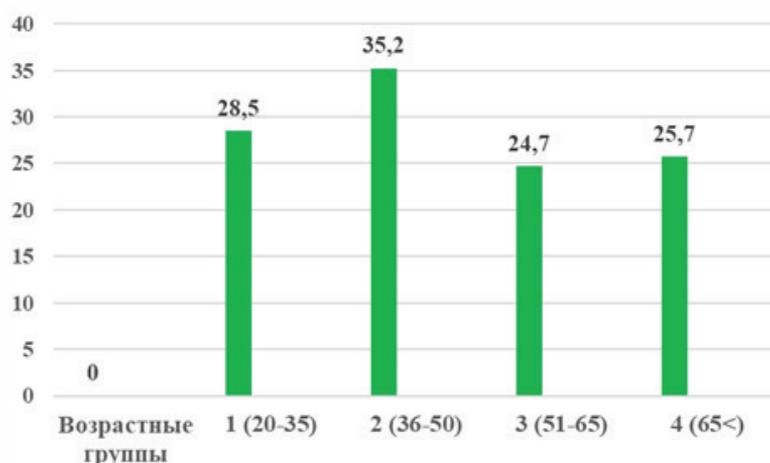


Рис. 1. Уровень мелатонина в зависимости от возраста у переболевших COVID-19, нг/мл

Таблица 2

**Концентрация мелатонина
в зависимости от пола, нг/мл**

	Пол	
	Мужчины	Женщины
Количество	20	19
1	52,6	46,3
Количество	10	9
2	26,3	22,0
Количество	8	13
3	21,1	31,7
χ^2 Пирсона = 1,166, $p < 0,558$		

Примечание. Содержание мелатонина: 1- норма, 2 - высокое, 3 – низкое.

ной сонливости и инверсии сна в 1,2 и 1,3 раза соответственно, в сравнении с группой без нарушения сна (рис.2). Эти результаты показывают, что при воздействии COVID-19 на организм снижается уровень мелатонина, что, возможно, приводит к некоторым изменениям в работе центральной нервной системы (ЦНС) [11].

Основными нарушениями сна у людей, заболевших коронавирусом, являются бессонница (пресомнические нарушения) и синдром «беспокойных ног». Это может быть непосредственно связано с инфекцией, гипоксией и психическим состоянием [5]. По мнению Е. Ибарра-Соронадо и соавт., изменения сна во время болезни являются компонентом реакции острой фазы, способствующей выздоровлению, через механизмы, включающие цитокины и интерлейкины. Вирус может достигать центральной нервной системы через носовые, а также гематогенные пути. Последующая секреция этих иммунологических медиаторов сопровождается реакциями со стороны нервной и эндокринной систем [6, 10]. Также цитокиновый шторм, являющийся иммунной реакцией при COVID-19, приводит к воспалению и повреждению ЦНС. Вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает префронтальную кору, базальные ганглии, гипоталамус, т. е. те области, которые участвуют в регуляции сна [8].

Тревожные расстройства являются причиной предрасположенности к серьезным последствиям в организме человека. При опросе исследуемых было выявлено, что при коронавирусной инфекции многие испытывали чувство тревоги. Из ответов на тест по шкале HADS мы получили следующие значения: в состоянии нормы мелато-

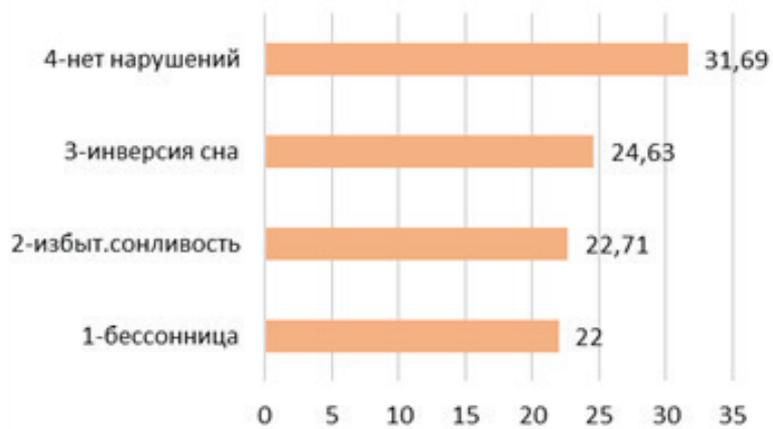


Рис. 2. Концентрация мелатонина в зависимости от нарушения ритмов жизнедеятельности, нг/мл

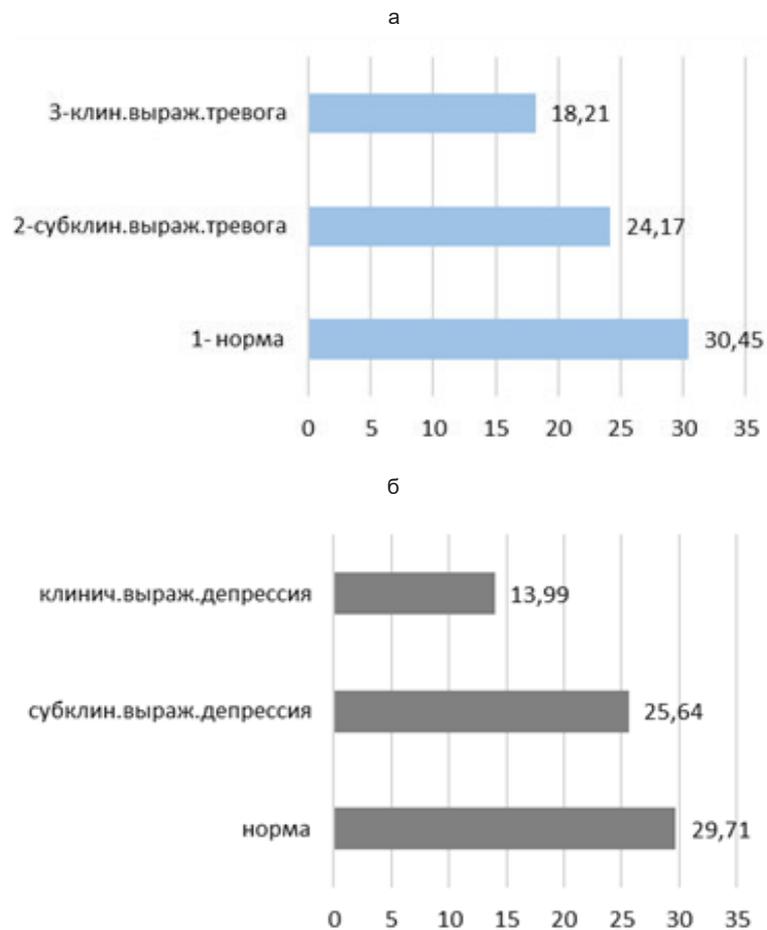


Рис. 3. Концентрация мелатонина по шкале HADS в зависимости от: а - состояния тревоги, б - состояния депрессии, нг/мл

нин равен 30,45 нг/мл, у пациентов с субклинически выраженной тревогой – 24,17 и с клинически выраженной тревогой - 18,21 нг/мл. Из полученных данных можно заключить, что имела тенденция понижения уровня мелатонина при тревожных расстройствах нервной системы при коронавирусной инфекции (рис. 3, а).

Снижение секреции мелатонина может быть вовлечено в механизм бессонницы. Такие серьезные нарушения в психоэмоциональном состоянии человека могут привести к более серьезным последствиям, таким как высокая тревожность и депрессия. Среди самых частых последствий коронавируса для психики человека являются

расстройства тревожного спектра. Не склонные к излишним беспокойствам и переживаниям люди замечают, что стали воспринимать все близко к сердцу, бояться за себя и своих близких, а также повторной болезни. Все это приводит к общему повышению тревожного фона у населения. Из-за постоянного страха и беспокойства нарушаются привычная жизнь, сон человека, что отражается уже и на физическом состоянии [3].

По шкале HADS данные, связанные с депрессией, показали, что уровень мелатонина был меньше у пациентов с клинически выраженной депрессией и составлял 13,99 нг/мл, у пациентов с субклинически выраженной депрессией – 25,64 нг/мл, и в норме был равен 29,71 нг/мл (рис. 3, б). В ряде исследований было отмечено, что изменение уровня мелатонина у пациентов связано с депрессией. Низкий уровень мелатонина выявили у пациентов с высокими депрессивными расстройствами. Фазовые изменения мелатонина являются главной особенностью большинства депрессивных расстройств, а низкий уровень мелатонина был описан как «характерная черта» депрессии [2, 14].

Заключение. Мелатонин является одним из важных гормонов для регуляции жизнедеятельности организма. При воздействии коронавирусной инфекции на организм происходит значительное уменьшение секреции мелатонина. Содержание мелатонина у жителей г. Якутска не зависело от возраста и было в пределах референсных значений. Концентрация МТ в зависимости от пола показала тенденцию повышения мелатонина в моче у мужчин больше, чем у женщин. Недостаточ-

ный синтез мелатонина при COVID-19 приводит к нарушениям ритмов жизнедеятельности человека.

Литература

1. Березова Д.Т. Мелатонин: свойства, биоритмы и возможности использования в медицине/ Березова Д.Т. // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – № 23. – С. 127-133.
2. Berезova D.T. Melatonin: properties, biorhythms and possibilities of use in medicine/ Berезova D.T. // Vladikavkaz medical and biological bulletin. - 2012. - P. 127-133.
3. Данилов А.Б. Мелатонин – уникальная молекула? / А.Б. Данилов, Ю.М. Курганов // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. - 2013. - № 1. - С. 26-30.
4. Danilov A.B. Melatonin is a unique molecule? / A.B. Danilov, Yu.M. Kurganov // Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry. 2013. – No. 1. - P. 26-30.
5. М.В. Тардов. Бессонница при covid-19 / М.В. Тардов, М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - Том: 17 №33. –С.36-41. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-33-36-41.
6. M.V. Tardov. Insomnia at Covid-19 / M.V. Tardov, M.G. Semievtov // Effective pharmacotherapy. - 2021. - Volume: 17 33. - P. 36-41. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-33-36-41.
7. Anderson G. Melatonin: roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. / G. Anderson, R.J. Reiter. // Rev Med Virol. (2020) May;30(3):e2109. doi: 10.1002/rmv.2109.
8. Abdelhady A. COVID-19-associated sleep disorders: A case report // Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2020. Vol. 9, no. 2. P. 3–5. DOI: 10.1016/j.nbscr.2020.100057.
9. Asmundson G.J. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak / G.J. Asmundson, S. Taylor // Journal of Anxiety Disorders. 2020. Vol. 70. P. 10–21. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102196.
10. A review of sleep disorders and melatonin / Z. Xie, F. Chen, A. Li William, et al. // A Journal of Progress in Neurosurgery, Neurology and Neurosciences Volume 39, 2017 - Issue Pages 559-565 doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864
11. Besedovsky L. The sleep-immune cross-talk in health and disease / L. Besedovsky, T. Lange, M. Haack // Physiol. Rev. 2019. Vol. 99, No. 10. P. 1325–1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018
12. Infections, pandemics and sleep disorders / O.V. Kolokolov, E.A.Salina, V.V. Yudina, A.A. et al. // Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2021;121(4. Vyp. 2): p. 68-74. doi: 10.17116/jnev-ro202112104268
13. Ibarra-Coronado E.G. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. / E.G. Ibarra-Coronado, A.M. Pantaleón-Martínez // J. Immunol Res. 2015. Vol. 3, no. 1. P. 67–75. DOI: 10.1155/2015/678164
14. Jarrott B. “LONG COVID”—A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. / B. Jarrott, R. Head, K.G. Pringle, et al. // Pharmacol Res Perspect. 2022;10:e00911. doi:10.1002/prp2.911
15. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial / S. A. Mousavi, K. Heydari, H. Mehravaran, et al. // J Med Virol. 2022 Jan;94(1): p. 263-271. doi: 10.1002/jmv.27312.
16. Richter K. Sleep quality and COVID-19 outcomes: the evidence-based lessons in the framework of predictive, preventive and personalised (3P) medicine/ K. Richter, S. Kellner, T. Hillemacher, et al. // EPMA J. 2021 Jun 8;12(2): p.221-241. doi: 10.1007/s13167-021-00245-2
17. Rubin R.T. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects / R.T. Rubin, E.K. Heist, S.S. McGeoy et al. // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. Vol. 49. № 7. P. 558–567. DOI: 10.1001/archpsyc.1992.01820070052008
18. Shneider A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? / A. Shneider, A. Kudriavtsev, A. Vakhrusheva // Int Rev Immunol (2020 Apr 29), p. 1-10. doi.org/10.1080/08830185.2020.1756284
19. Zhang R. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. / R. Zhang, X. Wang, L. Ni et al. // Life Sci. (2020) 250:11758. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583
20. Zambrelli E. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? / E. Zambrelli, M. Canevini, O. Gambini, et al. // Sleep Med, 70 (2020 Apr 17), p. 111. doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.006
21. Zhang R. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment / R. Zhang, X. Wang, L. Ni, et al. // Life Sci, 250 (2020 Jun 1), p. 1-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583



К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА М, G, A И E С УРОВНЕМ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РФ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.18

УДК 612.017.1 (470.1)

Изучена взаимосвязь содержания сывороточных иммуноглобулинов (Ig) класса М, G, A и E с уровнем иммунной реакции у жителей Арктической зоны РФ. Установлено, что у жителей Арктики средняя концентрация IgM, IgA и IgE в периферической венозной крови выше в 1,5-2 раза и выше частота регистрации повышенного содержания по сравнению с таковыми уровнями у лиц, проживающих на территориях с более благоприятными климатическими условиями. Активизация процессов аутоенсибилизации у жителей Арктики сопровождается высокой частотой регистрации повышенных концентраций аутоантител к лейкоцитам, эритроцитам, ds-DNA, RNP, кардиолипину, оЛПНП. В условиях Арктики значительное превышение концентраций ЦИК, содержащих IgA и IgM, по сравнению с таковыми, включающими IgG, косвенно подтверждает активизацию реакций превентивного воспаления и более значимую связывающую способность секреторных антител. Повышенные концентрации IgM и IgA у жителей Арктики ассоциированы со снижением клеточно-опосредованной цитотоксичности, увеличением уровня IFN- γ , sCD71, что повышает эффективность клиренса продуктов жизнедеятельности в условиях гипоксии.

Ключевые слова: иммуноглобулины, аутоантитела, иммунные комплексы, нейтрофильные гранулоциты, клеточно-опосредованная цитотоксичность, sCD71, IFN- γ , Арктика.

The results of studying of the relationship of serum immunoglobulins (Ig) content of classes M, G, A and E with the level of immune response in residents of the Arctic zone of the Russian Federation are presented. It was found that the average concentration of IgM, IgA and IgE in the peripheral venous blood of the Arctic residents was higher by 1.5-2 times, the registration frequency of elevated levels was higher by 2.4-8.6 times than of the people living in more favorable climatic conditions. Activation of autosenesitization processes in Arctic residents is accompanied by a high frequency of recording of increased concentrations of autoantibodies to leukocytes, erythrocytes, ds-DNA, RNP, cardiolipin, oLDL at 10.41-57.14%. In the conditions of the Arctic there is more significant excess of CIC concentrations with IgM and IgA than the complexes with IgG, which indirectly confirms the activation of preventive inflammation responses and the more significant binding ability of secretory antibodies. The higher levels of concentrations of IgM and IgA of the Arctic residents are associated with the decrease in cell-mediated cytotoxicity and increase in the level of IFN- γ , sCD71, which increases the efficiency clearance of waste product in hypoxic conditions.

Keywords: immunoglobulins, autoantibodies, immune complexes, neutrophilic granulocytes, cell-mediated cytotoxicity, sCD71, IFN- γ , Arctic.

Нарушение питания является одним из факторов, с которым связан риск заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения. В результате чрезмерного употребления продуктов питания у человека возрастает угроза несовместимых пищевых продуктов и утраты толерантности к пищевым антигенам. У жителей Севера преобладает углеводно-липидный тип питания с недостаточным потреблением витаминов, минералов, пищевых волокон, что имеет проявление в уровне заболеваемости сердечно-сосудистой системы. Функциональное питание, обогащенное биологическими веществами, которые недостаточны в условиях высоких широт, обе-

спечивает нормальное течение физиологических процессов в организме и профилактику развития заболеваний [10]. В условиях северных широт при потреблении питьевой воды и местных продуктов питания, содержащих загрязняющие вещества от промышленных предприятий, достаточно высок риск неканцерогенных эффектов заболеваний [8,14]. В современном рационе продукты питания жителей Севера могут содержать большое количество субстанций, которые организм утилизировать не может. Таким образом, наибольшее значение имеет транспорт и утилизация продуктов обмена.

Имуноглобулины (Ig) являются транспортными структурами с повышенными свойствами специфического взаимодействия с разнообразными лигандами [18]. IgM за счет полиреактивности обеспечивают антибактериальную, противовирусную защиту и иммунологическую толерантность, очень незначительная их часть выделяется с секретами [12]. Антигенную защиту, усиление гуморального ответа, удаление иммунных комплексов в сосудистом русле выполняют IgG, в то время

как более чем 70% их находятся в тканях [3,13]. Наибольшее разнообразие специфического распознавания антигена характерно для IgA [19]. Эффективность защиты слизистых оболочек организма обеспечивается наличием нескольких антигенсвязывающих центров и полиреактивностью sIgA [12]. Дефицит IgA компенсируют IgE, которые являются типичными секреторными иммуноглобулинами и появляются при длительных антигенных воздействиях и гиперчувствительности [4]. Концентрации IgA и IgE сосредоточиваются в основном в слизистых оболочках, секретах и экскретах, экссудатах и трансудатах [2,17].

Основной функцией антител является способность связывать клеточные антигены и транспортировать определенное вещество, субстрат, продукты распада и метаболизма [3]. Эффективность транспортного обеспечения во многом зависит от концентрации и общего количества транспортных единиц. Исходя из нормативных уровней, в сыворотке крови концентрации IgG наиболее велики (74,9%), содержание IgA составляет 17,4%, уровень содер-

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уро РАН, г. Архангельск: **ПАШИНСКАЯ Ксения Олеговна** – аспирант 3 года обучения, м.н.с., nefksu@mail.ru, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., аппаратаeva2008@yandex.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, dobrodeevalk@mail.ru.

жания IgM заметно меньше и не превышает обычно 10% (7,7%). Концентрации IgE обычно совсем незначительны (0,001%), но резко повышаются при дефиците IgA. Надо полагать, что основное значение в транспорте продуктов жизнедеятельности имеют IgG, хотя если учесть, что связывание идёт в первую очередь в тканях областей неблагоприятия, значительная роль в том процессе отводится секреторным иммуноглобулинам.

Основная часть населения Архангельской области проживает в городах Архангельск, Северодвинск, Новодвинск, территории которых расположены в Арктической зоне Российской Федерации (АЗРФ) и характеризуются как неблагоприятная зона для проживания по степени влияния природных условий. Пос. Ревда Мурманской области (67°56'13"с.ш.) относится к экстремально дискомфортной зоне проживания [1] с функционированием градообразующего Ловозерского горно-обогатительного комбината (Ловозерский ГОК), деятельность которого оказывает антропогенную нагрузку за счет загрязнения источников питьевой воды и почвы [8], что подтверждается повышенными концентрациями Ni, Cu, Co, Cd и Pb в печени и почках у жителей горнодобывающих территорий (Мончегорск, Апатиты, Оленегорск, Алакуртти и Ловозеро) [15].

Представляло интерес изучение взаимосвязи содержания транспортных белков сыворотки крови (IgM, IgG, IgA, IgE) с уровнем иммунной реакции у лиц, проживающих на территории Арктической зоны РФ с разными природно-климатическими условиями проживания.

Материал и методы. Проведено иммунологическое обследование 236 практически здоровых на момент обследования людей, из них 99 чел. (84,85% женщин и 15,15% мужчин) в возрасте $48,19 \pm 1,66$ года, проживающих в пос. Ревда Мурманской области, и 137 жителей (80,81% женщин и 19,19% мужчин в возрасте $48,56 \pm 2,68$ года) Архангельской области. Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями документа «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 г. с изменением и дополнением от 2013 г.). Критерии включения: 1) проживание на территории АЗРФ - Архангельская и Мурманская область; 2) заполнение информированного со-

гласия. Тип исследования ретроспективный, выборки случайные. Для жителей Арктики (Мурманская область) в последующем были сформированы группы сравнения: 1) лица с одновременным содержанием IgM и IgA в пределах нормы и 2) лица с одновременно повышенными концентрациями IgM и IgA (выше референсных значений).

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической венозной крови. Количество и соотношение клеток гемограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимзе. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора «Реакомплекс» (Россия). Изучены фенотипы лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD19+, CD25+, CD71+, CD95+, HLADR II) методом непрямого иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», г. Москва) и проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция). Методом иммуноферментного анализа изучали содержание IgM, IgG, IgA, IgE («Seramun Diagnostica GmbH»), свободного рецептора трансферрина sCD71 («AccBind Elisa Microwells»), молекулы межклеточной адгезии sCD62L, белка апоптоза sApo-1/Fas, лиганда к Fas sFasL, цитокина IFN- γ («Bender MedSystems»), антител к двуспиральной ДНК (АТ к ds-DNA), антинуклеарных антител (АТ к RNP), антител к кардиолипину и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (АТ к оЛПНП)

(«Biomedica Gruppe»). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации с использованием 3,5; 4,0; 7,5% ПЭГ-6000. Реакции оценивали с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия) и фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия). В реакциях лейко- и геммагглютинации в препаратах типа «толстая капля» при разведении 1/5, 1/20, 1/40, 1/80, 1/60 и т.д. определяли сывороточные аутоантитела к лейкоцитам и эритроцитам с регистрацией титров в \log_2 .

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica 21.0» (StatSoft, США). Результаты представлены в качестве средней арифметической величины и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для сравнения между независимыми группами использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Взаимосвязь между содержанием Ig и параметрами иммунологического исследования проанализирована с помощью корреляционного анализа с определением коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. У жителей пос. Ревда Мурманской области средняя концентрация IgM, A, E выше в 1,5-2 раза по сравнению с жителями Архангельской области с более благоприятными климатическими условиями ($p < 0,001$) (рис. 1). Частота регистрации повышенного содержания IgM ($> 1,9$ г/л), IgA ($> 5,4$ г/л), IgE (> 100 МЕ/мл) также была значительно выше (в 2,4-8,6 раза), напротив, содержание

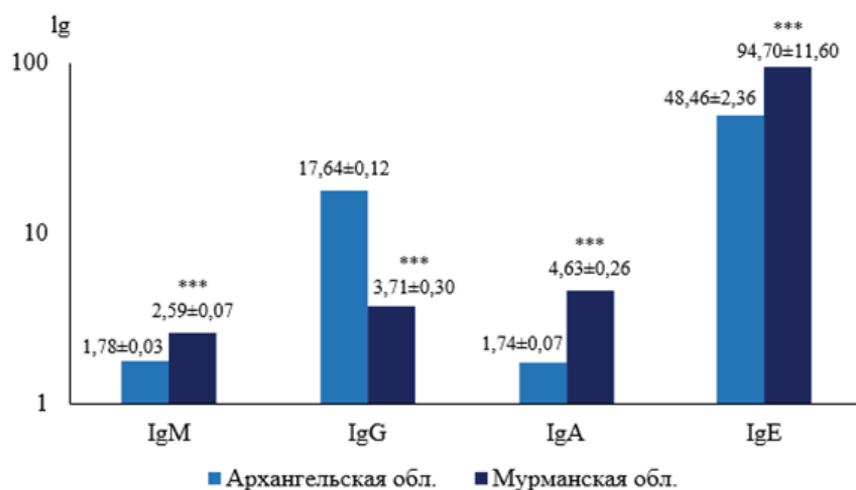


Рис. 1. Средний уровень содержания иммуноглобулинов у жителей Архангельской и Мурманской областей

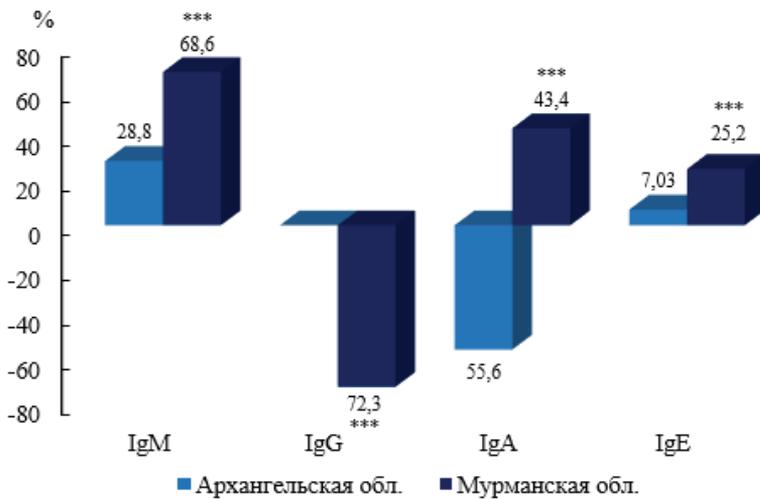


Рис. 2. Частота регистрации повышенного и пониженного содержания иммуноглобулинов у жителей Архангельской и Мурманской областей

IgG в 72,3% находилось ниже референсного предела (<7,0 г/л). Кроме того, у жителей Архангельской области установлен дефицит содержания IgA (<1,2 г/л) в 55,6% ($p < 0,001$) (рис. 2). Установлено, что концентрации ЦИК выше в 1,2-2,2 раза у жителей Мурманской области по сравнению с лицами, проживающими в Архангельской области ($p < 0,05-0,001$) (рис. 3). Значимое превышение концентраций ЦИК с IgM и IgA, по сравнению с комплексами, включающими IgG, у жителей Арктики ($p < 0,001$) (рис. 4) косвенно подтверждает связь активизации системных реакций продукции секреторных классов иммуноглобулинов.

тел и/или аутоантител направлено на специфическое связывание с последующим транспортированием антигенных структур, продуктов обмена и жизнедеятельности даже в малых концентрациях [3]. Основное значение в транспорте продуктов обмена и жизнедеятельности имеют IgG, хотя если учесть, что связывание идет в первую очередь в тканях областей неблагоприятия, значительная роль в том процессе отводится секреторным, полиреактивным иммуноглобулинам (IgM, IgA). IgM участвуют в клиренсе клеточного антигена и обладают большей (в 100-1000 раз) активностью, нежели IgG в тестах цитолиза и бактериолиза.

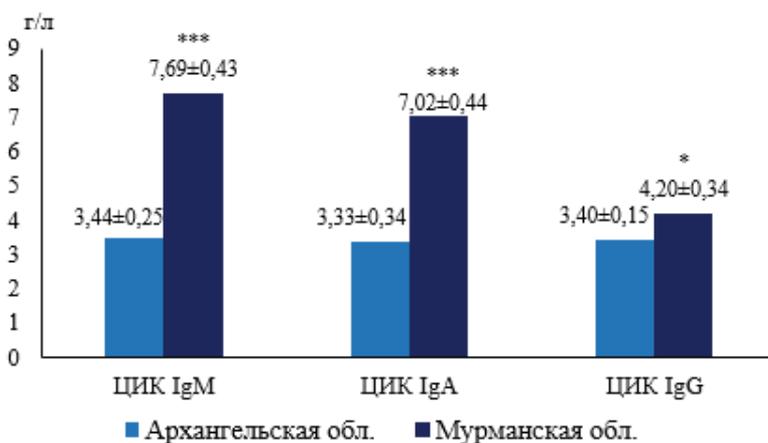


Рис. 3. Среднее содержание иммунных комплексов у жителей Архангельской и Мурманской областей

Данные результаты свидетельствуют о потребности в системе крови иммуноглобулинового транспорта у лиц, проживающих в условиях Арктики. В неблагоприятных климатических условиях увеличение синтеза анти-

Многообразие молекулярных форм IgA и IgA-связывающих рецепторов на клетках разного гистогенеза обуславливает наибольшее разнообразие специфического распознавания антигена [6].

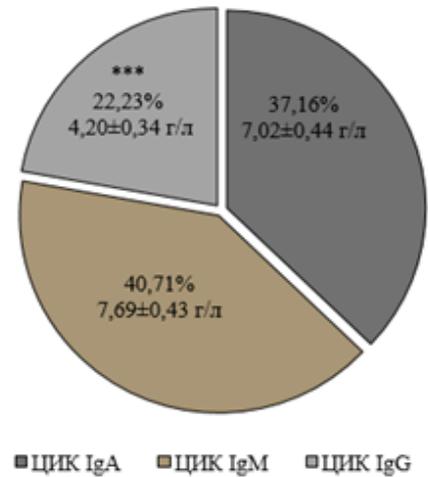


Рис. 4. Частота регистрации повышенных концентраций ЦИК IgM, IgA, IgG у жителей Арктики

Повышение концентраций IgM и IgA в крови у жителей Арктики ассоциировано с увеличением содержания INF-γ выше референсного предела содержания (>50,0 пг/мл) соответственно с 17,40±4,95 до 73,24±8,21 пг/мл, $p < 0,001$. При действии INF-γ на В-лимфоциты усиливается синтез иммуноглобулинов (антител, аутоантител).

Высокая частота регистрации повышенных концентраций аутоантител и их многообразие у жителей Арктики подтверждает активизацию процесса аутоенсибилизации ($p < 0,01-0,001$) (таблица). Частота повышенного содержания аутоантител зависит от напряженности фотопериодизма, дефицита солнечной радиации и повышения активности иономагнитных колебаний. Многообразие аутоантител может имитировать их гетероспецифичность и возможность перекрестного реагирования [3].

Установлено, что одновременное повышение концентрации IgM и IgA у жителей Арктики ассоциировано с увеличением содержания нейтрофильных гранулоцитов (с 3,23±0,36 до 4,38±0,32×10⁹ кл/л, $p < 0,001$), что подтверждается более высокой частотой регистрации повышенных концентраций нейтрофилов (> 5,5×10⁹ кл/л) в 20,63%. В то же время не установлено увеличения фагоцитарной активности (48,04±0,76 и 53,52±0,61, %) и интенсивности фагоцитоза по фагоцитарному числу (5,02±0,13 и 5,62±0,17, усл. ед.). Можно предполагать, что увеличение содержания нейтрофилов в крови происходит преимущественно с повышением активности секреторного внешнего экзцитоза. Активизация и

Среднее содержание и частота регистрации повышенных концентраций аутоантител у жителей Арктики

	Средние титры и средний уровень содержания антител	Уровни референсных значений	Частота регистрации повышенных концентраций
Аутолейкоагглютинины, log ₂	1,38±0,11	< 1,0	25,26%
Аутогемагглютинины, log ₂	1,46±0,22	< 1,0	14,64%
АТ к ds-DNA (ДНК), МЕ/мл	81,52±0,71	< 50	57,14%
АТ к RNP, МЕ/мл	2,27±0,65	< 1,0	10,41%
АТ к кардиолипину, Ед/мл	25,41±0,72	< 10,0	28,26%
АТ к оЛПНП, мЕд/мл	242,37±19,60	< 315	16,27%

Примечание. ds-DNA – двуспиральная ДНК, RNP – рибонуклеопротеины, оЛПНП – окислено-модифицированные липопротеиды низкой плотности.

усиление внешнего экзоцитоза нейтрофилов возможны при взаимодействии иммунных комплексов определенной валентности с FcγRI и при увеличении под влиянием IFN-γ экспрессии генов рецепторов к Fc-фрагментам Ig. Высвобождающиеся из активированных нейтрофилов сериновые лейкоцитарные протеазы (СЛП) модулируют экспрессию, активность клеточных рецепторов и активность цитокинов [7]. Протеолитическое расщепление мембранных антигенов иммунокомпетентных клеток при действии СЛП приводит к образованию растворимых форм [11].

Повышение концентраций IgM и IgA ассоциировано с увеличением содержания sCD71 (с 1464±70 до 2232±90 нг/мл; p<0,05). Уровень sCD71 преимущественно отображает интенсивность эритропоэза. Гипоксические состояния в условиях Арктики широко распространены. Увеличение интенсивности эритропоэза в условиях гипоксии направлено на обеспечение тканей кис-

лородом в результате активации HIF-1.

Активация HIF-1 сопряжена с метаболическими перестройками: клетки переходят на гликолитический тип метаболизма, что характерно для эффекторных лимфоцитов и лимфоцитов с высокой цитотоксической активностью [16]. У жителей Арктики повышение содержания IgM и IgA ассоциировано со снижением уровня содержания Т-хелперов (CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+), натуральных киллеров (CD16+), молекул Главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA DRII+) (p < 0,05–0,01) (рис. 5), что свидетельствует о снижении уровня цитотоксической активности лимфоцитов.

Снижение цитотоксичности лимфоцитов вполне возможно в результате компенсаторной реакции приоритетного формирования гуморальных реакций, в том числе аутоиммунных. Активизация гуморального звена иммунитета в целом характерно для жителей

Севера и Арктики [5]. Ограничение интенсивности иммунной реакции может происходить при взаимодействии аутоантител с мембранными рецепторами иммунокомпетентных клеток [9]. Возможно, аутосенсibilизация формируется на фоне подавления дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

Заключение. Иммуноглобулины – эволюционно наиболее поздние транспортные структуры, отличающиеся высокой специфичностью взаимодействия с субстратом. Установлено, что у жителей Мурманской области содержание в сыворотке крови IgM, IgA, IgE выше в 1,5-2 раза, что подтверждается большей частотой регистрации повышенных концентраций в 2,4-8,6 раза по сравнению таковыми у лиц, проживающих в более благоприятных климатических условиях.

Активизация процессов аутосенсibilизации у жителей Арктики сопровождается высокой частотой регистрации повышенных концентраций аутоантител к лейкоцитам, эритроцитам, ds-DNA, RNP, кардиолипину, оЛПНП в 10,41-57,14%. Повышенное содержание иммуноглобулинов, аутоантител, иммунных комплексов свидетельствует об их совместном участии в транспорте и выведении антигенов. Значительное превышение концентраций ЦИК, содержащих IgA и IgM, по сравнению с таковыми, включающими IgG, косвенно подтверждает активизацию реакций превентивного воспаления и более значимую связывающую способность секреторных антител.

Повышенные концентрации IgM и IgA у жителей Арктики ассоциированы со снижением клеточно-опосредованной цитотоксичности, что может быть в результате приоритетного формирования гуморальных реакций. Ограничение интенсивности цитотоксической активности, возможно, является результатом снижения на клеточном уровне энергопотребляющих процессов для обеспечения адаптации к гипоксии в условиях Арктики. В условиях гипоксии увеличение содержания sCD71 отображает увеличение интенсивности эритропоэза при активации HIF-1, в цитокин-опосредованной стабилизации которой участвует IFN-γ. При действии IFN-γ на В-лимфоциты усиливается синтез иммуноглобулинов, на нейтрофильные гранулоциты – их секреторная функция, внешний экзоцитоз.

Активизация секреции IFN-γ, эффекторных функций сегментоядерных нейтрофилов и синтеза иммуноглобу-

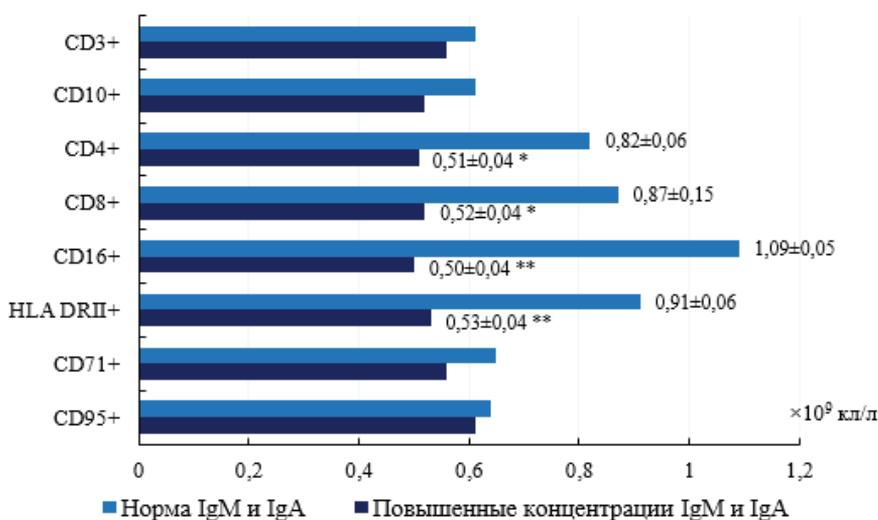


Рис. 5. Содержание основных фенотипов лимфоцитов у жителей Арктики при повышении концентраций IgM и IgA

линов повышает эффективность клиренса продуктов жизнедеятельности в условиях гипоксии.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме «Механизмы взаимодействия системных и местных иммунных реакций у лиц, работающих в условиях Арктики (пос. Баренцбург арх. Шпицберген, пос. Ревда и Ловозеро Мурманской области)» (№ гос. регистрации 122011800217-9).

Литература

1. Виноградова В.В. Природно-климатические и биоклиматические условия жизни населения Мурманской области / В.В. Виноградова // Известия РАН. Серия географическая. – 2015. – № 6. – С. 90-99.
2. Vinogradova V.V. Nature and Bioclimatic Life Conditions of the Population of the Murmansk Oblast / V.V. Vinogradova // Regional Research of Russia. – 2015. – No. 6. – P. 90-99.
3. Гушчин И.С. Физиология иммуноглобулина Е / И.С. Гушчин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 268-279.
4. Gushchin I.S. Immunoglobulin E (IgE) physiology / I.S. Gushchin // Russian Journal of Physiology. – 2000. – Vol. 86, No. 3. – P. 268-279.
5. Добродеева Л.К. Взаимосвязи в системе иммунитета / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – 200 с.
6. Dobrodeeva L.K. Interrelations in the immune system // L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, O.E. Karyakina. – Ekaterinburg: publishing house of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. – 200 p.
7. Добродеева Л.К. Содержание IgE в сыворотке крови у людей, проживающих на Европейской территории России / Л.К. Добродеева // Экология человека. – 2010. – № 5. – С. 3-10.
8. Dobrodeeva L.K. Maintenance immunoglobulin E in whey of blood in norm and pathology at the people living in the European territory of Russia / L.K. Dobrodeeva // Human Ecology. – 2010. No. 5. – P. 3-10. (In Russ.)]
9. Евсеева И.В. Показатели иммунного статуса в двух коренных этнических группах Севера / И.В. Евсеева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 37-41.
10. Evseeva I.V. Indicator of two radical ethnic group immune status in the far north / I.V. Evseeva // Human Ecology. – 2010. – No. 10. – P. 37-41.
11. Климович В.Б. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы / В.Б. Климович, М.П. Самойлович // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 483-500.
12. Klimovich V.B. Immunoglobulin A (IgA) and its receptors / V.B. Klimovich, M.P. Samoilovich // Med. Immunol. – 2006. – Vol. 8, No. 4. – P. 483-500.
13. Кравцов А.Л. Секреторная дегрануляция нейтрофилов как триггер воспаления и регулятор иммунного ответа: роль сериновых лейкоцитарных протеаз и протеолитически активируемых рецепторов / А.Л. Кравцов, Т.П. Шмелькова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 1(56). – С. 79-87.
14. Kravtsov A.L. Neutrophil secretory degranulation as a trigger of inflammation and regulator of immune response: role of serine leukocyte proteases and protease-activated receptors / A.L. Kravtsov, T.P. Shmelkova // Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2011. – No. 56. – P. 79-87.
15. Красавцева Е.А. Состояние водных объектов в зоне влияния горно-перерабатывающих предприятий на примере ООО «Ловозерский ГОК» / Е.А. Красавцева, С.С. Сандимиров // Вода и экология: проблемы решения. – 2021. – № 2(86). – С. 4-12.
16. Krasavtseva E.A. State of water bodies in the area of influence of mining and processing enterprises (case study of Lovozersky mining and processing plant) / E.A. Krasavtseva, S.S. Sandimirov // Water and Ecology. – 2021. – No. 2(86). – P. 4-12. DOI: 10.23968/2305-3488.2021.26.2.3-13
17. Мягкова М.А. Естественные антитела и их физиологические функции / М.А. Мягкова, В.С. Морозова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 3. – С. 75-81.
18. Myagkova M.A. Nature antibodies and their physiological function / M.A. Myagkova, V.S. Morozova // Immunology, Allergology, Infectology. – 2014. – No. 3. – P. 75-81. DOI: 10.14427/jipai.2014.3.75.
19. Никифорова Н.А. Особенности питания жителей Севера / Н.А. Никифорова, Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова // Экология человека. – 2018. – № 11. – С. 20-22.
20. Nikiforova N.A. Feeding habits of the northerners (literature review) / N.A. Nikiforova, T.A. Karapetyan, N.V. Dorshakova // Human Ecology. – 2018. – No. 11. – P. 20-22.
21. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В. Новиков, Ф.Ю. Барышников, А.В. Караулов // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 249-254.
22. Antigen membrane soluble forms of immune system cells / V.V. Novikov, A. Yu. Baryshnikov, A.V. Karaulov // Immunology. – 2007. – No. 4. – P. 249-254.
23. Седых С.Е. Полиреактивность природных антител. Обмен HL-фрагментами / С.Е. Седых, В.Н. Бунева, Г.А. Невинский // Биохимия. – 2013. – Т. 78, № 12. – С. 1651-1669.
24. Sedykh S.E. Polyreactivity of natural antibodies: exchange by HL-fragments / S.E. Sedykh, V.N. Buneva, G.A. Nevinsky // Biochemistry. – 2013. – Vol. 78, No. 12. – P. 1651-1669.
25. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с IgG / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2018. – № 3. – С. 4-9.
26. Chuchalin A.G. Diseases associated with immunoglobulin G / A.G. Chuchalin // Therapeutic archive – 2018. – No. 3. – P. 4-9.
27. Assessment of physical and chemical properties, health risk of trace metals and quality indices of surface waters of the rivers and lakes of the Kola Peninsula (Murmansk Region, North-West Russia) / E. Yakovlev, A. Druzhinina, S. Druzhinin et al. // Environmental Geochemistry and Health. – 2021. DOI: 10.1007/s10653-021-01027-5
28. Ecosystem and human health assessment in relation to aquatic environment pollution by heavy metals: Case study of the Murmansk region, northwest of the Kola Peninsula Russia / T.I. Moiseenko, B.A. Morgunov, N.A. Gashkina [et al.] // Environmental Research Letters. – 2018. – Vol. 13, N. 6. DOI: 10.1088/1748-9326/aab5d2
29. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function / J.H. Tao, J. Barbi, F. Pan // AJP-Cell Physiol. – 2015. – Vol. 309, N. 9. – P. 580-589. DOI: 10.1152/ajpcell.00204.2015.
30. Mestecky J. The human IgA system: a reassessment / J. Mestecky, M.W. Russell, S. Jackson, T.A. Brown // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1996. – Vol. 40, N. 1. – P. 105-114.
31. Metzger H. Molecular versatility of antibodies / H. Metzger // Immunological Reviews. – Vol. 185. – P. 186-205. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2002.18516.x.
32. Tomasi T.B. Structure and function of immunoglobulin A / T. B. Tomasi, H. M. Grey // Progress in Allergy. – 1972. – Vol. 16. – P. 81-213.



Т.В. Борисова, А.В. Соловьев, А.М. Чердонова,
Г.П. Романов, Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова,
Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков, А.Н. Алексеев,
С.А. Федорова

АНАЛИЗ ЛИНИЙ Y-ХРОМОСОМЫ РУССКИХ СТАРОЖИЛОВ АРКТИЧЕСКОГО ПОБЕРЕЖЬЯ ЯКУТИИ ИЗ СЕЛА РУССКОЕ УСТЬЕ

DOI 10.25789/UMJ.2022.79.19

УДК 612.017.1(470.21)

С целью изучения истории формирования популяции нами впервые проведен анализ линий Y-хромосомы у неродственных мужчин из села Русское Устье Аллаиховского улуса РС(Я) (n=12). Обнаружено, что более половины линий русскоустыинцев являются характерными для популяций Русского Севера (N3a4, N3a1, R1a, R1b) и только 16,6% – для народов Восточной Сибири (С3). Доминирование N3a4-линий Y-хромосомы, отсутствующих в генофонде коренного населения Северо-Востока Азии и встречающихся с высокой частотой у северных русских Архангельской и Вологодской областей, свидетельствует в большей степени в пользу поморской гипотезы происхождения русскоустыинцев.

Ключевые слова: русские старожилы, Русское Устье, Y-хромосома, Республика Саха, Восточная Сибирь.

In order to study the history of formation of the population, for the first time Y -chromosome lines in unrelated men from the village of Russkoye Ustye, Allaikhovskaya ulus, RS (Y) (n = 12) were analyzed. It was found that more than half of the lines of the Russo-Ustyintsy are characteristic of the populations of the Russian North (N 3 a 4, N3a1, R1a, R1b) and only 16.6% of the peoples of Eastern Siberia (С 3). Dominance of N 3 4-lines Y-chromosomes, which are absent in the gene pool of the indigenous population of Northeast Asia and are found with a high frequency in the northern Russians of the Arkhangelsk and Vologda regions, testify more in favor of the Pomor hypothesis of the origin of the Russo-Ustyintians.

Keywords: Russian old-settlers, Russkoye Ust'ye, Y-chromosome, Republic of Sakha, Eastern Siberia.

Введение. Русские арктические старожилы являются потомками первых европейских колонистов, заселивших северное побережье Восточной Сибири предположительно в XVI в. Несмотря на малочисленность, длительную глубокую изоляцию от основного русского населения и тесное взаимодействие с коренными народами Сибири (юкагиры, чукчи, эвены, эвенки, якуты), русскоустыинцы смогли сохранить уникальную старорусскую культу-

ру с присущим только им особым говором с архаизмами XVI в. [6].

Первое упоминание Русского Устья в научной литературе встречается в рапортах участника Великой Северной экспедиции Д.Я. Лаптева 1739 г. [1]. По официальным данным, первые русские поселения в дельте р. Индигирка были основаны казаками из отряда Ивана Реброва, которые в 1638 г. построили ясачное зимовье, впоследствии ставшее острогом, а затем селом Русское Устье [1]. В 1639 г. казаки во главе с Посником Ивановым основали выше по течению р. Индигирка г. Зашиверск, часть жителей которого переселилась в начале XIX в. в Русское Устье [1], после упразднения города в 1805 г. из-за эпидемии оспы [7]. Несмотря на то, что официальным годом основания Русского Устья признается 1638 г. и основателями поселения считаются казаки, существуют несколько других гипотез появления русских на р. Индигирке.

Согласно местным преданиям, Русское Устье было основано выходцами из Великого Новгорода, которые прибыли на Индигирку в 1570-х гг. по Северному морскому пути, спасаясь от гонений опричников Ивана Грозного [12]. Существует также версия, согласно которой предки русскоустыинцев были не новгородцами, а выходцами

из разных городов России (Астрахани, Вятки, Великого Устюга), которые бежали в Сибирь от тяжелой ратной службы при Иване Грозном в XVI в. [4]. По некоторым преданиям, предки русскоустыинцев были опальные бояре, сосланные на Север, которые прибыли в устье р. Индигирка морским путем на кочах со своим хозяйством [8, 9].

По одной из современных гипотез, русскоустыинцы являются потомками русских мореплавателей (поморов), заселивших арктическое побережье Восточной Сибири в XVI в. Археолог и этнограф Е.А. Строгова, исследовавшая формирование русского населения Якутии по письменным источникам, пришла к выводу, что в основе формирования поселений русских на северном побережье были промышленные люди, преимущественно выходцы из восточных районов Русского Севера и Предуралья. По мнению Е.А. Строговой, они первыми добрались до низовой р. Индигирка, проявив коммерческий интерес к традиционным промыслам местных жителей, а также к сбору мамонтовой кости [11].

В данной работе нами впервые проведен анализ линий Y-хромосомы мужчин из Русского Устья с целью сопоставления полученных данных с гипотезами происхождения русскоустыинцев.

СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovaty96@gmail.com, **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, cherdonovasasha96@gmail.com, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – н.с., gromanov@gmail.com, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru. Институт гуманитарных исследований и проблем малочисленных народов Севера СО РАН, г. Якутск: **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Анатолий Николаевич** – д.и.н., с.н.с., an.alekseev@s-vfu.ru. Якутский науч. центр комплексных медицинских проблем: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., psennikovavera@mail.ru, **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., donzcrew@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с., barashkov2004@mail.ru.

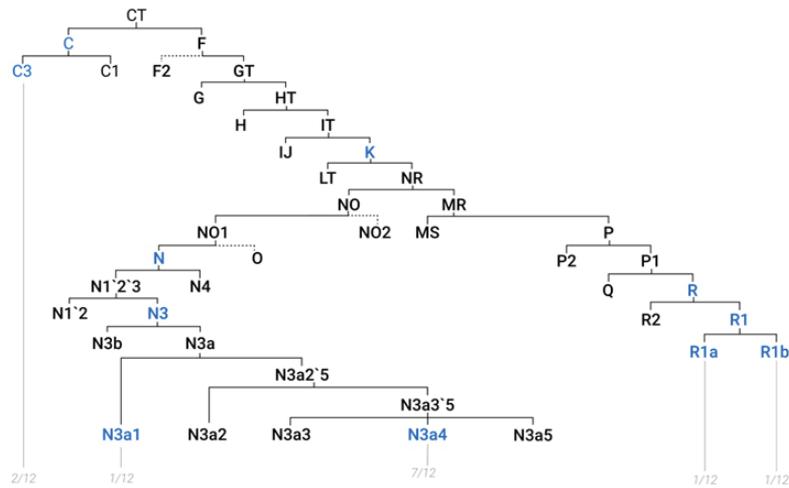
Материалы и методы. Общая численность населения с. Русское Устье Аллаиховского улуса РС(Я), по данным текущего архива администрации, составляла в 2012-2014 гг. 148 чел. [6]. Для проведения исследования в ходе экспедиций в 2018-2019 гг. нами были собраны образцы ДНК 12 неродственных мужчин, коренных русскоустынцев, в возрасте от 7 до 66 лет (средний возраст $42,4 \pm 17,4$ года).

Все образцы ДНК были тестированы по маркерам макрогаплогрупп Y-хромосомы С-М130 и К-М9 с помощью метода ПЦР в реальном времени. Затем с использованием ранее опубликованных последовательностей праймеров проведен ПЦР-ПДРФ-анализ SNP-маркеров гаплогрупп С-М216, R-М207, N-М231 и Q-М242 [17, 23, 26]. В дальнейшем, в соответствии с определяющим маркером, иерархически типированы методом ПЦР-ПДРФ следующие маркеры: R1a-M420 [27], R1b-M343 (оригинальная последовательность), C1-F3393 [21], C1b-F1370 [21], C2'4-B477 (оригинальная последовательность), C3b-P39 (оригинальная последовательность), N2a1-P43 [19], N3-TAT/M46 (оригинальная последовательность), N3a1-B211 (оригинальная последовательность), N3a3-VL29 [20], N3a4-Z1936 [21], N3a5*-F4205 (оригинальная последовательность), N3a5*-B202 [20]. Маркер C3-M217 [25] был идентифицирован с помощью секвенирования по методу Сэнгера. Оригинальные последовательности праймеров подобраны с использованием программного обеспечения FastPCR v.6.7.58 (trial).

Использованная номенклатура гаплогрупп основана на работе Karmin et al., 2015 [14], где приводится базовая номенклатура YCC 2002 (The Y Chromosome Consortium 2002) с обновленными данными из работ Jobling & Tyler-Smith, 2003 [21], Karafet et al., 2008 [23] и van Oven et al., 2014 [25].

Результаты и обсуждение. В исследованной выборке русскоустынцев идентифицировано пять линий Y-хромосомы N3a4-Z1936, N3a1-B211, R1a-M420, R1b-M343 и C3-M217, которые относятся к трем гаплогруппам: N3 (8/12; 66,7%), R1 (2/12; 16,6%) и C3 (2/12; 16,6%) (таблица).

Топологическое положение идентифицированных линий русскоустынцев на филогенетическом древе Y-хромосомы показано на рисунке. Обозначения гаплогрупп соответствуют номенклатуре, предложенной в работе Karmin et al., 2015 [14].



Расположение образцов из села Русское Устье на топологии гаплогрупп Y-хромосомы, по Karmin, 2015 [13]: синим цветом выделены типированные в данном исследовании гаплогруппы Y-хромосомы

Доминирующая в данной выборке гаплогруппа N3 (8/12; 66,7%) распространена по всей территории Северной Евразии: от Японии до Скандинавии [20]. Более детальный анализ N3-линий русскоустынцев показал, что большая часть (~58,4%) образцов относятся к субгаплогруппе N3a4 (таблица), которая обнаружена преимущественно в Северо-Восточной Европе у северных русских, саамов, вепсов, карелов и финнов [20] и не встречается в генофонде соседних народов Якутии и Чукотки [16]. Следует отметить, что субгаплогруппа N3a4 и филогенетически близкая к ней ветвь N3a3 являются наиболее информативными для дифференциации двух так называемых «полюсов» русского генофонда – северных и южных русских [3]. В популяциях северных русских гаплогруппу N3a4 связывают с древним дославянским (финно-угорским) компонентом генофонда [3, 10].

Один образец мужчины из Русского Устья (8,3%) относится к субгаплогруппе N3a1, которая в большей степени

характерна для финно-угорских популяций удмуртов, марийцев коми-зырян и коми-пермяков [20], соседних с популяциями северных русских.

Евразийская гаплогруппа R1 встречается более чем у половины мужчин в Европе [15]. В исследованной вы-

борке русскоустынцев гаплогруппа R1 представлена двумя линиями: R1a (~8,3%) и R1b (~8,3%), широко распространенными в славянских популяциях Восточной Европы (русские, украинцы, белорусы, поляки) [2, 3]. В генофонде юкагиров, эвенов, эвенков и якутов эти линии выявлены в небольшом количестве и их происхождение связывают с процессами метисации с русскими и, возможно, другими восточноевропейскими этносами, заселившими территорию Якутии начиная со времени вхождения в состав Российской империи в XVII в. [16].

Частота азиатской гаплогруппы C3 у русскоустынцев составила ~16,6%. Данная гаплогруппа является одной из самых распространенных в Восточной Азии [24], в том числе в Сибири [16, 19]. В Якутии гаплогруппа C3 встречается с высокой частотой в соседних с русскоустынцами популяциях юкагиров (46%), эвенов (60%) и эвенков (54%) [16].

Таким образом, распределение частоты гаплогрупп Y-хромосомы в исследованной выборке русскоустынцев показывает доминирование линий, характерных для популяций Европы (83,4%), из них более половины составляет субгаплогруппа N3a4. В популяциях коренных народов северо-востока Евразии (юкагиры, эвены, эвенки, якуты, долганы, чукчи, эскимосы) суб-

Частота гаплогрупп Y-хромосомы у жителей с. Русское Устье

Гаплогруппа	N3		R1		C3
	N3a1-B211	N3a4-Z1936	R1a-M420	R1b-M343	C3-M217
n	1	7	1	1	2
%	8,3%	58,4%	8,3%	8,3%	16,7%

гаплогруппа N3a4 не обнаружена [16, 20]. Генофонд коренных народов Якутии и Чукотки в целом характеризуется незначительным вкладом гаплогрупп западноевразийского происхождения (менее 10%) [16].

Если рассматривать распределение гаплогрупп русскоустыинцев с точки зрения их происхождения, то можно предположить, что доминирование линий, характерных для популяций северо-востока Европы, скорее всего, отражает связь с Русским Севером. Известно, что для северных популяций русских характерно сходство с финно-угорскими и балтийскими народами [3], в то время как центральная и южная популяции русских генетически более близки к другим славянским популяциям [2, 22, 26]. Доминирующая у русскоустыинцев линия N3a4 (58,7%) считается не характерной для славянских популяций в целом, однако наиболее высокая частота этой субгаплогруппы обнаружена у северных русских Архангельской и Вологодской областей и наименьшая частота - у новгородцев [3].

Выводы. В результате анализа линий Y-хромосомы у жителей с. Русское Устье обнаружено 83,4% гаплогрупп (N3a4, N3a1, R1a, R1b), более характерных для западноевразийских популяций, и 16,6% восточно-евразийских линий (C3). Отцовские линии жителей с. Русское Устье представлены преимущественно гаплогруппами Y-хромосомы, распространенными в популяциях северо-восточной Европы. Доминирующей является субгаплогруппа N3a4 (58,7%), которая отсутствует в генофонде соседних народов Якутии и Чукотки и встречается с высокой частотой в популяциях Русского Севера и у финно-язычных народов Финляндии и Карелии. Полученные результаты в большей степени соответствуют поморской гипотезе происхождения русскоустыинцев.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016), а также при поддержке гранта РФФИ № 19-34-60023.

Литература

- Алексеев А.Н. Первые русские поселения XVII-XVIII вв. на северо-востоке Якутии / А.Н. Алексеев; РАН Сибирское отделение Институт археологии и этнографии; отв. ред. В.Е. Ларичев. - Новосибирск, 1996. - 151 с. - ISBN 5-7803-0011-9.
- Alekseev, A.N. The first Russian settlements of the 17th-18th centuries. in the north-east of Yakutia / A.N. Alekseev; RAS Siberian Branch Institute of Archeology and Ethnography; executive editor V.E. Larichev. - Novosibirsk, 1996. - 151 p. - ISBN 5-7803-0011-9.
- Балановский О.П. Генофонд Европы / О.П. Балановский. - М.: Товарищество науч. изд. КМК, 2015. - с. 354.
- Balanovsky O.P. Gene pool of Europe / O.P. Balanovsky. - Moscow: Association of Scientific. ed. КМК, 2015. - 354 p.
- Генофонд новгородцев: между Севером и Югом / Е.В. Балановская, А.Т. Агджо-ян, Р.А. Схаляхо [и др.] // Генетика. - 2017. - Т. 53, № 11. - С. 1338-1348. - DOI 10.7868/S0016675817110029.
- Gene pool of Novgorodians: between North and South / E.V. Balanovskaya, A.T. Agdzhoyan, R.A. Skhalyakho [et al.] // Genetics. - 2017. - Т. 53. - No. 11. - P. 1338-1348. - DOI 10.7868/S0016675817110029.
- Зензинов В.М. Старинные люди у холодного океана: Русское Устье Якутской области Верхоянского округа / В.М. Зензинов. - М.: Типография П.П. Рябушинского, 1914. - 122 с.
- Zenzinov V.M. Ancient people near the cold ocean: Russian Mouth of the Yakutsk region of the Verkhoyansk district / V.M. Zenzinov. - Moscow: Printing house P.P. Ryabushinsky, 1914. - 122 p.
- Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года: в 11 томах: официальное издание / Российская Федерация, Федеральная служба гос. статистики; [подгот.: Э.С. Набиуллина - рук. рабочей группы и др.]. - М.: Статистика России, 2012. - 30 с. - ISBN 978-5-4269-0002-8.
- Results of the All-Russian population census of 2010: in 11 volumes: official publication / Russian Federation, Federal State Service, statistics; [prepar.: E.S. Nabiullina - hands. working group, etc.]. - Moscow: Statistics of Russia, 2012. - 30 p. - ISBN 978-5-4269-0002-8.
- Никитина С.Е. Русские арктические старожилы Республики Саха (Якутия): проблемы сохранения уникальной культуры / С.Е. Никитина // Русские арктические старожилы Якутии: Сборник научных статей. - Якутск: ИГИИПМНС, 2019. - С. 16-33.
- Nikitina, S. E. Russian Arctic old-timers of the Republic of Sakha (Yakutia): problems of preserving a unique culture / S.E. Nikitina // Russian Arctic old settlers of Yakutia: Collection of scientific articles. - Yakutsk: IGIIPMNS, 2019. - P. 16-33.
- Окладников А.П. Древний Зашиверск. Древнерусский заполярный город / А.П. Окладников, З.В. Гоголев, Е.А. Ащепков. - М.: Наука, 1977. - 212 с.
- Okladnikov A.P. Ancient Zashiversk. Old Russian polar city / A.P. Okladnikov, Z.V. Gogolev, E.A. Ashchepkov. - Moscow: Nauka, 1977. - 212 p.
- Скворцов Е.Ф. В прибрежных тундрах Якутии: Дневник астронома Ленско-Колымской экспедиции / Е.Ф. Скворцов. - Л.: Труды комиссии по изучению Якутии. Т. 15: Ленско-Колымская экспедиция 1909 года под начальством К.А. Воллосовича, 1930. - С. 1-244.
- Skvortsov E.F. In the coastal tundra of Yakutia: Diary of an astronomer of the Lensko-Kolyma expedition / E.F. Skvortsov. - L.: Proceedings of the commission for the study of Yakutia. T. 15: Lensko-Kolyma expedition of 1909 under the command of K.A. Vollosovich, 1930. - P. 1-244.
- Скворцов Е.Ф. Русские на Индигирке / Е.Ф. Скворцов // Топографо-геодезический журнал, 1910. - №10.
- Skvortsov E.F. Russians on the Indigirka / E.F. Skvortsov // Topographic and geodetic journal, 1910. - No. 10.
- Сохранились ли следы финно-угорского влияния в генофонде русского населения Ярославской области? Свидетельства Y-хромосомы / М.И. Чухряева, Е.С. Павлова, В.В. Напольских [и др.] // Генетика. - 2017. - Т. 53, №3. - С.378-389. - DOI 10.7868/S0016675817030043.
- Are traces of Finno-Ugric influence preserved in the gene pool of the Russian population of the Yaroslavl region? Evidence of the Y-chromosome / M. I. Chukhryaeva, E. S. Pavlova, V. V. Napolskikh [et al.] // Genetics. - 2017. - Т. 53. - No. 3. - P. 378-389. - DOI 10.7868/S0016675817030043.
- Строгова Е.А. Образование этнической территории и формирование постоянного русского населения на Севере Якутии в XVII-XVIII вв. / Е.А. Строгова // Русские арктические старожилы Якутии: Сборник научных статей. - Якутск: ИГИИПМНС, 2019. - С. 7-15.
- Strogova, E. A. Formation of an ethnic territory and the formation of a permanent Russian population in the North of Yakutia in the 17th-18th centuries. / S.E. Nikitina // Russian Arctic old settlers of Yakutia: Collection of scientific articles. - Yakutsk: IGIIPMNS, 2019. - P. 7-15.
- Чикачев А.Г. Русское сердце Арктики / А.Г. Чикачев. - Якутск: Литературный фонд, 2010. - 478 с.
- Chikachev A.G. Russian heart of the Arctic / A.G. Chikachev. - Yakutsk: Literary Fund, 2010. - 478 p.
- A counter-clockwise northern route of the Y-chromosome haplogroup N from Southeast Asia towards Europe / S. Rootsi, L.A. Zhitvotovsky, M. Baldovic [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. 2007;15:204-211
- A recent bottleneck of Y chromosome diversity coincides with a global change in culture / M. Karmin, L. Saag, M. Vicente [et al.] // Genome Res. 2015;25:459-466.
- A major Y-chromosome haplogroup R1b Holocene era founder effect in Central and Western Europe / N. Myres, M. Rootsi, S. Lin [et al.] // European journal of human genetics: EJHG, 2011; 19(1), 95-101. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.146>
- Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, M. Reidla, E. Metspalu [et al.] // BMC Evol. Biol. 2013;13:127.
- Excavating Y-chromosome haplotype strata in Anatolia / C. Cinnioglu, R. King, T. Kivisild [et al.] // Hum Genet. 2004 Jan;114(2):127-48. doi: 10.1007/s00439-003-1031-4.
- Global distribution of Y-chromosome haplogroup C reveals the prehistoric migration routes of African exodus and early settlement in East Asia / H. Zhong, H. Shi, X.B. Qi [et al.]. // J Hum Genet; 2010; 55, 428-435. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.40>
- High levels of Y-chromosome differentiation among native Siberian populations and the genetic signature of a boreal hunter-gatherer way of life / T.M. Karafet, L.P. Osipova, M.A. Gubina [et al.] // Hum. Biol. 2002;74:761-789
- Human Y Chromosome Haplogroup N: A Non-trivial Time-Resolved Phylogeography that Cuts across Language Families / A.M. Ilumäe, M. Reidla, M. Chukhryaeva [et al.] // Am J Hum Genet. 2016;99(1):163-173. doi:10.1016/j.ajhg.2016.05.025
- International Society of Genetic Genealogy. Y-DNA Haplogroup Tree 2019, Version: [15.73], Date: [11 July 2020], <http://www.isogg.org/tree/> [Date of access: 10.06.2021].
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes

of age // *Nat Rev Genet.* 2003 Aug;4(8):598-612. doi: 10.1038/nrg1124. PMID: 12897772.

23. New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree / T.M. Karafet, F.L. Mendez, M.B. Meilerman [et al.] // *Genome Res.* 2008;18(5):830-838. doi:10.1101/gr.7172008

24. Phylogeography of the Y-chromosome haplogroup C in northern Eurasia / B. Malyarchuk,

M. Derenko, G. Denisova [et al.] // *Annals of human genetics.* 2010; 74(6), 539–546. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2010.00601.x>

25. Seeing the wood for the trees: a minimal reference phylogeny for the human Y chromosome / M. van Oven, A. Van Geystelen, M. Kayser [et al.] // *Hum Mutat.* 2014 Feb;35(2):187-91. doi:10.1002/humu.22468.

26. The phylogeography of Y chromosome bi-

nary haplotypes and the origins of modern human populations / P.A. Underhill, G. Passarino, A.A. Lin [et al.] // *Annals of Human Genetics.* 2001. 65(1). P. 43–62. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2001.6510043.x>

27. Whole-genome patterns of common DNA variation in three human populations / D.A. Hinds, L.L. Stuve, G.B. Nilsen [et al.] // *Science.* 2005;307:1072–1079.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Е.Л. Романова, А.В. Шабалдин, Е.В. Шабалдина

ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПСОРИАЗА С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.20

УДК 616.517:577.12(048)

В обзоре представлены новые данные коморбидных ассоциаций псориаза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, дисбиозом кишечника и другой патологией.

Анализ литературных данных показал, что псориаз необходимо рассматривать как системное воспалительное состояние, лежащее в основе коморбидных ассоциаций. Патогенез метаболических нарушений при псориазе связан с конституционально детерминированными иммунными гиперреактивностями. В свою очередь развившиеся метаболические отклонения усиливают иммунное воспаление за счет вновь образованных молекулярных образцов опасностей (DAMP). Перспективным в понимании причин формирования коморбидных состояний и заболеваний при псориазе является изучение общих показателей обмена веществ, что позволит расширить представления о механизмах формирования коморбидности при псориазе.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, псориатический артрит, дисбиоз кишечника, метаболический профиль.

This review presents new data on comorbid associations of psoriasis with metabolic syndrome, cardiovascular disease, intestinal dysbiosis and other pathologies.

Analysis of the literature data showed that psoriasis should be considered as a systemic inflammatory condition underlying comorbid associations. The pathogenesis of metabolic disorders in psoriasis is associated with constitutionally determined immune hyperreactivity. In turn, the developed metabolic abnormalities enhance immune inflammation through newly formed molecular imaging hazards (DAMPs). The study of general metabolic parameters, which will expand the understanding of the mechanisms of formation of comorbidity in psoriasis is prospective in understanding the causes of the formation of comorbid conditions and diseases in psoriasis.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, cardiovascular disease, psoriatic arthritis, intestinal dysbiosis, metabolic profile.

Введение. Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее 1-2% населения и оказывающее серьезное влияние на качество жизни людей, страдающих этим заболеванием [15].

Псориаз возникает в результате взаимодействия между генетическими предрасполагающими факторами и триггерами окружающей среды, что приводит к самоподдерживающейся воспалительной реакции кожи, в которой сосуществуют аутоиммунные и аутовоспалительные компоненты [11, 46]. Состояние обычно проявляется в виде эритематозных, четко очерчен-

ных бляшек, покрытых серовато-белыми чешуйками, у 30% больных может развиваться псориатический артрит (ПсА) [39].

Клинические и гистологические особенности псориатических поражений кожи отражают некоторые ключевые механизмы заболевания, такие как гиперпролиферация и ангионеогенез. С иммунологической точки зрения псориаз характеризуется глубокими изменениями, включающими устойчивую активацию оси фактора некроза опухоли альфа с интерлейкинами 23 и 17 (TNF- α /IL-23/IL-17), а также высокую экспрессию ранних провоспалительных цитокинов [7, 53]. Многочисленными исследованиями показана распространенность аутовоспаления на системный уровень [14, 31].

Особое значение имеют метаболические нарушения, которые могут быть самостоятельными или индуцированными первичными иммунными гиперреактивностями [38].

Многочисленными исследованиями установлено, что с псориазом связаны сопутствующие («коморбидные») заболевания, которые могут быть обусловлены отдельными звеньями патогенеза основного заболевания, в том числе через иммуно-метаболические нарушения [3].

Наличие коморбидности при псориазе рассматривается в рамках концепции "псориатического марша", которая заключается в наличии причинно-следственных связей между дерматозом и патологией других органов [19].

Исходя из этого, **целью** данного обзора явился анализ современных данных о иммуно-метаболической взаимосвязи псориаза с коморбидными состояниями.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлась общедоступная научная информация, поиск которой осуществлялся в базах данных: PubMed, Medline, Scopus, Web of Science, РИНЦ, без языковых огра-

РОМАНОВА Елизавета Леонидовна – аспирант ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», lisneris@yandex.ru; **ШАБАЛДИН** Андрей Владимирович – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Кемеровский ГУ», **ШАБАЛДИНА** Елена Викторовна – д.м.н., доцент, гл. врач ООО «Современные медицинские технологии».

ничений. В процессе написания статьи применялся метод анализа и синтеза информации.

Результаты и обсуждение.

Молекулярные механизмы формирования коморбидности при псориазе.

Проведенный анализ литературы показал, что воспаление, опосредованное Т-хелперными лимфоцитами первого типа (Th1), является одним из основных звеньев в патогенезе псориаза, а также в развитии ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, атеросклероза и инфаркта миокарда [56].

В дополнение к аномальным ответам иммунных клеток, наблюдаемым в патогенезе псориаза, недавние патофизиологические исследования были сосредоточены на активации системы интерлейкинов (IL)-23/IL-17, которая усиливает аномальную пролиферацию кератиноцитов и вызывает псориаз [56]. Хотя точная роль IL-17A в сердечно-сосудистых заболеваниях все еще остается спорной, скопление IL-17-продуцирующих клеток и повышенный уровень IL-17A наблюдались и при атеросклеротических поражениях [10, 17]. Согласно литературным данным, была предложена гипотеза «две бляшки, один синдром», ввиду того, что молекулярные механизмы этих двух заболеваний имеют поразительное сходство с воспалением, опосредованным Т-клетками [6]. Гипотеза утверждает, что псориаз является хроническим системным воспалительным заболеванием, приводящим к резистентности к инсулину за счет подавления рецепторов инсулина. Кроме того, снижение экспрессии рецепторов инсулина в эндотелиальных клетках вызывает уменьшение оксида азота (NO), сосудорасширяющего агента, что приводит к развитию вазоконстрикции и к повышению жесткости артерий. В результате этого, сообщалось в цитируемом исследовании, увеличивалась частота инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов. Было показано, что использование стимулятора инсулина (глюкагоноподобного пептида 1 – GLP-1) может улучшить течение псориаза, подчеркивая эффект резистентности к инсулину при воспалении [38, 45].

Согласно литературным данным, в крови больных псориазом определяется повышенный уровень аминокислоты гомоцистеина. С одной стороны, гипергомоцистеинемия является признаком нездорового образа жизни и в совокупности с такими факторами риска, как курение, дислипидемия и

маркеры метаболического синдрома, существенно повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при псориазе [4]. С другой стороны, вследствие наличия большого числа делящихся клеток в коже при псориазе расходуется огромное количество метильных групп, что может приводить к нарушению метаболизма гомоцистеина. Также высокий уровень гомоцистеина может свидетельствовать о дефиците витаминов (фолиевая кислота – B₉, B₆, B₁₂), нарушении функции почек [1, 22]. При этом некоторые лекарственные препараты, применяемые в том числе и при лечении псориаза (метотрексат, метилпреднизолон), способствуют повышению уровня гомоцистеина в крови, видимо, за счет антимаболического действия на фолиевую кислоту.

Многочисленными исследованиями подтверждена патофизиологическая связь между псориазом и ожирением. Известно, что адипоциты являются преобладающим типом клеток в жировой ткани, которые секретируют важные гормоны и сигнальные молекулы, такие как адипокины. В то же время адипокины могут быть медиаторами кожного воспаления, что предполагает их роль в патогенезе псориаза и развитии ожирения. При ожирении адипоциты продуцируют повышенное количество провоспалительных адипокинов, при этом выработка этого класса противовоспалительных молекул снижена. Цитокины, характерные для псориаза, такие как TNF- α , IL-1 α и IL-6, влияют на жировую ткань, участвуя в ключевых механизмах метаболизма триглицеридов (ТГ) и дифференцировки преадипоцитов, включая повышенный риск ожирения. Секретируемые адипокины, такие как лептин, хемерин, протеин, связывающий ретинол 4 (RBP4), висфатин, фетуин-А, апелин-36 и липокалин-2, могут усиливать иммунный ответ и способствовать развитию иммуноопосредованных заболеваний за счет своего провоспалительного действия; однако адипонектин и оментин проявляют противовоспалительное действие, но их уровни у пациентов с ожирением значимо снижены.

При ожирении ключевую роль в патогенезе играет гормон лептин. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что уровень лептина в плазме крови повышен как у людей с ожирением, так и у людей с псориазом, и повышенная концентрация положительно коррелирует с показателями индекса массы тела (ИМТ) и индексом площади и тяжести псориа-

за (PASI), что указывает на общую важную роль лептина при псориазе и ожирении. Действительно, несколько мета-анализов оценивали циркулирующие концентрации важных адипокинов и обнаружили, что концентрации лептина значительно выше у пациентов с псориазом и без ожирения [33, 51], указывая на то, что повышение уровня лептина у пациентов с псориазом может происходить не только из адипоцитов, но также из кератиноцитов и эндотелиальных клеток [26].

Признано, что ожирение является фактором риска возникновения псориаза, усугубляет существующий псориаз и что снижение веса может уменьшить тяжесть псориаза у людей с избыточным весом [25, 35].

Нарушение липидного обмена считается важной отличительной чертой в этиологии и патогенезе псориаза. S. Srinivas с соавт. изучили липидные профили плазмы крови, а также маркеры сердечно-сосудистого риска у 200 чел., среди которых 100 пациентов были с псориазом. Результаты исследований позволили установить значительное повышение параметров липидного профиля, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и индекса атерогенности у больных псориазом в сравнении с контрольной группой [8].

Al Harthi F. с соавт. установили, что у пациентов Саудовской Аравии, больных псориазом, уровень холестерина, триглицеридов и ЛПНП в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Результаты липидного профиля подтверждают, что псориаз является одним из независимых факторов риска гиперлипидемии, и подчеркивают необходимость скрининга сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом [10].

В исследованиях G.B. Huraib с соавт. установлено, что у 106 пациентов Саудовской Аравии с вульгарным псориазом индекс массы тела, глюкоза натощак, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды и С-реактивный белок, известные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, были значительно повышены по сравнению с контролем [30].

За последние годы несколько исследований показали, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) широко распространена у пациентов с псориазом [37]. Термин НАЖБП охватывает широкий спектр поражений печени, от простого жирового гепатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), включая различные степени

фиброза печени, цирроз и даже гепатоцеллюлярную карциному [28, 59]. Глобальная распространенность НАЖБП среди населения в целом оценивается в 25% [18], и в настоящее время это одна из основных причин цирроза печени и трансплантации печени [32]. В настоящее время НАЖБП представляет собой растущую эпидемию, отчасти из-за ожирения, резистентности к инсулину и метаболического синдрома [5], но также и из-за псориаза [58]. Поразительно, что те же самые сопутствующие заболевания, особенно связанные с метаболическими нарушениями, которые могут способствовать стеатозу печени, были связаны с системным воспалением при псориазе. Более того, было показано, что специфические провоспалительные медиаторы вызывают хроническое воспалительное состояние при НАЖБП, псориазе и метаболическом синдроме [36, 50]. Это сходство может указывать на связанный патогенез между псориазом и НАЖБП с потенциально повышенным риском прогрессирующего заболевания печени [5]. Распространенность НАЖБП у пациентов с псориазом высока и связана с более высокой распространенностью признаков метаболического синдрома, бактериальной транслокацией и более высоким провоспалительным состоянием.

Клинические проявления коморбидности при псориазе.

Исходя из вышепредставленных данных о молекулярных механизмах формирования коморбидности при псориазе, вполне объяснимы клинические ассоциации.

В настоящее время накоплены данные, доказывающие коморбидные ассоциации псориаза с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [41, 44], метаболическим синдромом и его компонентами: артериальной гипертензией [23], ожирением [34, 35], сердечно-сосудистыми заболеваниями [40, 43] и другой патологией.

Подобно бляшечному псориазу [52, 57], пустулезный псориаз связан с метаболическим синдромом, включая гипертензию, гиперлипидемию, диабет и ожирение [13, 49]. Выявлена системная реакция организма у больных псориазом и псориатическим артритом, что проявляется однонаправленными нарушениями метаболизма и изменениями клеточного состава крови [2].

Принимая во внимание эти наблюдения, произошел сдвиг парадигмы в рассмотрении псориаза - от просто кожного заболевания к системному воспалительному состоянию [27]. Хро-

ническое воспаление и генетические детерминанты, по-видимому, лежат в основе коморбидных ассоциаций.

В последние годы сердечно-сосудистые заболевания были признаны важным сопутствующим псориазу заболеванием. Различные эпидемиологические исследования сообщают о значительно повышенном риске серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, инсульт [40] и венозная тромбоэмболия (ВТЭ) [42], у лиц с псориазом. Исследования M.J.E. Visser с соавт. [47] дополняют накапливающиеся данные о системной природе псориаза и последующем риске сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, из-за приобретенной гиперкоагуляции. Поскольку процессы воспаления и коагуляции взаимосвязаны, персистирующее системное воспаление может способствовать развитию протромботического состояния у больных псориазом. В этом исследовании протромботическое состояние у пациентов с псориазом характеризовалось эндотелиальной (повышенный уровень sICAM-1) и тромбоцитарной активацией (повышенный уровень sP-селектина), гиперкоагуляцией (результаты ТЭГ) и аномальным отложением фибрина (анализ СЭМ).

Wolska A. с соавт. установили гистологическое сходство между псориатическими и атеросклеротическими бляшками. В обеих бляшках повышен уровень активированных Th1- и T-хелперных лимфоцитов 17-го типа (Th17), которые вызывают воспаление в различных тканях [29].

Дисбаланс кишечных микроорганизмов (дисбиоз) имеет важные функциональные последствия и связан со многими заболеваниями органов пищеварения, а также с диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, псориатическим артритом, целиакией, психическими расстройствами и другими болезнями [12, 24, 54, 55].

Имеется достаточно много сведений о том, что дисбиоз кишечника является возможной причиной хронического воспаления кожи, в частности псориаза [16, 20, 21, 48].

Тем самым, в последние годы в диагностике псориаза как системного заболевания все больше уделяется внимания изучению метаболического профиля, поскольку некоторые метаболиты способны влиять на механизмы формирования псориаза. Систематическое изучение метаболических показателей может привести к более глубокому пониманию патогенеза псориаза и, в конечном счете, к разработке

новых методов лечения и диагностики.

Перспективы терапии псориаза с коморбидными заболеваниями.

Исходя из вышеизложенного, открываются новые перспективы лечения псориаза во взаимосвязи с коморбидными состояниями.

Учитывая общность патофизиологических процессов псориаза с коморбидными состояниями, становится возможным, с одной стороны, избежать полипрагмазии и снизить токсическую нагрузку на организм, а с другой - разработать максимально таргетную терапию сразу по нескольким направлениям. В частности, было показано, что использование стимулятора инсулина (глюкагоноподобного пептида 1 — GLP-1) может улучшить течение псориаза, подчеркивая эффект резистентности к инсулину при воспалении [38, 45].

В литературе имеются свидетельства о том, что лечение моноклональными антителами IL-17A может не только улучшать псориатические поражения, но также восстанавливать нарушенный метаболизм липидов до нормального уровня у пациентов с псориазом. Учитывая, что нарушение регуляции метаболизма липидов считается критическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний, восстановление липидных метаболитов у пациентов с псориазом указывает на то, что моноклональные антитела IL-17A могут оказывать потенциальное защитное действие против сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Важным направлением в лечении псориаза в ассоциации с коморбидными состояниями является модификация образа жизни, отказ от вредных привычек и нормализация массы тела как значимых факторов, влияющих на усиление системного воспаления.

Важно оценивать пациентов с псориазом как с дерматологической, так и с метаболической точки зрения. Комплексное взаимодействие псориаза с различными сопутствующими заболеваниями предполагает необходимость мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов с псориазом.

Заключение. Таким образом, проведенный обзор литературы показывает, что изучение патогенеза псориаза до сих пор остается актуальным. В настоящее время накоплены данные, доказывающие коморбидные ассоциации псориаза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, дисбиозом кишечника и другой патологией. Принимая во внимание эти наблюдения, произо-

шел сдвиг парадигмы в рассмотрении псориаза – от просто кожного заболевания к системному воспалительному состоянию. Хроническое воспаление и генетические детерминанты лежат в основе коморбидных ассоциаций.

Перспективным в понимании причин и диагностики псориаза является комплексное изучение общих показателей обмена веществ и иммунорегуляторных мессенджеров, что позволит не только расширить наши представления о механизмах формирования псориаза, но и разработать комплексную патогенетическую терапию с учетом коррекции нарушений иммунных и метаболических процессов в организме больных. Анализ научной информации показывает, что системная природа псориаза предполагает персонализированный подход к его диагностике и лечению с учетом коморбидных (сопутствующих) состояний.

Литература

1. Аминокислоты крови в патогенезе и клинике ишемической болезни / М.С. Синькеев, Ю.И. Скворцов, Т.М. Богданова, К.Ю. Скворцов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11(3). – С. 480-484.
2. Blood amino acids in the pathogenesis and clinic of ischemic disease / M.S. Sinkeev, Yu.I. Skvortsov, T.M. Bogdanova, K.Yu. Skvortsov // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2014. – No. 11(3). – P. 480-484.
3. Орлов Е.В. Оценка метаболического статуса и клеточного состава крови при псориазе и псориатическом артрите / Е.В. Орлов, М.С. Арнаутова, Н.И. Гергель // Медицинский альманах. – 2013. – №5 (29). – С.197-200.
4. Orlov, E.V., Arnautova M.S., Gergel N.I. Assessment of the metabolic status and cellular composition of blood in psoriasis and psoriatic arthritis // Medical almanac. – 2013. – No. 5 (29). – P.197-200.
5. Псориаз у пациентов с метаболическим синдромом: клинические аспекты проблемы / С.Г.Лыкова, М.А. Моржанаева, О.Б. Немчинова, Е.В. Свечникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – №19(2). – P. 214-222. – DOI: 10.17116/klinderma202019021214.
6. Psoriasis in patients with metabolic syndrome: clinical aspects of the problem / S.G. Lykova, M.A. Morzhanaeva, O.B. Nemchaninova, E.V. Svechnikova // Clinical dermatology and venereology. – 2020. – No. 19 (2). – P. 214-222. – DOI: 10.17116/klinderma202019021214.
7. Скворцов Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю.И. Скворцов, А.С. Королькова // Саратовский науч.-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7. – № 3. – С. 619-624.
8. Skvortsov, Yu.I. Homocysteine as a risk factor for the development of coronary artery disease (review) / Yu. I. Skvortsov, A.S. Korolkova // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2011. – Т. 7, No. 3. – P. 619-624.
9. A Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis / O. Awosika, M. G. Eleryan, M. Rengifo-Parado [et al] // Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. – 2018. – No. 11(6). – P. 33-37.
10. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis / A.W. Armstrong, S.V. Voyles, E.J. Armstrong [et al] // Exp Dermatol. – 2011. – Jul. 20(7). – P. 544-9. – Doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x.
11. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis / S.R. Georgescu, M. Tampa, C. Caruntu [et al] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – № 20. – P. 739. – Doi: 10.3390/ijms20030739.
12. Alterations in plasma lipid profile and cardiovascular risk indicators in clinically subgrouped psoriasis / S. Srinivas, S. Nagendra, P. Goudappala, R.T. Kashinath // International Journal of Research in Dermatology. – 2019. – V.5. – №2. – P. 2455-4529.
13. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid profile in Saudi patients with psoriasis / F. Al Harthi, G.B. Huraib, A. Zouman [et al] // Disease Markers. – 2014. – 239645. – Doi: 10.1155/2014/239645.
14. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation / E. Smith, K. M. Prasad, M. Butcher [et al]. – Text : electronic // Free PMC article. – 2010. – 20. – 121(15). – P. 1746-55. – Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924886.
15. Boehncke, W.H. Psoriasis / W.H. Boehncke, M.P. Schön // Lancet. – 2015. – № 386. – P. 983-994. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
16. Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders / E. Gulas, G. Wysiadecki, D. Strzelecki, [et al] // Psychiatria Polska. – 2018. – 52. – P. 1023-1039.
17. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia / S.E. Choon, N.M. Lai, N.A. Mohammad [et al] // International Journal of Dermatology. – 2014. – 53. – 676-684. – Doi: 10.1111/ijd.12070.
18. Current developments in the immunology of psoriasis / F. Grän, A. Kerstan, E. Serfling [et al] // Yale Journal of Biology and Medicine. – 2020. – № 93. – P. 97-110.
19. Domagała, A. Antihistamines in the treatment of pruritus in psoriasis / A. Domagała, J. Szepletowski, A. Reich. – Text : electronic // Advances in Dermatology and Allergology. – 2017. – № 5. – P. 457-463. – DOI: 10.5114/ada.2017.71112.
20. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis / L. Huang, R. Gao, N. Yu [et al] // Sci China Life Sci. – 2018. – 62(6). – P. 807-815 https://doi.org/10.1007/s11427-018-9376-6.
21. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability / C. Erbel, T.J. Dengler, S. Wangler [et al] // Basic Res Cardiol. – 2011. – №106 (1). – P.125-134. – Doi: 10.1007/s00395-010-0135-y.
22. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, [et al] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – 15(1):11-20. – Doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
23. Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update / A. Nast, W.H. Boehncke, U. Mrowietz [et al] // J Dtsch Dermatol Ges. – 2012. – 10(2). – P. 1-95. – Doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
24. Gut microbial composition in patients with psoriasis / F.M. Codoñer, A. Ramírez-Bosca, E. Climent [et al] // Scientific Reports. – 2018. – 3812. – Doi: 10.1038/s41598-018-22125-y.
25. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis / C. Hidalgo-Cantabrana, J. Gómez, S. Delgado [et al] // British Journal of Dermatology. – 2019. – 181(6). – P. 1287-1295. – Doi: 10.1111/bjd.17931. https://doi.org/10.1111/bjd.17931.
26. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study / A.M. Tobin, R. Hughes, T. Leong [et al] // Clin. Exp. Dermatol. – 2011. – Vol. 36. – Issue 1. – P. 19-23.
27. Hypertension and risk of psoriasis incidence: an 11-year nationwide population-based cohort study / H.N. Kim, K. Han, S.W. Song, J.H. Lee // PLoS ONE. – 2018. – e0202854. – Doi: 10.1371/journal.pone.0202854.
28. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients / Y.-J. Chen, Hsiu Ho, Ching-Hung Tseng [et al]. – Text : electronic // Experimental Dermatology. – 2018. – 27(12). – P. 1336-1343. – DOI:10.1111/exd.13786.
29. Jensen, P. Psoriasis and obesity / P. Jensen, L. Skov // Dermatology. – 2016. – 232. – 633-639. – Doi: 10.1159/000455840.
30. Leptin and the Skin: A New Frontier / B. Poeggeler, C. Schulz, M.A. Pappolla. [et al] // Experimental Dermatology. – 2010. – Vol. 19. – No. 1. – P. 12-18. – Doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00930.x.
31. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis / E.A. Dowlatshahi, E.A. van der Voort, L.R. Arends, T. Nijsten // British Journal of Dermatology. – 2013. – 169. – 266-282. – Doi: 10.1111/bjd.12355.
32. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // Annals of Medicine. – 2011. – №43(8). – 617-49. – Doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
33. Metabolic syndrome in patients with psoriasis / A. Wolska, M. Michalsk-Jakabus, A. Pietrzak [et al] // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2014. – 36 (213). – P. 215-219.
34. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism as Risk Factor for Psoriasis in Saudis / G.B. Huraib, F.A. Harthi, M. Arfin [et al] // Biomark Insights. – 2019. – V. 14. – P. 1-5. – Doi: 10.1177/1177271919830973.
35. Mylonas, A. Psoriasis: Classical vs. paradoxical. Te Yin-Yang of TNF and type I interferon / A. Mylonas, C. Conrad // Front. Immunol. – 2019. – № 9. – P. 2746.
36. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges / R. Pais, A. S. 4th Barritt, Y. Calmus [et al] // Journal of Hepatology. – 2016. – 65(6). – 1245-1257. – Doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.033.
37. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation / A. Johnston, S. Arnadottir, J.E. Gudjonsson [et al] // British Journal of Dermatology. – 2008. – 159(2). – P. 342-50. – Doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08655.x.
38. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT study / I. Snekvik, C. H. Smith, TIL. Nilsen [et al] // Journal of Investigative Dermatology. – 2017. – 137. – 2484-2490. – Doi: 10.1016/j.jid.2017.07.822.
39. Overweight and weight gain predict psoriasis development in a population-based cohort / K. Danielsen, T. Wilsgaard, A.O. Olsen, A.S. Furberg // Acta Dermato-Venerologica. – 2017. – 97(3). – 332-339. – DOI: 10.2340/00015555-2530.
40. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardiometabolic comor-

bidities / P. Gisondi, F. Bellinato, G. Girolomoni, C. Albanesi // *Front. Pharmacol.* – 2020. – P. 11-117. – Doi: 10.3389/fphar.2020.00117.

37. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease / R. Abedini, M. Salehi, V. Lajevardi, S. Beygi // *Clinical and Experimental Dermatology.* – 2015. – № 40. – P. 722-727. – Doi: 10.1111/ced.12672.

38. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. / I. Zindancı, O. Albayrak, M. Kavala [et al] // *Scientific World Journal.* – 2012. – 2012:312463. – Doi: 10.1100/2012/312463.

39. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. / P.J. Mease, D.D. Gladman, K.A. Papp [et al] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2013. – № 69. – P. 729-735.

40. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management / J. Takeshita, S. Grewal, S.M. Langan [et al] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2017. – № 76. – P. 393-403. – Doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.065.

41. Psoriasis and the risk of diabetes: a prospective population-based cohort study / M.T. Wan, D.B. Shin, R.A. Hubbard [et al] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2018. – № 78. – P. 315-322. – Doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.050.

42. Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study / O. Ahlehoff, G.H. Gislason, J. Lindhardt [et al] // *PLoS ONE.* – 2011. – № 6. – P. e18125. – Doi: 10.1371/journal.pone.0018125.

43. Psoriasis is associated with a greater risk for cardiovascular procedure and surgery in patients with hypertension: A nationwide cohort study / H.Y. Chiu, W. L. Chang, M.N. Shiu [et al] // *J Dermatol.* – 2018. – № 45(12). – P. 1381-1388. – Doi: 10.1111/1346-8138.14654.

44. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study / H. Yeung, J. Takeshita, N.N. Mehta [et al]

// *JAMA Dermatology.* – 2013. – № 149(10). – P. 1173-9. – Doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.

45. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: Three different diseases on a unique background / G. Ganzetti, A. Campanati, E. Molinelli, A. Offidani // *World J Cardiol.* – 2016. – № 8(2). – P. 120-31. – Doi: 10.4330/wjc.v8.i2.120.

46. Psoriasis: A mixed autoimmune and auto-inflammatory disease / Y. Liang, M. K. Sarkar, L.C. Tsoi, J. E. Gudjonsson // *Curr. Opin. Immunol.* – 2017. – № 49. – P. 1-8.

47. Psoriatic disease is associated with systemic inflammation, endothelial activation, and altered haemostatic function / M.J.E. Visser, C. Venter, T. J. Roberts [et al] // *Scientific Reports.* – 2021. – № 11. – P. 13043. – Doi: 10.1038/s41598-021-90684-8.

48. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between Cutibacterium and Corynebacterium / C. Quan, X.Y. Chen, X. Li [et al] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2020. – № 82(4). – P. 955-961. – Doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.024.

49. Quality of life and comorbidities in palmoplantar pustulosis—a cross-sectional study on 102 patients / H. Trattner, S. Blüml, I. Steiner [et al] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2017. – № 31. – P. 1681-1685. – Doi: 10.1111/jdv.14187.

50. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: Updated systematic review and adjusted meta-analysis / K. Phan, J. Onggo, O. Charlton, S. D. Smith // *Australasian Journal of Dermatology.* – 2019. – № 60. – P. e352-e355.

51. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies / A. Kyriakou, A. Patsatsi, D. Sotiriadis, D.G. Goulis // *Dermatology.* – 2017. – № 233(5). – P. 378-389. – Doi: 10.1159/000481882.

52. Serum sphingolipid level in psoriatic patients with obesity / D. Kozłowska, E. Harasim-Symbor, H. Myśliwiec [et al] // *Postępy Dermatologii i Alergologii.* – 2019. – № 36. – P. 714-721. – Doi: 10.5114/ada.2019.91422.

53. T cell hierarchy in the pathogenesis of psoriasis and associated cardiovascular comorbidities / F. Casciano, P.D. Pigatto, P. Secchiero [et al] // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 1390. – DOI: 10.3389/fimmu.2018.01390.

54. The human microbiota and obesity: a literature systematic review of in vivo models and technical approaches / L. Carrera-Quintanar, D. Ortuño-Sahagún, N.N. Franco-Arroyo [et al] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2018. – № 19. – P. 3827.

55. The role of the microbiome in gut and joint inflammation in psoriatic arthritis and spondyloarthritis / E. Gilis, C. Mortier, K. Venken [et al] // *Journal of Rheumatology Supplement.* – 2018. – № 94. – P. 36-39.

56. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. / M.A. Lowes, C.B. Russell, D.A. Martin [et al] // *Trends Immunol.* – 2013. – № 34(4). – P. 174-81. – Doi: 10.1016/j.it.2012.11.005.

57. Thyroid dysfunction in patients with psoriasis: higher prevalence of thyroid dysfunction in patients with generalized pustular psoriasis / K. Namiki, M. Kamata, T. Shimizu [et al] // *J. Dermatol.* – 2020. – № 47. – P. 133-139. – Doi: 10.1111/1346-8138.15178.

58. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study / M. Icen, C.S. Crowson, M.T. McEvoy [et al] // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – № 60(3). – P. 394-401. – Doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.062.

59. Wenk, K.S. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease / K.S. Wenk, K.C. Arrington, A. Ehrlich // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2011. – № 25. – P. 383-391. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03841.x.

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова

СУБЪЕКТИВНЫЕ И ЛЕГКИЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.21

УДК 616.89-008

В статье обсуждаются ключевые проблемы субъективных и легких когнитивных нарушений, интерпретация и диагностика которых вызывает наиболее частые вопросы у клиницистов. Так, авторами на основании обзора отечественной и зарубежной литературы обосновывается, как можно отличить субъективные и легкие когнитивные нарушения, обсуждается, где грань с умеренными когнитивными нарушениями. Отдельно приводятся диагностические алгоритмы и лечебная тактика при субъективных и легких когнитивных нарушениях.

Ключевые слова: субъективные когнитивные нарушения, легкие когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, деменция, нейропсихологическое тестирование.

This article discusses the key problems of subjective cognitive decline and subtle cognitive impairment, the interpretation and diagnosis of which raises the most frequent questions among clinicians. So, based on a review of Russian and foreign literature, the authors substantiate how it is possible to distinguish between subjective cognitive decline and subtle cognitive impairment, and discuss where the line with moderate cognitive impairment is. Separately, diagnostic algorithms and treatment tactics for subjective cognitive decline and subtle cognitive impairment are presented.

Keywords: subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, moderate cognitive impairment, dementia, neuropsychological testing.

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, tappakhov@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, tata2504@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1062-1540>.

Введение. Когнитивные нарушения составляют один из актуальных вопросов современной неврологии и психиатрии. Об этом свидетельствует геометрическое увеличение числа научных публикаций как в зарубежных, так и в отечественных изданиях. Так, если в 2000 г. в базе PubMed

была опубликована только 1 301 статья с ключевыми словами “cognitive impairment”, то в 2010 г. их количество достигло 4 536, а в 2021 г. было опубликовано уже 15 665 статей. В отечественной научной электронной библиотеке «eLibrary» в 2000 г. не было ни одной статьи с ключевыми

словами «когнитивные нарушения», в 2010 г. было опубликовано 94 статьи, в 2015 г. – 191 статья, а в 2021 г. их количество возросло до 252 статей.

Повышение интереса к когнитивным нарушениям и рост посвященных этой теме научных публикаций справедливы, поскольку в мире ожидается «пандемия» деменции, в первую очередь, в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Согласно одному из крупных метаанализов, в 2010 г. во всем мире проживало 35,6 млн чел. с деменцией, а каждые 20 лет их количество будет удваиваться, достигая 65,7 млн к 2030 г. и 115,4 млн – к 2050 г. [22]. Для сравнения, по данным Росстата, население Москвы в 2022 г. составило 12,6 млн чел. Таким образом, уже в 2010 г. все пациенты с деменцией «насеяли» бы три Москвы 2022 г. Однако деменция в подавляющем большинстве случаев не развивается в одночасье, ее развитию предшествует длительный период времени, когда имеющиеся когнитивные нарушения еще не нарушают бытовую и профессиональную активность пациента. Когнитивные нарушения такой степени называются «преддементными» (или «додементными») и подразделяются на субъективные, легкие и умеренные [2, 3]. В настоящей статье рассмотрим вопросы диагностики и лечения наиболее диагностически и прогностически сложных преддементных нарушений – субъективных и легких.

Распространенность субъективных и легких когнитивных нарушений. Данные о распространенности преддементных когнитивных нарушений (КН) широко варьируют, что объясняется их широкой этиологической гетерогенностью и различными клиническими подходами к их выявлению [3]. К сожалению, большинство исследований о распространенности преддементных когнитивных нарушений ограничивается “mild cognitive impairment” (дословно «мягкое когнитивное расстройство», что в отечественной литературе больше подходит под определение умеренных когнитивных нарушений – УКН) и включением лиц пожилого возраста. Что касается субъективных и легких КН, то можно сказать, что данных об их распространенности практически нет.

Причины преддементных когнитивных нарушений. У пациентов пожилого и старческого возраста снижение когнитивных способно-

стей будет настораживать в плане развития в первую очередь нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), лобно-височная дегенерация, дисциркуляторная энцефалопатия [1, 4, 7, 14]. Что касается лиц молодого и среднего возраста, то причиной когнитивного снижения могут выступать сахарный диабет, алкоголизм, диффузные заболевания соединительной ткани, нейросифилис, нейроСПИД, гипотиреоз, нормотензивная гидроцефалия, дефицит витамина В12 и др. [8]. Справедливо можно отметить, что поиск причины когнитивных нарушений немного упрощается, если у пациента имеются другие признаки соматического или неврологического заболевания. Однако у подавляющего большинства пациентов с субъективными и легкими КН, особенно у пациентов молодого возраста, кроме как жалоб на снижение памяти и рассеянность внимания, нет никакой очаговой симптоматики и внешних признаков соматических заболеваний. Профессор Э.З. Якупов отмечает, что аффективные расстройства, нарушение сна, гаджет-аддикция, многозадачность, боль, COVID-19 являются теми скрытыми причинами, которые приводят к развитию субъективных когнитивных нарушений [11].

Субъективные когнитивные нарушения (СКН). Хотя данное понятие было известно уже давно [21], официальная дефиниция была сформирована только в 2014 г. в связи с расширением стадий БА [13, 20]. Так, под субъективными КН понимают появление жалоб на снижение когнитивных функций (подчеркивается, что не только памяти) при нормальном выполнении нейропсихологического тестирования (т.е. без объективизации когнитивных нарушений). Авторы заявляют, что СКН могут быть обусловлены не только БА, однако приводят признаки, при которых увеличивается взаимосвязь СКН с последующим развитием БА:

- 1) субъективное снижение памяти, а не другой когнитивной сферы;
- 2) наличие жалоб в течение последних 5 и более лет;
- 3) возраст начала СКН в 60 лет или позже;
- 4) наличие беспокойства, связанного с СКН;
- 5) ощущение худшей успеваемости по сравнению с людьми той же возрастной группы;

6) подтверждение жалоб пациента другим лицом;

7) носительство генотипа $\epsilon 4\epsilon 4$ в гене АРОЕ;

8) наличие биомаркеров БА;

Пункты 6–8 выполняются при их наличии [13].

Субъективные КН являются фактором риска развития умеренного когнитивного нарушения в будущем по крайней мере у 14% пациентов [19].

Легкие когнитивные нарушения. Под легкими КН понимается снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким исходным уровнем, но не выходящее за рамки возрастной нормы или отклоняющееся от нормы незначительно [12]. Под руководством академика Н.Н. Яхно в России проводился сравнительный анализ когнитивных функций при субъективных и легких КН и у лиц группы контроля. Результаты исследования подтвердили, что при субъективных КН нет статистически значимых отличий от данных группы контроля, в то же время между пациентами с легкими и субъективными КН наибольшие различия наблюдались по показателям литеральных (12,08 против 14,78 слов) и категориальных (14,75 против 17,56 слов) ассоциаций, общего балла по Краткой шкале оценки психических функций (28,67 против 29,3 баллов) и Батарее лобной дисфункции (16,42 против 17,38) [9].

Профессор О.С. Левин справедливо подчеркивает, что термин «легкие КН» может обозначать ухудшение выполнения нейропсихологических тестов пациентом в динамике с выходом за пределы индивидуальной нормы, однако в рамках допустимых возрастных значений [6]. Таким образом, чтобы выставить легкие КН, необходимо динамическое наблюдение за пациентом.

Длительная функциональная сохранность когнитивной сферы у части пациентов с преддементными когнитивными нарушениями даже при наличии нейродегенерации по данным нейровизуализации и положительных биомаркеров БА объясняется концепцией когнитивного резерва. Эта концепция предполагает, что такие социально-поведенческие показатели, как высокое образование, интеллектуальное занятие и другие виды деятельности, способствуют созданию более устойчивых нейронных связей, которые защищают когнитивные функции. Иными словами, люди с высоким когнитивным резервом более

устойчивы к деменциям, в частности к БА [5, 15].

Диагностика субъективных и легких когнитивных нарушений. В табл. 1 приведена сравнительная характеристика преддементных КН и отмечены наиболее частые заболевания, которые с ними ассоциированы. В отличие от умеренных КН при субъективных и легких КН показатели выполнения скрининговых нейропсихологических тестов не выходят за рамки возрастной нормы.

Большинство пациентов с легкими и субъективными когнитивными нарушениями предъявляют жалобы на снижение памяти. Однако за этой жалобой может скрываться не только истинно амнестический дефицит, но и брадифрения, депрессия, тревога.

Поэтому мы в своей практике задаем пациентам наводящие вопросы, которые позволяют более конкретизировать жалобы. Например, может ли забыть, что кушал утром; чем занимался днем ранее; сложно ли подобрать слова; может ли забыть название предметов; сложно ли ориентироваться в малознакомом месте и т.д.

Для оценки субъективных и легких КН применяемые в клинической практике скрининговые шкалы, такие как Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), будут недостаточно чувствительными и их результаты будут в пределах воз-

растной нормы [10, 16–18]. В то же время, по нашему мнению, это и является той стертой и очень условной границей между умеренными и до-умеренными когнитивными нарушениями. При умеренных КН даже при использовании скрининговых шкал, в особенности шкалы MoCA, уже будут изменения, выходящие за пределы нормы, но в то же время, в отличие от деменции, не нарушающие повседневную деятельность пациента.

В диагностике легких КН более информативным могут быть более сложные шкалы, такие как тест речевых ассоциаций (фонетические и семантические), тесты на зрительную и слуховую память, тест связи цифр и букв (Trail making test, часть А и часть В) и тест Струпа. В табл. 2 представ-

Таблица 1

Характеристика преддементных когнитивных нарушений

Степень когнитивного снижения	Основные признаки	Ассоциированные заболевания
Субъективные когнитивные нарушения	Наличие жалоб на снижение когнитивных функций (не только памяти) Нормальное выполнение нейропсихологических тестов	У пожилых пациентов, особенно при наличии жалоб именно на снижение памяти, следует иметь настороженность в плане развития болезни Альцгеймера
Легкие когнитивные нарушения	Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким исходным уровнем Не выходит за рамки возрастной нормы или отклоняется от нормы незначительно Отклонения при выполнении сложных нейропсихологических тестов	При отсутствии явных соматических и неврологических причин следует думать о наличии у пациента тревоги, депрессии, нарушений сна, многозадачности, гаджет-аддикции и перенесенной COVID-19
Умеренные когнитивные нарушения	Снижение когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной и со средне-статистической нормой Выходит за рамки возрастной нормы Выявляется при выполнении нейропсихологических тестов Самостоятельность пациента не страдает, допускаются легкие проблемы при выполнении сложных задач	При амнестическом типе, а также при выявлении биомаркеров на бета-амилоид и нейрональное повреждение очень высокий риск развития болезни Альцгеймера. Неамнестический тип может встречаться в рамках цереброваскулярных заболеваний, болезни Паркинсона, посттравматической энцефалопатии и т.д.

Таблица 2

Нейропсихологические тесты

Тест	Инструкция	Норма
Фонетическая речевая активность	Назвать в течение 1 мин слова, начинающиеся на определенную букву (например, «Л»)	> 10 слов
Семантическая речевая активность	Назвать в течение 1 мин слова, принадлежащие к одной категории (например, животные)	> 17 слов
Тест на зрительную память	Пациенту предлагается запомнить 12 картинок, после интерферирующего задания просят их вспомнить (отсроченное воспроизведение), затем узнать из предъявленных 48 картинок (отсроченное узнавание)	Отсроченное воспроизведение + отсроченное узнавание = 12 картинок, отсутствие ложных узнаваний
Тест на слуховую память	Пациенту предлагается запомнить 12 слов, после интерферирующего задания просят их вспомнить (отсроченное воспроизведение), затем узнать по принадлежности к категории (отсроченное узнавание)	Отсроченное воспроизведение + отсроченное узнавание = 12 слов
Тест связи цифр (TMT, part A)	Соедините по порядку возрастания представленные цифры, начиная от 1 и заканчивая 25	Выполнение без исправлений или с немедленными исправлениями
Тест связи цифр и букв (TMT, part B)	Соедините по порядку возрастания и чередуя представленные цифры и буквы (1-А-2-Б и т.д.)	Выполнение без исправлений или с немедленными исправлениями

лены нормативные значения пересчитанных шкал.

Как было отмечено выше, причиной когнитивных нарушений, в особенности субъективных и легких, могут быть тревожно-депрессивные расстройства, поэтому необходимо у пациентов уточнить эмоциональный фон, провести скрининговую оценку тревоги и депрессии (например, шкала оценки тревоги и депрессии – HADS, шкала депрессии Бека, опросник ГТР-7).

В ряде случаев требуется исследование крови на гормоны щитовидной железы, витамина В12, фолиевой кислоты, витамина D, железа. В настоящее время нет единых рекомендаций, в каких случаях назначать тот или иной анализ крови, однако не вызывает сомнений, что дефицит гормонов, витаминов и веществ может сопровождаться развитием когнитивных жалоб. Прием некоторых классов лекарственных средств также может привести к снижению познавательных функций, например антидепрессантов с холинолитическим эффектом (амитриптилин).

Из инструментальных методов исследований наиболее информативным в рутинной практике является МРТ головного мозга. Здесь важно оценить главным образом атрофию гиппокампов, что наряду с амнестическим типом когнитивных расстройств может насторожить в плане развития БА. Наличие гиперинтенсивности белого вещества, кривлюры, очаги инфаркта мозга, напротив, свидетельствуют о цереброваскулярном заболевании.

Лечение субъективных и легких когнитивных нарушений. При выявлении причины когнитивных нарушений (например, депрессия, тревога, дефицит железа) лечение должно быть направлено на их коррекцию. Доказательная база фармакотерапии преддементных, в особенности до умеренных когнитивных нарушений, значительно слабее, исследования в основном проведены при синдроме умеренных КН. Акцент при лечении до умеренных когнитивных нарушений делается на модификацию факторов риска, а также на поддержание когнитивного резерва.

Заключение. Преддементные когнитивные нарушения представляют собой гетерогенный синдром с множеством как доброкачественных, так и серьезных причин. Это и является главным ограничивающим фактором, препятствующим проведению круп-

ных исследований и получению достоверных результатов. Ключевым звеном в диагностике когнитивных нарушений остается проведение нейропсихологического теста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения / Н.В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №1. – С. 74-79.

Vakhnina N.V. Vascular cognitive impairments / N.V. Vakhnina // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2014. – Vol. 1. – P. 74-79. DOI:10.14412/2074-2711-2014-1-74-79

2. Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения: субъективные, легкие и умеренные / В.В. Захаров, А.Р. Кабаева // Нервные болезни. – 2017. – №4. – С. 3-9.

Zakharov V.V. Non-demented cognitive impairment: subjective, subtle and mild / V.V. Zakharov, Kabaeva A.R. // Nervous diseases. – 2017. – Vol. 4. – P. 3-9.

3. Захаров В.В. Профилактика деменции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями / В.В. Захаров, М.С. Новикова, А.Р. Кабаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, №8. – С. 167-174.

Zakharov V.V. Prevention of dementia in patients with mild cognitive impairment / V.V. Zakharov, M.S. Novikova, A.R. Kabaeva // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – Т. 120, Vol. 8. – P. 167-174. DOI:10.17116/jnevro2020120081167

3. Клинические рекомендации “Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста” / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, А.А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, №10. – С. 141-141.

Clinical guidelines “Cognitive disorders in elderly and senile patients” / A.N. Bogolepova, E.E. Vasenina, A.A. Gomzyakova [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2021. – Т. 121, Vol. 10. – 141 p.. DOI:10.17116/jnevro20211211036

5. Коберская Н.Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н.Н. Коберская, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – №11(1). – С. 96-102.

Koberskaya N.N. Modern concept of cognitive reserve / N.N. Koberskaya, G.R. Tabeeva // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2019. – Vol. 11(1). – P. 96-102. DOI:10.14412/2074-2711-2019-1-96-102

6. Левин О.С. Преддементные нейрокогнитивные нарушения у пожилых / О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, №9. – С. 10-17.

Levin O.S. Pre-dementia neurocognitive disorders in the elderly / O.S. Levin // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2019. – Т. 119, Vol. 9. – P. 10-17. DOI:10.17116/jnevro201911909210

7. Лобзин В.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида / В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, А.Ю. Емелин // Обзорные психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – №2. – С. 22-28. doi:10.31363/2313-7053-2018-2-22-28

Lobzin V.Yu. A new look at the pathogenesis

of Alzheimer's disease: modern ideas about amyloid clearance / V.Yu. Lobzin, K.A. Kolmakova, A.Yu. Emelin // Review of Psychiatry and Medical Psychology. – 2018. – No. 2. – P. 22-28. doi:10.31363/2313-7053-2018-2-22-28

8. Преддементные состояния и деменция у лиц молодого возраста / А.А. Смирнов, А.В. Густов, С.В. Копишинская [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №2. – С. 41-43.

Pre-dementia conditions and dementia in young people / A.A. Smirnov, A.V. Gustov, S.V. Kopishinskaya [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2014. – Vol. 2. – P. 41-43. DOI:10.14412/2074-2711-2014-2-41-43

9. Предумеренные (субъективные и легкие) когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, Н.Н. Коберская [и др.] // Неврологический журнал. – 2017. – №4. – С. 198-204.

Pre-mild (subjective and subtle) cognitive impairments / N.N. Yakhno, V.V. Zakharov, N.N. Koberskaya [et al.] // Neurological journal. – 2017. – Vol. 4. – P. 198 - 204. DOI:10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204

10. Старчина Ю.А. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему / Ю.А. Старчина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9(2). – С. 71-76.

Starchina Yu.A. Non-demented cognitive impairment: a modern view of the problem / Yu.A. Starchina // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 71-76. DOI:10.14412/2074-2711-2017-2-71-76

11. Якупов Э.З. Субъективные когнитивные нарушения – вопросов больше, чем ответов / Э.З. Якупов, Р.А. Жамиева // Неврологический вестник. – 2021. – Т. LIII, №2. – С. 71-80.

Yakupov E.Z. Subtle cognitive impairment – more questions than answers / E.Z. Yakupov, R.A. Zhamieva // Neurological Bulletin. – 2021. – T. LIII, Vol. 2. – P. 71-80. DOI:10.17186/nb71485

12. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006. – №11, Приложение №1. – С. 4-12.

Yakhno N.N. Cognitive disorders in the neurological clinic / N.N. Yakhno // Neurological journal. – 2006. – Vol. 11, Appendix No. 1. – P. 4 - 12.

13. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease / F. Jessen, R. Amariglio, M. Van Boxtel [et al.] // Alzheimer's Dement. – 2014. – Vol. 10(6). – P. 844 - 852. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001

14. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis / D. Eratne, S.M. Loi, S. Farrand [et al.] // Australas Psychiatry. – 2018. – Vol. 26(4). – P. 347-357. doi:10.1177/1039856218762308

15. Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis / M.E. Nelson, D.J. Jester, A.J. Petkus [et al.] // Neuropsychol Rev. – 2021. – Vol. 31(2). – P. 233-250. doi:10.1007/s11065-021-09478-4

16. Comparison of the short test of mental status and the Mini-mental state examination in mild cognitive impairment / D.F. Tang-Wai, D.S. Knopman, Y.E. Geda [et al.] // Arch Neurol. – 2003. – Vol. 60(12). – P. 1777. doi:10.1001/archneur.60.12.1777

17. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people

aged over 60? Meta-analysis / N. Ciesielska, R. Sokolowski, E. Mazur [et al.] // *Psychiatr Pol.* – 2016. – Vol. 50(5). – P. 1039-1052. doi:10.12740/pp/45368

18. Lancu I. The minimal state examination--an up-to-date review / I. Lancu, A. Olmer // *Harefuah.* – 2006. – Vol. 145(9). – P. 687-690.

19. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging /

A.C. van Harten, M.M. Mielke, D.M. Swenson-Dravis [et al.] // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91(4). – P. e300-e312. doi:10.1212/WNL.0000000000005863

20. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease / L. Yan, S. Pei, J. Wen [et al.] // *Neurol Sci.* – 2019. – Vol. 40(1). – P. 41-49.

21. The Global Deterioration Scale for as-

essment of primary degenerative dementia / B. Reisberg, S.H. Ferris, M.J. De Leon [et al.] // *Am J Psychiatry.* – 1982. – Vol. 139(9). – P. 1136-1139. doi:10.1176/ajp.139.9.1136

22. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis / M. Prince, R. Bryce, E. Albanese [et al.] // *Alzheimer's Dement.* – 2013. – Vol. 9(1). – P. 63-75. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.

А.В. Ефремова

РОЛЬ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.22

УДК 611.018.26:616-056.52

В данном обзоре представлены основные и современные этапы исследования бурой жировой ткани в организме человека и животных, а также потенциальная роль данной ткани в их энергетическом обмене.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, ожирение, термогенез, UCP-1, энергетический обмен.

This review presents the main and latest stages of the study of brown adipose tissue in humans and animals, as well as the potential role of this tissue in their energy metabolism.

Keywords: brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, UCP-1, energy metabolism.

Введение. Первое описание бурой жировой ткани (БЖТ) относится к 1551 г., когда немецкий ученый Гесснер в своем атласе по анатомии описал эту ткань как "nes pinguitudo nes caro", что означает "ни жир, ни плоть" [1]. Однако в качестве органа, продуцирующего тепло для терморегуляции млекопитающих, она была признана лишь менее полувека назад [2]. Со второй половины XX в. считалось, что БЖТ присутствует только у новорожденных и с течением одного года данная ткань редуцируется [2,3]. Однако немногочисленные исследования предполагали наличие БЖТ и в организме взрослых людей [1,4-9]. Только с использованием в широкой практике позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (¹⁸ФДГ-ПЭТ), оценивающей области повышенной метаболической активности, которая стала чаще использоваться при наблюдении за некоторыми видами рака, БЖТ была обнаружена по крайней мере в одной подгруппе взрослой человеческой популяции [2,10-14]. Это удивительное открытие вызвало большой интерес у исследователей в данной области и поддержало гипотезу о том, что наличие или

отсутствие бурой жировой ткани может быть причиной таких распространенных неинфекционных заболеваний, как ожирение и диабет II типа, а также может быть использовано как потенциальная терапевтическая стратегия, поскольку несократительный термогенез способствует расходованию избытка энергии в организме человека.

Функция и строение бурой жировой ткани. Основная функция бурой жировой ткани заключается в терморегуляции посредством несократительного термогенеза [1]. Данный термогенез происходит благодаря уникальному и специфическому ферменту под названием UCP-1 (разобщающий белок-1), который отключает производство энергии АТФ в митохондриях, вырабатывая вместо этого тепло [1,15]. UCP-1 - это уникальный белок, который способствует утечке протонов через внутреннюю мембрану митохондрий, уменьшая трансмембранный электрохимический градиент протонов, и таким образом обеспечивает несократительный термогенез путем выработки тепла [1,15]. UCP-1 является маркером термогенных адипоцитов (не только классических бурых, но и недавно открытых бежевых адипоцитов), и считается, что это единственный белок, физиологически способный вызывать несократительный термогенез, поскольку мыши с нокаутом UCP-1 могут вырабатывать тепло только при ознобе [2,16].

БЖТ активируется симпатическими норадренергическими рецепторами, в основном через бета-3-адренорецепторы [2]. Холод является основным физиологическим стимулятором для этой норадренергической активации, поскольку млекопитающим необходимо поддерживать термонейтральность, но уже давно предполагается, что она также может активироваться пищей [2,16,17].

При микроскопическом исследовании БЖТ видны клетки с множеством жировых капель и многочисленными митохондриями, положительно экспрессирующими UCP-1 [2,18,19]. Классические белые адипоциты имеют одну большую жировую вакуоль и меньшее количество митохондрий, что указывает на их функцию хранения энергии [19].

Недавние исследования показали, что при относительно небольшой массе БЖТ в организме млекопитающих ее активация может в 4 раза увеличить энергозатраты животного, поскольку происходит увеличение перфузии тканей [15,19-21]. Для выработки тепла используется не только жир, хранящийся в липидных каплях, но и свободные жирные кислоты и глюкоза из системной циркуляции, что экспоненциально увеличивает термогенный потенциал [15]. Это имеет особое значение для зимоспящих животных, поскольку существует острая необходимость в

ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна – к.б.н., с.н.с. Арктического мед. центра Якутского науч. центра комплексных медицинских проблем, a.efremova01@mail.ru.

повышении температуры тела после микропробуждений, которые происходят во время сна [2,19,20]. Во время гибернации метаболизм протекает в условиях гипотермии и организм животного должен как можно быстрее достичь терморегуляции во время микропробуждения или после окончания периода гибернации [2, 19]. Только термогенная ткань с высокой емкостью способна обеспечить адекватную краткосрочную терморегуляцию [22].

Помимо зимоспящих животных, хорошо известна важная роль бурой жировой ткани для мелких млекопитающих (грызунов), у которых площадь поверхности тела больше пропорциональна внутреннему объему [2,22,23]. Эта большая площадь увеличивает потери тепла в окружающую среду и требует больше энергии, используемой БЖТ для поддержания терморегуляции. Так, например, младенцы обладают высоким соотношением площадь/объем, и уже давно доказано, что БЖТ присутствует в организме людей в раннем возрасте [2,21]. Однако с постепенным уменьшением площади поверхности по отношению к внутреннему объему снижаются энергетические затраты на терморегуляцию, и поэтому считалось, что БЖТ подвергается постепенной инволюции до полного исчезновения в раннем детстве [21]. Однако изобретение, а затем и внедрение в практику ^{18}F ДГ-ПЭТ изменили эту точку зрения, поскольку была выдвинута гипотеза, что по крайней мере у небольшой части людей БЖТ сохраняется и во взрослой жизни, так как обнаружение у части обследуемых участков метаболической активности повышает вероятность существова-

ния незамеченного термогенного жира [15,21].

Новые этапы в исследовании бурой жировой ткани у взрослых людей. ^{18}F ДГ-ПЭТ - это функциональное исследование, которое характеризуется способностью обнаруживать метаболически активные участки, поглощающие 18-фтордезоксиглюкозу (^{18}F ДГ) - радиоизотоп глюкозы [19,24,25]. Он начал использоваться в 1990-х гг., в основном в диагностике онкологии, для обнаружения опухолей и метастазов, которые обычно имеют высокую скорость метаболизма и, следовательно, высокое поглощение глюкозы. При ^{18}F ДГ-ПЭТ сканировании такие органы, как сердце и мозг, также постоянно обнаруживаются, так как известно, что эти органы имеют выраженное потребление глюкозы даже во время голодания [24,25].

При ПЭТ-исследованиях были выявлены двусторонние симметричные области поглощения ^{18}F ДГ в надключичной, шейной и парастернальной областях, которые не могли быть интерпретированы как опухоли из-за описанных характеристик [7,24,26]. Высокоактивные области анатомически находились в зонах ослабления жира на компьютерной томографии, что свидетельствует о наличии метаболически активного жира. Высокая доля изображений с такими характеристиками на ^{18}F ДГ-ПЭТ у лиц с диагнозом феохромоцитомы, у которых катехоламин-продуцирующие опухоли известны как интенсивная норадренергическая активация, вызвала подозрение, что эти области на самом деле были нераспознанной бурой жировой тканью, которая пролиферировала под воздействием хронич-

ческих норадренергических стимулов [7,27,28].

Интерес со стороны эндокринологов и специалистов по метаболизму возрос в 2007 г. после публикации статьи, в которой были представлены убедительные доказательства того, что, с функциональной точки зрения, эти области, обнаруженные при ^{18}F ДГ-ПЭТ сканировании, являются бурой жировой тканью [15]. Однако всего два года спустя, после публикации трех статей, научное сообщество признало, что по крайней мере часть взрослых людей обладает бурой жировой тканью [12-14]. Краткие результаты исследований представлены в табл. 1.

Суress и его коллеги проанализировали 3640 ^{18}F ДГ-ПЭТ, проведенных для выявления новообразований, и обнаружили участки поглощения, свидетельствующие о наличии БЖТ у 7,5% женщин и 3,1% мужчин [12]. Такие показатели, как возраст, индекс массы тела (у пожилых людей), наружная температура и уровень глюкозы натощак, были обратно пропорциональны положительным результатам ПЭТ, а применение бета-блокаторов было связано с более низкой вероятностью обнаружения участков поглощения. Однако после многофакторного анализа концентрация глюкозы и ИМТ потеряли свою статистическую значимость, но ИМТ продолжал иметь значительную отрицательную связь с поглощением у пожилых людей.

Научная группа под руководством Van Marken Lichtenbelt провела ^{18}F ДГ-ПЭТ у 24 чел. после экспозиции при низких температурах (16 °C в течение 2 ч), в легкой одежде и без озноба тела [13]. По данным исследования, было

Таблица 1

Краткое изложение результатов трех статей журнала *New England Journal of Medicine* за 2009 г., которые подтвердили научному сообществу наличие бурой жировой ткани у взрослых людей

Van Marken Lichtenbelt and cols. [13]	Virtanen and cols. [14]	Cypess and cols. [12]
Активная БЖТ выявлена при ФДГ-ПЭТ у 96% людей после острого воздействия холода	Индукционное холодом поглощение ПЭТ-ФДГ было в 15 раз выше в парацервикальной и надключичной жировых тканях у 5 испытуемых	Положительные результаты сканирования были отмечены у 7,5% женщин и 3,1% мужчин
Значительно более низкая активность у лиц с избыточным весом и ожирением (единственный субъект с отрицательным результатом ПЭТ страдал ожирением)	Математический анализ предполагает снижение массы тела на 4,1 кг в течение 1 года при активной бурой жировой ткани у исследованных	Вероятность обнаружения обратно пропорциональна температуре наружного воздуха, годам, ИМТ у пожилых людей
Более высокая активность имеет статистически значимую прямую положительную корреляцию со скоростью метаболизма в состоянии покоя и отрицательную корреляцию с ИМТ и жировой массой тела исследованных	Были собраны образцы биопсии трех субъектов, которые продемонстрировали уровни РНК-мессенджера и белка UCP-1, а также других маркеров бурого жира (таких как PGC1a, DIO2, PRDM16 и ADRB3), а морфологическая оценка показала обилие мультилокальных адипоцитов	Вероятность обнаружения обратно пропорциональна гликемии натощак при однофакторном анализе, но не значима при многомерном анализе

выявлено 96% положительных результатов, а также получена обратная пропорциональная зависимость между уровнем поглощения (килобеккерели) и ИМТ (условным количеством жира в организме). Только у одного обследуемого, страдавшего ожирением, после воздействия холода наблюдалось отрицательное поглощение. Также образцы жировой ткани, полученные из областей с положительным поглощением ^{18}F ДГ, имели высокую иммунореактивность на белок UCP-1, что свидетельствовало о наличии метаболически активной БЖТ.

В последней работе, опубликованной в вышеупомянутом издании, Virtanen и соавт. проанализировали биопсию тканей из ПЭТ-позитивных областей, визуализированных у трех молодых людей, и обнаружили положительную экспрессию UCP-1, подтвердив наличие бурой жировой ткани [14]. Учитывая, что только 10% энергии, используемой БЖТ, приходится на глюкозу и 90% - на жирные кислоты, финская группа рассчитала путем математического анализа на основе поглощения ФДГ у этих людей увеличение энергозатрат на 7%, что соответствует потере веса в 4,1 кг в год.

Ни одно из исследований не было направлено на оценку причинно-следственных связей между ИМТ и наличием или отсутствием БЖТ, что приводит к бесчисленным гипотезам. Одна из гипотез заключается в том, что, поскольку люди с ожирением имеют большую жировую защиту, они могут чувствовать меньше холода, что, в свою очередь, означает, что им требуется меньше активации БЖТ. Другая версия, требующая дальнейшего изучения, заключается в том, что отсутствие бурой жировой ткани может быть, по крайней мере частично, связано с увеличением веса и снижением уровня глюкозы в крови у определенной подгруппы людей.

Роль бурой жировой ткани в метаболизме человека. После появления первых ^{18}F ДГ-ПЭТ изображений была выдвинута гипотеза, что БЖТ является остаточным органом, подобно другим органам, которые часто не инволюционируют во время развития эмбриона. Данные исследований Van Marken Lichtenbelt продемонстрировали почти 100% поглощения при стимуляции холодом и сделали эту гипотезу менее вероятной [13].

Общая масса бурой жировой ткани у человека не превышает 60-100 г, что составляет лишь незначительную часть массы белой жировой ткани,

даже у людей с низкой массой тела [21]. Однако, как уже отмечалось, перфузия БЖТ значительно увеличивается при норадренергической стимуляции, что приводит к высокому периферическому поглощению глюкозы и жирных кислот, что делает БЖТ энергоемкой тканью, а также важным регулятором гомеостаза глюкозы [2,20,21,29,30]. Данная ткань обладает инсулинозависимой способностью поглощать глюкозу и способствует клиренсу свободных жирных кислот, что тесно связано с инсулинорезистентностью [24].

Некоторые исследования пытались оценить увеличение энергозатрат после активации БЖТ и были получены данные о колебаниях от 5 до 77% по сравнению с базальным уровнем [21]. Как было описано ранее, Virtanen и соавт. предположили увеличение базального метаболизма на 7% [14]. Orava и соавт. обнаружили аналогичное увеличение на 8% после воздействия холода, но когда анализ проводился только у ^{18}F ДГ-ПЭТ-позитивных людей, увеличение возросло до 22% [29]. Quellett и коллеги решили измерить энергозатраты методом непрямой калориметрии до и после воздействия холода в рубашке, намоченной водой при температуре 18°C [31]. Процентное увеличение в этом исследовании достигло 77% после воздействия холода. Научная группа под руководством Yoneshiro разделила положительный и отрицательный результат ПЭТ-ФДГ в отношении активации БЖТ и обнаружила стимулированное 25% повышение энергозатрат в положительной группе, что соответствует 358 ккал [31]. Однако гипотеза об адипостатах утверждает, что повышение энергозатрат должно обязательно привести к параллельному повышению потребления энергии, чтобы избежать колебаний веса [33,34]. Чтобы лучше понять, что происходит с энергетическим балансом в ситуации увеличения энергозатрат вследствие термогенеза, необходимо оценить исследования на животных, так как исследований в этой области в организме людей не так много.

Cannon и Nedergaard выявили увеличение объема потребления кислорода и энергии у животных, подвергшихся воздействию более низких температур, при этом увеличение питания было пропорционально потреблению кислорода, но животные, живущие на холоде, не набрали вес [32]. Однако несколько авторов, основываясь на различных результатах в разных экспериментах, по-прежнему считают,

что любое увеличение энергозатрат будет легко компенсировано увеличением потребления пищи и что изолированная активация БЖТ не приведет к потере веса [16,23,35,36]. Ravussin и соавт. выдвинули оригинальное предположение, что активация БЖТ в сочетании с анорексигенным препаратом может вызвать синергию потери веса за счет диссоциации повышенных энергозатрат с потреблением пищи, однако результаты его исследований, сочетавших острое прерывистое воздействие холода с приемом AM251, антагонистом эндоканнабиноидных рецепторов, не показали ни синергии, ни потери веса в группе, подвергавшейся воздействию холода и не получавшей это вещество [36].

Yoneshiro и соавт., которые проанализировали различия между БЖТ-положительными и БЖТ-отрицательными людьми на основе их поглощения ^{18}F ДГ-ПЭТ, сообщили, что БЖТ-положительные люди не набирали вес с возрастом [37]. У БЖТ-отрицательных испытуемых был высокий индекс массы тела, высокий процент жира в теле и масса абдоминального жира, что подтверждает предположение о том, что активация БЖТ способствует контролю веса и предотвращает развитие ожирения.

Gadea и коллеги описали случай редкой опухоли БЖТ, называемой гиберномой, у 68-летней женщины, которая в течение данного заболевания потеряла вес на 10 кг за 6 месяцев [37]. В течение года после операции женщина набрала 15 кг, но после резекции не было отмечено снижения энергозатрат и наблюдалось увеличение потребления пищи. Описание этого случая позволяет предположить, хотя, очевидно, со всеми ограничениями оценки единичного случая, что БЖТ способна вызывать потерю веса, по крайней мере, когда она присутствует в большом количестве и стимулируется. Еще одна ситуация, которая заслуживает упоминания, - это гипертиреоз. Так, Lahesmaa и соавт. выявили, что гипертиреоз, который часто приводит к значительной потере веса, связан с трехкратным увеличением поглощения глюкозы БЖТ, повышенными энергозатратами и высоким потреблением липидов в качестве энергетического субстрата [38]. Взаимосвязь между БЖТ и тиреоидными гормонами известна уже несколько десятилетий и описана многими авторами [2,39].

Индукцированный диетой термогенез и метаболическая неэффектив-

ность. Компонентами суточных энергозатрат являются базальная скорость метаболизма, энергетические затраты на физическую активность и термический эффект пищи [40]. Пищевой термогенез классически рассматривается как энергетические затраты на переваривание и хранение калорий. Однако несколько десятилетий назад была выдвинута гипотеза о другой концепции термогенеза, вызванного диетой и связанного с расходом энергии, которая тесно связана с БЖТ, хотя она была недостаточно признана, и лишь немногие исследователи пытались идти по этому пути до недавнего времени [16,17].

В 1979 г. Rothwell и Stock продемонстрировали в фундаментальном исследовании, опубликованном в журнале «Nature», что у крыс, которых хронически кормили "кафетерийной диетой", состоящей из рациона с высокой энергетической ценностью, богатого жирами и углеводами и бедного белками, наблюдалось непропорциональное увеличение энергозатрат, которое нельзя было объяснить только энергетической ценностью пищи [17]. Крысы набирали меньше веса, чем прогнозировалось, и было высказано предположение, что они тратили часть поступившей энергии в виде тепла. В соответствии с этими выводами в постпрандиальный период у крыс наблюдалась более высокая ректальная и межлопаточная температура. Анализ тканей данных крыс подтвердил увеличение массы бурой жировой ткани на 260% по сравнению с контрольными крысами, которых кормили стандартным рационом, что позволяет предположить, что расходуемая энергия поступала от пополнения и активации бурой жировой ткани.

Несмотря на влияние исследования, термогенез, индуцированный диетой, был почти забыт, по крайней мере, физиологами человека. Однако в 1999 г. Stock собрал серию исследований по перееданию, целью которых было оценить межиндивидуальные реакции на увеличение веса на основе возможных различий между процентами жировой массы и свободной от жира массы [39]. Используя закон термодинамики, Stock рассчитал, что для увеличения массы тела на один килограмм требуется от 30 до 45 кДж/кг. Однако у некоторых людей для набора одного килограмма потребовались значения до 100 кДж/кг. Единственная возможность, по мнению автора, заключается в том, что такой большой разброс обусловлен неэффективно-

стью метаболизма и термогенеза. Недавно Wijers и коллеги обнаружили линейную корреляцию между энергетическими затратами на набор веса в 1 кг и энергозатратами, вызванными холодом, предполагая, что в термогенезе, вызванном холодом, участвует тот же механизм, который приводит к метаболической неэффективности, возможно вызванному влиянием активности БЖТ [40].

Недавнее исследование, в котором оценивалась постпрандиальная ¹⁸ФДГ-ПЭТ, со всеми вытекающими отсюда оговорками в отношении интерпретации из-за постпрандиального поглощения глюкозы мышцами, показало, что по сравнению с термонейтральностью, после гиперкалорийной и гиперпротеиновой диеты наблюдается поглощение глюкозы БЖТ, аналогичное тому, которое происходит после активации холодом [41]. Тем не менее, другое аналогичное исследование поставило под сомнение значение термогенеза, вызванного диетой, продемонстрировав, что у хронически перекармливаемых людей (200% перекармливания) не увеличилось поглощение глюкозы БЖТ при сравнении результатов ¹⁸ФДГ-ПЭТ сканирования до и после периода перекармливания [42]. Сканирование на ¹⁸ФДГ-ПЭТ у пациентов с перееданием проводилось через 4 ч после приема пищи с использованием низкоуглеводной диеты. Сроки и состав питания могли исказить результаты.

Также было отмечено, что у лиц с конституционной худобой (КХ), даже при термонейтральных условиях, поглощение глюкозы в БЖТ было в 16,7 раза больше по сравнению с лицами с нормальным весом [43]. Напротив, у женщин с нервной анорексией, имеющих вес, сходный с весом людей с КХ, поглощение глюкозы БЖТ было практически нулевым, что позволяет предположить, что роль БЖТ метаболически неэффективна в этой редкой, но интересной подгруппе людей.

Хотя трудно представить себе эволюционное преимущество метаболической неэффективности, поскольку принято считать, что ожирение является результатом экономного фенотипа, приспособленного к накоплению энергии в условиях дефицита пищи, возможным объяснением может быть то, что БЖТ активна при низкобелковой диете, а термогенез важен для того, чтобы животное постоянно искало источники белка [2,16]. В действительности, на людях было продемонстрировано, что низкобелковые диеты

ассоциируются с большей метаболической неэффективностью, а высокобелковые диеты приводят к высокому термогенезу, причем последнее объясняется в основном высокой скоростью переваривания, метаболизма и хранения этого макронутриента [44].

Несмотря на то, что эта концепция является весьма спорной и опровергается некоторыми исследователями, идея о том, что бурая жировая ткань способствует расходованию избытка калорий в виде тепла и затрудняет набор веса у некоторых людей, заслуживает дальнейшего изучения и может привести к разработке препаратов, активирующих эти механизмы.

Распространенность бурой жировой ткани. Концепции рекрутации и активации. Как отмечалось ранее, в 2009 г. Surpess и коллеги обнаружили, что 7,5% женщин и 3,1% мужчин были БЖТ-позитивными при температуре окружающей среды [12]. Аналогичные результаты были получены в предыдущих исследованиях, проведенных в сходных условиях, с небольшими вариациями [23]. Van Marken Lichtenbelt и соавт. выявили 96% БЖТ-положительных лиц (только один мужчина с ожирением был БЖТ-отрицательным) после острого холодового воздействия [13], однако в японской популяции это число снизилось до 40% [31]. В Бразилии нет опубликованных исследований на эту тему, но неопубликованные данные свидетельствуют о еще более низком уровне. В табл. 2 показаны различия в поглощении БЖТ в разных популяциях при температуре окружающей среды и после воздействия холода [12-14,21,24,31]. В чем может быть причина таких различий при схожих экспериментах?

Чтобы лучше понять эту разницу, мы должны вернуться к физиологии и исследованиям на мышцах. Если животное живет в условиях полной термонейтральности и подвергается резкому воздействию холода, его первой реакцией является озноб для защиты внутренней температуры тела [2]. В этот момент у животного нет бурой жировой ткани, готовой активизироваться и поддерживать основную температуру тела. По мере длительности воздействия холода животное начинает набирать массу БЖТ и активировать ее, уменьшая дрожь. Когда рекрутация данной ткани достигает максимума, животное перестает дрожать и вся выработка тепла происходит за счет активации БЖТ, следовательно, митохондриального расщепления

Таблица 2

Распространенность положительного поглощения ПЭТ-ФДГ в различных группах населения из разных стран

Температура окружающей среды	Острое воздействие холода
США (Cohade и др.) – 13,7% (зимой), 4,% (в остальное время года)	Нидерланды (von Marken Lichtenbelt и др.) – 97%
США (Yeung и др.) – 3,7% (neck fat)	Финляндия (Virtanen и др.) – 100%
США (Cypress и др.) – 7,5% (женщины), 3,1% (мужчины)	Япония (Saito и др.) – 53%
Англия (Au-Yong и др.) – 7,2% (зимой), 2,5% (летом)	Япония (Yoneshiro и др.) – 46%
Канада (Ouellet и др.) – 6,8%	
Австралия (Lee и др.) – 8,5%	
Германия (Stefan и др.) – 3,05%	

УСР-1. После возвращения к термонейтральности у животного сохраняется рекрутированная БЖТ, неактивная, но готовая к активации в случае нового воздействия холода. Это демонстрируется путем введения норадреналина до и после рекрутирования. Увеличение энергозатрат после рекрутирования является значительным, что доказывает, что БЖТ была рекрутирована и готова к активности, в отличие от того, что происходит раньше, когда БЖТ не рекрутирована для быстрой активации после острого стимулирования норадреналином.

Это фундаментальная концепция, поскольку она помогает объяснить, почему существует такой популяционный разброс в поглощении ^{18}F -ПЭТ - ежедневное хроническое воздействие холода, вероятно, рекрутирует БЖТ, которая может стать более активной после острого снижения температуры окружающей среды. Эта гипотеза была подтверждена исследованиями двух научных групп, которые обнаружили значительную активацию БЖТ после хронического и ежедневного воздействия холода, а также повышение энергозатрат во время острого воздействия холода после хронической стимуляции по сравнению с острым воздействием холода в начале эксперимента [45,46].

На основании этой гипотезы более высокий процент БЖТ-положительных лиц был выявлен в зимний сезон. Другая интересная теория, которая помогает объяснить эту разницу, заключается в том, что фотопериодизм также может препятствовать набору БЖТ. При сокращении светового дня, в преддверии зимы, БЖТ может медленно рекрутироваться, чтобы иметь достаточный уровень, готовый к началу холодов, и предотвратить зависимость термонейтральности организма от дрожи. Мелатонин играет значительную роль в данном процессе. Так, в

исследовании на животных во время сна было показано более высокое содержание массы БЖТ у животных, которые получали мелатонин [47], а в недавнем исследовании наблюдалась высокая температура тела у мышей, получавших добавку мелатонина в количестве 10 мг/кг, которая была выявлена с помощью инфракрасной термографии [48].

Новые методы визуализации для обнаружения бурой жировой ткани. В изучении БЖТ возможны трудности, отчасти связанные с методами обнаружения. Так, ^{18}F -ПЭТ был основополагающим для идентификации БЖТ у взрослых людей, но это дорогостоящий метод, в котором используется ионизирующее излучение и метод зависит от активации данной ткани для обнаружения [16]. Поскольку только 10% поглощения БЖТ происходит за счет глюкозы, чувствительность метода, использующего в основном поглощение глюкозы, может быть низкой [15].

Поэтому предлагаются новые методы визуализации для замены ^{18}F -ПЭТ в научных исследованиях и клинической практике [47]. Валидационные исследования магнитного резонанса уже проводились на животных, при этом были получены многообещающие результаты и хорошие возможности для обнаружения депо бурых адипоцитов в белой жировой ткани [48]. Экспериментальные исследования также проводились на людях и показали хорошую чувствительность с дополнительным преимуществом обнаружения даже неактивной ткани [49,50].

Другим доступным вариантом исследования является инфракрасная термография (ИТ), неинвазивный и простой метод, который оценивает температуру тела в различных тканях по изображению (этот метод давно используется в гражданском строительстве и при таких медицинских со-

стояниях, как анастомоз и рак) [51,52]. Возможность получения результатов с помощью ИТ делает этот метод перспективным и полезным, о чем свидетельствует исследование Lee и коллег, в котором описано повышение температуры в соответствующих БЖТ областях после воздействия холода и приема пищи у людей [53]. Исследования у детей с помощью инфракрасной термографии также показали многообещающие результаты [54]. Varga и соавт. представили новый вариант исследования, используя двухэнергетическую компьютерную томографию (ДКТ) [47].

В **заключение** следует отметить, что изучение бурой жировой ткани получило огромное развитие после обнаружения ^{18}F -ПЭТ у взрослых людей, став интенсивным направлением исследований не только в общей биологии, но и в медицине. Большинство из них являются недавними открытиями и поэтому нуждаются в дальнейшем изучении и обосновании.

Активация БЖТ опосредованного термогенеза может иметь терапевтический потенциал при лечении пациентов с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом, предоставляя новые варианты терапии.

Литература

1. Gessner K. *Historiae Animalium: Lib I De Quadrupedibus viviparis*. 1551.
2. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277-359.
3. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. *Circulation*. 2012;125(22):2782-91.
4. Himms-Hagen J. Obesity may be due to a malfunctioning of brown fat. *Can Med Assoc J*. 1979;121:1361-4.
5. Joy RTJ. Responses of cold-acclimated men to infused norepinephrine. *J Appl Physiol*. 1963;18:1209-12.
6. Jung RT, Leslie P, Nicholls DG, Cunningham S, Isles TE. Energy expenditure in normal

and diabetic man: the role of brown adipose tissue. *Health Bull (Edinb)*. 1988;46(1):55-62.

7. Kang BS, Han DS, Paik KS, Park YS, Kim JK, Kim CS, et al. Calorigenic action of norepinephrine in the Korean women divers. *J Appl Physiol*. 1970;29:6-9.

8. Lesna I, Vybiral S, Jansky L, Zeman V. Human nonshivering thermogenesis. *J Therm Biol*. 1999;24:63-9.

9. Bouillaud F, Villarroya F, Hentz E, Raimbault S, Cassard AM, Ricquier D. Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe. *Clin Sci*. 1988;75:21-7.

10. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel FM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(10):1393-8.

11. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E444-52.

12. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17.

13. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-8.

14. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-8.

15. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B.

Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1212:E20-36.

16. Chechi K, Nedergaard J, Richard D. Brown adipose tissue as an antiobesity tissue in humans. *Obes Rev*. 2014;15:92-106.

17. Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979;281(5726):31-5.

18. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):588-94.

19. Smith RE, Hock RJ. Brown fat: thermogenic effector of arousal in hibernators. *Science*. 1963;140:199-200.

20. Smith RE. Thermoregulatory and adaptive behavior of brown adipose tissue. *Science*. 1964;146:1686-9.

21. Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev*. 2013;34(3):413-38. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2006;86(2):435-64.

22. Ravussin E, Galgani JE. The implication of brown adipose tissue for humans. *Ann Rev Nutr*. 2011;31:33-47.

23. Hatai S. On the presence in human embryos of an interscapular gland corresponding to the so-called hibernating gland of lower mammals. *Anat Anz*. 1902;21:369-73.

24. Hironaka FH, Sapienza MT, Ono CR, Lima MS, Buchpiguel CA. Base do estudo PET com FDG. In: *Medicina Nuclear: Princípios e Aplicações*. Ed Atheneu. 2012;15:332-5.

25. Barrington SF, Maisey MN. Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam. *J Nucl Med*. 1996;37:1127-9.

26. Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma. *Int J Obes*. 1986;10:219-27.

27. Hadi M, Chen CC, Whitley M, Pacak K, Carrasquillo J. Brown fat imaging with 18F-6-Fluorodopamine PET/CT, 18F-FDG PET/CT, and 123I-MIBG SPECT: a study of patients being evaluated for pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2007;48:1077-83.

28. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab*. 2011;14:272-9.

29. Peirce V, Vidal-Puig A. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. *Lancet*. 2013;1(4):353-60.

30. Ouellet V, Labbe SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 2012;122:545-52.

31. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kwai Y, et al. Brown adipose tissue, whole body energy expenditure and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1755-60.

32. Cannon B, Nedergaard J. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body weight control. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):401-7.

33. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Royal Soc Lond B Biol Sci*. 1953;140:578-92.

34. Barnett SA. Adaptation of mice to cold. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1965;40:5-51.

35. Ravussin Y, Xiao C, Gavrilova O, Reitman ML. Effect of intermittent cold exposure on brown fat activation, obesity and energy homeostasis in mice. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85876.

Полная версия списка литературы находится в редакции.

Э.В. Каспаров, Е.И. Прахин, В.П. Новицкая, А.Г. Борисов, У.М. Лебедева, К.М. Степанов

РОЛЬ ВИТАМИНОВ, ВИТАМИНОСОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ И ДРУГИХ НУТРИЕНТОВ В СНИЖЕНИИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.23

УДК 613.292

НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск: **КАСПАРОВ Эдуард Вильямович** – д.м.н., проф., директор, imprn@imprn.ru ORCID 0000-0002-5988-1688; **ПРАХИН Ефим Исаакович** – д.м.н., проф., eprahin@yandex.ru, ORCID 0000-0003-1583-9928; **НОВИЦКАЯ Валентина Петровна** – д.б.н., с.н.с., ORCID 0000-0002-7556-7699; **БОРИСОВ Александр Геннадьевич** – к.м.н., в.н.с., ORCID 0000-0002-9026-2615.

ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна – к.м.н., руковод. Центра питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, ulev@bk.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3876; **СТЕПАНОВ Константин Максимович** – д.с.-х.н., проф. АГАТУ, в.н.с. ФИЦ ЯНЦ СО РАН, г. Якутск, Stenko07@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5238-8102.

В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии витаминов, витаминсодержащих продуктов и других нутриентов в снижении острых инфекционных заболеваний у населения Севера. Показана зависимость колебания острых инфекционных респираторных заболеваний от сезона года. Приведены современные представления об особенностях иммунитета человека в различные сезоны года на Севере. Установлено влияние питания на иммунитет, описаны современные возможности оптимизации рационов питания населения Севера, которое может повысить уровень иммунной защиты и снизить распространенность вирусных респираторных заболеваний и их последствий.

Ключевые слова: население Севера, сезонность, иммунитет, респираторные заболевания, профилактическое питание.

The literature review presents current data on the effect of vitamins, vitamin-containing products and other nutrients in reducing acute infectious diseases in the population of the North. The dependence of the fluctuation of acute infectious respiratory diseases on the season of the year is shown. Modern ideas about features of human immunity in different seasons of the year in the North. The influence of nutrition on immunity has been established, using modern possibilities for optimizing the diets of the population of the North, which can increase the level of immune protection and reduce the prevalence of viral respiratory diseases and their consequences.

Keywords: population of the North, seasons, immunity, respiratory diseases, preventive nutrition.

Введение. Несмотря на обилие публикаций, вопросы полноценной жизнедеятельности человека и охраны его здоровья в экстремальных природно-климатических условиях Севера далеки от решения [1,24]. Значительные усилия в области здравоохранения не приводят к существенному снижению распространенности вирусных респираторных заболеваний среди населения, проживающего на обширных территориях, составляющих более 64% территории России [22]. В связи с этим было принято Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в эпидемическом сезоне 2020–2021 годов» (зарегистрировано в Минюсте России 29 июля 2020 г. N 59091) [7]. В этом документе определены сугубо противоэпидемические мероприятия. В научных публикациях описан опыт решения проблем с помощью коррекции питания за счет использования витаминов и микроэлементов, пробиотиков, специализированных продуктов питания.

Одной из существенных составляющих заболеваемости населения Севера являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), которые включают ряд заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей [5]. Заболевания, вызываемые этими различными этиологическими аген-

тами, объединяет общность механизмов путей передачи, многих стадий и особенностей патогенеза, а также клинических проявлений. Ситуация с распространением ОРВИ на Севере характеризуется превышением показателей заболеваемости во всех возрастных группах населения по сравнению с соответствующими показателями в Российской Федерации. Анализ заболеваемости детского и подросткового населения северных территорий свидетельствует, что в зону риска попадают Республики Карелия, Коми, Ненецкий, Ямало-ненецкий автономные округа, в которых по классу болезней органов дыхания заболеваемость выше в 1,3-1,7 раза, чем в РФ (таблица).

По данным различных авторов, наблюдались тяжёлое течение и летальные исходы при различных ОРВИ (аденовирусного заболевания, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции), протекавших как в виде моно-, так и микст-инфекции [9,14]. Типичным для Севера являются состояния, связанные с недостатком поступления в организм витаминов и минеральных веществ при повышенных потребностях в них, особенно в неблагоприятные сезоны года. Для обеспечения физиологических потребностей организма необходим целый комплекс пищевых веществ, состав и количество которых изменяются в течение жизни. Жизненно необходимыми являются незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты,

витамины, минералы, про- и пребиотики. К сожалению, фактическое питание населения Севера среди всех возрастных, этнических и профессиональных групп обследованных имеет большое количество отклонений в сторону дефицита и дисбаланса по микронутриентам [22].

Например, проведенные исследования показали, что зимний рацион жителей Якутии представлен низкокалорийной пищей не только с низким содержанием основных макронутриентов (белков, жиров, углеводов), но и с недостатком жизненно важных микронутриентов, таких как Ca, Fe, Mg, Se, а также витаминов: A, D, C, группы B, как в городе, так и в селах [22, 23]. Этими переплетениями обстоятельств обусловлена необходимость поиска новых путей профилактики острых респираторных заболеваний. Решению вопроса «Как решать эти проблемы?» посвящена настоящая статья.

Цель исследования: выявить возможности предупреждения острых респираторных вирусных заболеваний за счет повышения эффективности профилактических мероприятий, используя современные способы оптимизации питания населения Севера.

Сезонные колебания острых инфекционных респираторных заболеваний. Респираторные вирусные заболевания имеют сезонность. Упоминание, по сути, о зимней эпидемии респираторных инфекционных заболеваний содержится в древнегреческих записях Гиппократов «Книга эпидемий»,

Впервые выявленная заболеваемость населения северных территорий РФ за 2014 г. [4]

Территория	Заболеваемость по классу на 1000 населения			Все население на 100 тысяч	
	все население	дети (БОД)	подростки	ОРЗ, ВДП	грипп
Российская Федерация	333,4	1170,5	674,7	19474,7	9
Республика Карелия	481,5	1757,6	1099,5	36195,2	28,1
Республика Коми	484,6	1809,3	882,3	36777,3	10,1
Архангельская область	440,8	1679,7	991,3	33113,8	38,1
в том числе:					
Ненецкий автономный округ	665,4	2058,4	1148,1	38639,8	27,8
Архангельская область (без Ненецкого автономного округа)	432,3	1660,6	983,4	32905,2	38,5
Тюменская область	362,2	1181,9	690,8	30712	12,1
в том числе:					
Ханты-Мансийский автономный округ-Югра	385,3	1253,2	649,9	28052,9	9,5
Ямало-Ненецкий автономный округ	497,5	1570,1	855,9	36772,5	26,5
Тюменская область без автономных округов	284,8	923,3	659,8	31413,2	9,6
Республика Саха (Якутия)	493,9	1532,1	718	22604,2	18,4
Магаданская область	319,6	1285,5	516,1	20812,8	84,5
Чукотский автономный округ	504,8	1527,4	944,8	15357,7	4

Примечание. БОД - болезни органов дыхания; ОРЗ – острые респираторные заболевания; ВДП – верхние дыхательные пути.

написанной около 400 лет до н.э. и переведённой с греческого в 1941 и 1944 гг. [6].

Сезонность респираторных инфекций – феномен колебаний заболеваемости различными инфекциями дыхательных путей в течение года с сохранением схожего характера колебаний из года в год в одни и те же периоды. Существует некоторая взаимосвязь между частотой заболеваемости и тяжестью течения болезней, с одной стороны, и низкой температурой и влажностью воздуха – с другой. Увеличение количества острых заболеваний и эпидемических ситуаций гриппа отмечают в осенние и зимние сезоны года. Считается, что холодный воздух снижает естественную сопротивляемость к инфекциям носовых путей. Не исключается и запуск процессов нарушения иммунной системы. Существуют и другие гипотезы по влиянию температуры на заболеваемость. Каждая из них может в той или иной степени вносить свой вклад в заболеваемость [39].

По мнению большинства исследователей, основными факторами, способствующими сезонности, являются изменения параметров окружающей среды в виде температуры и влажности, при которых повышаются устойчивость вируса и скорость его передачи. Этим обусловлено то, что ежегодные эпидемии ОРВИ, включая грипп, быстрее и интенсивнее распространяются в зимний и предзимний сезоны года [9, 14].

В эти же сезоны года наблюдаются своеобразные процессы моделирования врожденных и приобретаемых в течение жизни иммунных реакций человека на вирусные инфекции дыхательных путей. Установлена связь распространённости респираторных вирусных инфекций с повышением заболеваемости пневмонией [18].

Тем не менее, снижение отрицательных последствий сезонных колебаний острых респираторных заболеваний можно минимизировать, зная особенности иммунитета в различные сезоны года.

Особенности иммунитета человека в различные сезоны года. По нашему предположению, в основе сезонности инфекционных заболеваний и их патологий лежит изменение активности функционирования иммунной системы. К числу факторов, влияющих непосредственно на иммунитет, относятся сезонные изменения температуры, абсолютной влажности, жесткости погоды, длительности и интенсивно-

сти инсоляции. Эти перечисленные факторы можно классифицировать как сезонные изменения окружающей среды. Они дополняются особенностями экологии, характером трудовой деятельности или учебы, условиями проживания. В любом случае, чтобы выйти на меры, повышающие эффективность снижения заболеваний и предупреждения их нежелательных последствий, важно знать сезонно-обусловленные закономерности формирования иммунитета. Анализ публикаций позволяет оттенить некоторые из этих закономерностей [36,41].

Особенно важна проблема сохранения иммунитета для выживания в суровых зимних условиях Севера, что подвергает людей сильному физиологическому стрессу, который определяется как адаптивный процесс [22].

Многие заболевания и физиологические процессы имеют годовую периодичность. Найдены более 4000 кодирующих белок мРНК в лейкоцитах и жировой ткани, которые имеют сезонные профили экспрессии, с инвертированными паттернами, наблюдаемыми между северными регионами. Обнаружено, что клеточный состав крови меняется в зависимости от сезона [10, 41].

Предложены для объяснения периодичности экспрессии генов, ответственных за иммунный ответ, не только при ОРВИ, но и при аутоиммунных заболеваниях, что составляет глубокий провоспалительный транскрипционный профиль в течение европейской зимы, сопровождаясь повышенным уровнем растворимых рецепторов IL-6 и С-реактивного белка, биомаркеров риска этих заболеваний. Пик этих заболеваний приходится на зиму [36].

Высказано предположение о возможности использования эволюционно обусловленных механизмов иммунитета людей для предвидения периодов иммунологически сложных состояний. Первичным экологическим сигналом, по которому можно предвосхищать сезон, являются изменения ежедневной фотопериодичности.

Другие факторы окружающей среды, взаимодействуя с фотопериодом, влияют на иммунную функцию и патологические процессы. Рассматриваются данные о сезонных колебаниях, возникающих на этом фоне и изменяющих структуру и иммунные функции лимфатических органов и патологических процессов, а также их возможном взаимодействии со стрессорами окружающей среды. Сезонные пики размеров и структуры лимфатических органов обычно происходят в конце

осени или начале зимы. Высказано также предположение, что нарушение иммунных функций может наблюдаться в особенно суровые зимы, когда стрессоры перекрывают усиление иммунной функции, вызванное короткой продолжительностью дня [36,41].

Таким образом, приоритеты детерминант возникновения и распространения инфекционных заболеваний в зимнее время года разнообразны, особенно в условиях Севера. Интегрирующим механизмом, который определяет вероятность возникновения, течения и исход ОРВИ, является готовность реагирования иммунной системы и её реакция при возникновении неблагоприятных эпидемиологических ситуаций.

Перечисленные закономерности подтверждаются фундаментальным трудом, где подробно представлены сведения, что иммунная система в связи с ее функциональными задачами является ключевой в защите организма от патогенных внешних и внутренних факторов. Вариант иммунного ответа, избираемого организмом, определяется общей структурой метаболизма в различных его проявлениях: энергетическом, пластическом, утилизационном [28].

Таким образом, повышенный уровень заболеваемости в определенный сезон можно рассматривать как проблему формирования транзиторного индуцированного иммунного нарушения. На Крайнем Севере причиной таких нарушений является неоптимальная адаптация организма к условиям внешней среды. Всё это позволяет сформировать принципы неспецифических мероприятий с использованием научно обоснованных рекомендаций по питанию.

Питание и иммунная система. Проблема отражена в руководстве по здоровому питанию, подготовленному коллективом авторов под редакцией академика В.А. Тутельяна [15], в статьях, отражающих различные стороны взаимосвязи питания и иммунитета [34].

Применительно к обсуждаемой проблеме имеют значение следующие постулаты. Иммунная система – это мощная многокомпонентная гомеостатическая система, нуждающаяся в большом количестве энергетических и пластических компонентов. Сбалансированное полноценное питание позволяет поддерживать функции иммунных клеток, инициировать эффективные ответы против патогенов, а также быстро реагировать на предупреждение хронического воспаления [34,38].

Точный состав разнообразного, сбалансированного и здорового питания зависит от индивидуальных особенностей (таких как возраст, пол, образ жизни и степень физической активности), имеющихся местных продуктов и обычаев в области питания. Потребность в основных ингредиентах пищи зависит от традиций народов Севера и характера трудовой деятельности [22,23].

Для поддержания оптимальной регуляции иммунной системы необходимо также обеспечение организма микроэлементами. Некоторые микронутриенты играют ключевую роль в функции иммунной системы: витамины (С, D, А, Е, В6, В12, фолиевая кислота), минералы (цинк, железо, медь, селен, магний). Они способствуют поддержанию структурной и функциональной целостности клеток слизистой оболочки, обеспечивают синтез антимикробных факторов и антител, участвуют в дифференциации, пролиферации, функционировании и миграции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, распознавании антигена, играют важную роль в воспалении, антиоксидантных эффектах. Дефицит и несбалансированность микронутриентов снижает иммунную защиту, делая человека более восприимчивым к инфекциям [10,28,38,40,42].

От белково-энергетического дефицита страдают практически все формы иммунитета. Причиной является недостаток аминокислот, обладающих иммуноактивными свойствами. К числу таких аминокислот относятся: аспарагиновая и глутаминовая кислоты, серин, аланин, аргинин, лизин. Они ускоряют превращение в костном мозге предшественников иммунных клеток – Т-лимфоцитов – в зрелые клетки. Наряду с триптофаном они стимулируют тимус-зависимый иммунитет.

Иммуноактивные аминокислоты усиливают выработку специфических антител. Они также ускоряют производство лейкоцитов, необходимых для борьбы с вирусами и бактериями [4,10,15,28].

Глутамин содержится в лимфоцитах и макрофагах и определяет уровень клеточного иммунитета. Лимфоциты участвуют в выработке антител. Макрофаги сдерживают и инактивируют вирусные и бактериальные агенты. Энергетику клеточного иммунитета обеспечивают метионин, аргинин и валин. Серотонин, как и его предшественник триптофан, обеспечивает общую сопротивляемость организма [38].

Снижает иммунитет дефицит полиненасыщенных жирных кислот. От их присутствия в организме зависит активность Т-клеток, а также макрофагов. Они стимулируют выработку простагландинов, веществ, которые обладают выраженным противовоспалительным эффектом. Обеспечивают защиту путей дыхания от инфекций, предупреждая возникновение ОРВИ [10,28].

Влияние витаминов на регуляторные механизмы иммунной системы широко представлено в специальной литературе. Но наиболее глубоко на высоком доказательном уровне они представлены в отношении витамина D [8,40]. Описаны иммунорегуляторные свойства, доказана эффективность и перспективы применения его в профилактике ОРВИ. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что витамин D является биорегулятором с широким диапазоном свойств. Это позволило использовать широкие возможности применения этого нутриента в профилактике ОРВИ, в том числе при наличии уже в настоящее время пандемии коронавирусной инфекции [21,29].

В 2017 г. был проведен метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 11321 чел. в возрасте от 0 до 95 лет. Выявлены взаимосвязи между приемом витамина D и частотой развития острых респираторных инфекций. Оказалось, что при добавлении витамина D риск развития хотя бы одного случая ОРВИ уменьшался на 12%. При регулярном использовании витамина D профилактический эффект был еще более очевидным. Результаты были более поразительными среди людей, имевших низкую обеспеченность витамином D [40].

Роль витамина D в профилактике острых респираторных заболеваний показана в работах В.Б. Спиричева и его учеников: значимость использования витамина D проявляется особенно четко при сочетании его с 12 витаминами [12].

В ряде работ доказано, что достаточное поступление в организм витамина D влияет на противовирусную защиту, показана роль этого витамина в снижении риска инфекции дыхательных путей. Сделано предположение, что витамин D может оказаться полезным в профилактике коронавирусной инфекции [17,37].

Относительно недавно проведенные рандомизированные исследования показали эффективность исполь-

зования пробиотиков и пробиотикосодержащих продуктов в профилактике широко распространенных зимних острых респираторных инфекций. Эффект прослеживался среди детей первого года жизни, у дошкольников и школьников. Высокая воспроизводимость результатов доказана при сравнении экспериментальных групп и групп, получавших плацебо [25,27].

Среди молекулярных механизмов, за счет которых пробиотические штаммы бактерий оказывают влияние на противовирусный ответ, в последние годы доказана роль стимуляции Toll-подобных рецепторов (TLR) и NOD-подобных рецепторов мембран. TLR-2 распознают липотейхоевые кислоты и липопротеины бактериальных клеточных стенок. TLR-4/MD-2 являются сенсорами липополисахаридов грамотрицательных бактерий, TLR-9 распознают неметилированные CpG- последовательности бактериальной ДНК [25].

В настоящее время появляются публикации по профилактике коронавирусной инфекции и вероятных её осложнений с помощью вариантов коррекции питания нутриентами. Высказывается предположение, что витамин С, обладая антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, способствует нейтрализации свободных радикалов и защищает клетки легких от агрессивного воздействия вируса [35]. Витамин С, являясь иммуностимулятором, усиливает выработку белков интерферонов, которые вступают в борьбу с вирусами одними из первых [20].

В настоящее время изучается способность цинка блокировать активность фермента РНК-полимеразы коронавируса и препятствовать его размножению, что также важно в профилактической работе по предупреждению роста числа заболеваний [42].

Возможности использования сырьевых ресурсов в рационах питания населения Севера в профилактических целях. Экологические особенности районов Крайнего Севера способствовали адаптации организма человека к экстремальным условиям окружающей среды и выработке определенных специфических особенностей в питании, что позволило использовать в качестве пищи многие продукты местной сырьевой базы, позволяющие обеспечить нормальный рост и развитие организма [19].

Особое значение приобретает употребление продуктов, произрастающих в местных условиях. К таким продуктам относятся дикорастущие

ягоды. Из-за суровых условий произрастания северные ягоды содержат меньшее количество растительных сахаров, но по содержанию витамина С и других полезных веществ они ничуть не уступают ягодам южных краёв.

Среди северных ягод наиболее распространены морошка, голубика, брусника, клюква, черника. В этих ягодах содержатся необходимые организму человека макро- и микроэлементы (фосфор, железо, магний, кобальт, кремний, кальций), витамины группы В, А и Е, жирные кислоты (омега-3 и омега-6), сахара, пектиновые и дубильные вещества, клетчатка.

Помимо продуктов растительного происхождения, в рационе северян присутствуют продукты животного происхождения. Сочетание в рационе продуктов растительного и животного происхождения необходимо для укрепления иммунитета и может рассцениваться как биологически более полноценное из-за взаимного обогащения одних белков аминокислотами других. При этом суточная потребность в белке должна восполняться как общий расход белка, так и потребность в незаменимых аминокислотах.

Особенно богат Север морской и речной рыбой: сиг, муксун, нельма, омуль, чир, ряпушка. Северная рыба обладает превосходным вкусом, содержит ряд аминокислот, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3), которые оказывают антисклеротическое действие на кровеносные сосуды, улучшают их эластичность, снижают уровень холестерина в крови. Кроме того, северная рыба – естественный источник таких веществ, как йод, витамин D, фосфор и качественный белок с полным спектром аминокислот [13,17,19,22].

Коренные жители Крайнего Севера традиционно добывают морских животных: моржей, белух, нерп; а также дичь: куропатку, гуся, утку. Но особое значение имеет северный олень. В его мясе содержится до 12 мг% витамина С, что в 13 раз больше, чем в мясе крупного рогатого скота (0,9 мг%), на 6% больше белка, чем в говядине, меньше жира. В питании используются не только мясо и молоко оленя, ценность имеют также кровь и внутренние органы. [13,30].

В то же время с целью повышения эффективности профилактики ОРВИ в эпидемиологически неблагоприятные сезоны года необходимо разнообразить рацион питания населения Севера за счет включения в него витаминно-минеральных комплексов,

обогащенных ими продуктов питания, кисломолочных продуктов, содержащих пробиотики («Биобаланс», «Биокефир» и др.).

Целесообразно также использовать продукты питания с иммуномодифицирующими свойствами: шиповник, лимон, мёд, имбирь, прополис, куркума, чеснок и морепродукты.

Следует использовать продукты функционального питания промышленного производства или продукты, приготовленные на основе использования криотехнологий.

Можно привести примеры натуральных и специализированных продуктов питания, витаминов, поливитаминно-микроэлементных комплексов, пробиотических продуктов, имеющих доказательную основу безопасности и эффективности предупреждения острых респираторных вирусных инфекций: якутские национальные молочные продукты [19,31]; оленье мясо [13,30]; ультрапастеризованный молочный напиток, обогащенный поливитаминным премиксом «Школьное молоко» [2,26]; витаминные и витаминно-минеральные комплексы [4,11,16]; витамин D [17,33]; пробиотические продукты [32].

Заключение. Особенности функционирования иммунной системы на Крайнем Севере усиливают риск возникновения и распространения ОРВИ, включая COVID-19. Современные возможности науки о питании позволяют активно формировать суточный рацион человека и, соответственно, снизить распространенность ОРВИ и их последствия, что чрезвычайно важно для населения северных регионов.

Проанализированные публикации свидетельствуют о том, что повышенный уровень заболеваемости населения в определенный сезон года можно рассматривать как проблему формирования транзитного индуцированного иммунного нарушения на Крайнем Севере. Одной из причин этого является особенность функционирования иммунной системы в условиях сезонных ритмов.

В этих работах описан опыт решения проблемы с помощью коррекции рационов питания за счет использования витаминов и витаминсодержащих комплексов, микро- и макроэлементов, пробиотиков, пребиотиков, специализированных продуктов с иммуномодифицирующими свойствами и продуктов функционального питания промышленного производства, а также продуктов местных сырьевых ресурсов, которые могут повысить уровень иммунной защиты и снизить распро-

страненность вирусных респираторных заболеваний и их последствия.

Литература

1. Афтanas Л.И. Арктическая медицина: вызовы XXI века / Л.И. Афтanas М.И. Воевода. В.П. Пузырев // Научно-технические проблемы освоения Арктики: Научная сессия Общего собрания членов РАН. - М.: Наука, 2014. - С.104-110.
2. Aftanas L.I., Voevoda M.I., Puzyrev V.P. Arctic medicine: challenges of the XXI century. In the book: Scientific and technical problems of the development of the Arctic: Scientific session of the General meeting of members of the Russian Academy of Sciences RAN. / L.I. Aftanas, M.I. Voevoda, V.P. Puzyrev // M.: Nauka, 2014. - P.104-110.
3. Белоусова Т.В. Динамика отдельных показателей здоровья учащихся гимназии на фоне приема «Школьного молока» / Т.В. Белоусова, С.А. Лоскутова // Вопросы детской диетологии. - 2014. - №3. - С.8-12.
4. Belousova T.V., Loskutova S.A. Dynamics of individual indicators of the health of pupils of the gymnasium against the background of the reception of "SCHOOL MILK". / T.V. Belousova, S.A. Loskutova. // Pediatric Nutrition. - 2014. - No. 3. - P.8-12. URL: <https://rucont.ru/efd/611568>
5. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации (1987–2017 гг.). / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, Д.Б. Никитюк, В.А. Тутельян // Вопросы питания. - 2018. - Т.87, №4. - С.62-68.
6. Vitamin supply of the adult population of the Russian Federation (1987–2017 gg.). /V.M. Kodentsova, O.A., Vrzhesinskaya., D.B., Nikityuk, V.A. Tutelyan // Problems of Nutrition. - 2018. - V.87. - No. 4. - P.62-68. doi: 10.24411/0042-8833-2018-1004
7. Влияние дополнительной витаминизации на метаболизм лимфоцитов крови / Е.И. Прахин, Н.С. Акимова, А.А. Савченко, А.Н. Герасимчук // Сибирское медицинское обозрение. - 2008. - №5. - С.50-54.
8. The effect of additional vitaminization on the metabolism of blood lymphocytes. / E.I. Prakhin, N.S. Akimova, A.A. Savchenko, A.N. Gerasimchuk // Siberian Medical Review. - 2008. - No. 5. - P.50-54.
9. Влияние факторов среды обитания на заболеваемость органов дыхания населения северных регионов / Н.В. Ефимова, А.Ю. Горнов, И.В. Тихонова, Т.С. Зароднюк // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №6. - С.74.
10. The influence of environmental factors on the incidence of respiratory organs in the population of the northern regions. / N.V. Efimova, A.Yu. Gornov, I.V. Tikhonova, T.S. Zardnyuk // Modern problems of science and education. - 2016. - N 6. - P.74.
11. Гиппократ. Сочинения, т.2. М.-Л.: Медгиз, 1944. - 510 с.
12. Hippocrates // Works, v. 2. M.-L.: Medgiz, 1944. - 510 p.
13. Государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. - 256 с.
14. State report of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare "On the state of sanitary and epidemio-

logical welfare of the population in the Russian Federation in 2020". / Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021. - 256 p.

8. Громова О.А. Витамин D – смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин - М: МЦНМО, 2016. – 464 с.

Gromova O.A., Toroshchin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. / O.A. Gromova, Yu.Toroshchin. - M: MCNMO, 2016-464 p.

9. Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидсезоне 2015-2016 гг. / Г.Н. Кареткина // «Лечащий врач». - 2015. - N11. - С.46-54.

Karetkina G.N. Influenza and ARVI: treatment and prevention in the coming epidemiological season 2015-2016. / G.N. Karetkina // "Attending doctor". - 2015. - N11. - P.46-54.

10. Клиническая иммунология. / В.А. Козлов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, И.Г. Козлов, Д.А. Кудлай, А.П. Продеус [и др.]. - Красноярск: Поликор, 2020. - 386 с.

Clinical Immunology / V.A. Kozlov, A.A. Savchenko, I.V. Kudryavtsev, I.G. Kozlov, D.A. Kudlai, A.P. Prodeus et al. // Krasnoyarsk: Polikor, 2020. - 386 p.

11. Коденцова В.М. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза-эффект / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская // Вопросы питания. - 2006. - Т. 75. №5. - С.30-39.

Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral complexes: dose-effect ratio / V.M. Kodentsova, O.A. Vrzhesinskaya // Problems of nutrition. - 2006. - V.75. - N 5. - P.30-39.

12. Коденцова В.М. Концепция Спиричева В.Б. D3 + 12 витаминов. Развитие и внедрение / В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, А.Г. Мойсеев. - М.: Библио-Глобус, 2020. - 236с. doi: 10.18334/9785907063655

Kodentsova V.M., Risnik D.V., Moiseev A.G. The concept of V.B. Spirichev. D3 + 12 vitamins. Development and implementation. / V.M. Kodentsova D.V. Risnik, A.G. Moiseev //M.: Biblio-Globus, 2020 - 236 p. doi: 10.18334/9785907063655

13. Лебедева У.М. Мониторинговые исследования оценки фактического питания и продовольственной безопасности в Республике Саха (Якутия) / У.М. Лебедева, К.М. Степанов // Вопросы питания. - 2016. - 85.(S2). - 105 с.

Lebedeva U.M., Stepanov K.M. Monitoring studies to assess actual nutrition and food security in the Republic of Sakha (Yakutia) / U.M. Lebedeva, K.M. Stepanov // Problems of nutrition. - 2016. - N 85. (S2). - 105 p.

14. Малый В.П. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / В.П. Малый, М.А. Андрейчин, Т.И. Лядова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - 320 с.

Maly V.P., Andreychin M.A., Lyadova T.I. Influenza (seasonal, avian, pandemic) and other acute respiratory viral infections / V.P. Maly, M.A. Andreychin, T.I. Lyadova Moscow: GEOTAR-Media. - 2012. - 320 p.

15. Научные основы здорового питания / В.А. Тутельян, А.И. Вялков, А.Н. Разумов [и др.] - М.: Издательский дом «ПАНОРАМА», 2010. - 816 с.

Scientific foundations of healthy eating / V.A. Tutelyan, A.N. Vyalkov, A.N. Razumov, V.I. Mikhailov, K.A. Moskalenko //M. Publishing house "PANORAMA", 2010. - 816 p.

16. Новицкая В.П. Возрастные особенности активности ферментов лимфоцитов и их взаимосвязь у детей Крайнего Севера / В.П. Новицкая, Е.И. Прахин // Якутский медицинский журнал. - 2020. - Т.4, №72. - С.94-97.

Novitskaya V.P., Prakhin E.I. Age features of the activity of lymphocyte enzymes and their rela-

tionship in children of the Far North / V.P. Novitskaya, E.I. Prakhin // Yakut medical journal. - 2020. - V.4 - N 2. - P.94-97.

17. О противовирусных эффектах витамина D / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Д.Е. Фролова [и др.] // Медицинский Совет. - 2020. - N3. - С. 152-158.

About antiviral effects of vitamin D / O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, D.E. Frolova, N.P. Lapochkina, O.A. Limanova // Medical Council. - 2020. - No. 3. - P.152-158. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-152-158>

18. Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний / Н.А. Кравченко, Т.А. Гаврилова, М.И. Хакимова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2019. - Т.18. - N1. - С.96-104.

The experience of comparative analysis of the incidence of pneumonia and acute respiratory infections of the upper respiratory tract after the introduction of the pneumonia epidemiological monitoring system / N.A. Kravchenko, T.A. Gavrilova, M.I. Khakimova, V.B. Casanova, E.I. Vasilyeva, A.D. Botvinkin // Epidemiology and vaccination. - 2019. - V.18. - No. 10. - P.96-104. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-96-104>

19. Оценка фактического питания, качества и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов в Республике Саха (Якутия) / У.М. Лебедева, А.Н. Румянцева, К.М. Степанов [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2015. - Т.3, N51. - С. 64-9.

Assessment of actual nutrition, quality and safety of food raw materials and food products in the Republic of Sakha (Yakutia) / U.M. Lebedeva, A.N. Rummyanitseva, K.M. Stepanov, M.E. Ignatieva, V.P. Grigoriev // Yakut medical journal. - 2015. V.3. - No. 51. - P.64-9.

20. Парахонский А.П. Индукторы интерферона в профилактике и лечении инфекционных заболеваний / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. - 2007. - N11. - С.124-125.

Parakhonsky A.P. Interferon inducers in the prevention and treatment of infectious diseases / A.P. Parakhonsky // Basic Research. - 2007. - No. 11. - P.124-125.

21. Пигарова Е.А. Влияние витамина D на иммунную систему / Е.А. Пигарова, А.В. Плещева, Л.К. Дзеранова // Иммунология. - 2015. - Т.36. - N1. - С.62-66.

Pigarova E.A., Pleshcheva A.V. Dzeranova L.K. Effects of vitamin D on the immune system / E.A. Pigarova, L.K. Pleshcheva, L.K. Dzeranova // Immunology. - 2015. - V. 36. - No. 1. - P. 62-66.

22. Питание и Север: гигиенические проблемы Арктической зоны России (обзор литературы) / А.В. Истомин, И.Н. Федина, С.В. Шкурихина, Н.С. Кутакова // Гигиена и санитария. - 2018. - Т.96, №6. - P.557-563.

Nutrition and the North: hygienic problems of the Arctic zone of Russia (literature review) / A.V. Istomin, I.N. Fedina, S.V. Shkurikhina, N.S. Kutakova // Hygiene and Sanitation. - 2018. - V.96. - No. 6. - P. 557-563.

23. Политика в области здорового питания населения Республики Саха (Якутия) / В.А. Тутельян, А.В. Горохов, Е.И. Михайлова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2015. - Т.3, №51. - С.6-9.

Policy in the field of healthy nutrition of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / V.A. Tutelyan, A.V. Gorokhov, E.I. Mikhailova, L.N. Vladimirov, M.P. Lebedev, M.E. Ignatieva and others // Yakut medical journal. - 2015. -V.3. - No. 51. - P.6-9.

24. Принципиальные подходы к разработке приоритетных и перспективных программ продления длительности и улучшения качества трудоспособного периода жизни человека в экстремальных условиях на основе оптимизации питания и приведение его в соответствие с этногенетическими и популяционными особенностями населения Севера / Э.В. Каспаров, В.А. Васильев, Е.И. Прахин, В.Т. Манчук // Проблемы сохранения и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Арктике. Материалы научно-практической конференции с международным участием 5-6 октября 2017 г. Санкт-Петербург: ОООИПК Коста. - 2017. - С.114-117.

Fundamental approaches to the development of priority and promising programs for extending the duration and improving the quality of the working period of a person's life in extreme conditions based on the optimization of nutrition and bringing it into line with the ethnogenetic and population characteristics of the population of the North. / E.V. Kasparov, V.A. Vasiliev, E.I. Prakhin, V.T. Manchuk // Problems of preservation and provision of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Arctic. Materials of the scientific and practical conference with international participation October 5-6 2017. St. Petersburg: OOOIPK Costa. - 2017. - P.114-117.

25. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, А.В. Бондарева, Е.В. Каннер // Вопросы практической педиатрии. - 2014. - Т.9, №5. - С.77-83.

Probiotics in the complex prevention of respiratory infections / A.V. Gorelov, A.A. Ploskireva, A.V. Bondareva, E.V. Kanner // Issues of practical pediatrics. - 2014. - V.9. - No. 5. - P.77-8.

26. Результаты внедрения программы "ШКОЛЬНОЕ МОЛОКО" в РОССИИ и на Украине / Е.И. Кондратьева, Ж.Ю. Горелова, К.С. Ладодо [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2013. - Т. 11. - N1. - С.69-78.

Results of implementation of the SCHOOL MILK program in RUSSIA and Ukraine / E.I. Kondratieva, Zh.Yu. Gorelova, K.S. Ladodo, E.I. Prakhin, O.G. Shadrin, K.A. Davtyan, G.N. Degteva, V.V. Labinov, D.E. Kharacheva, O.A. Guznishcheva // Problems of pediatric nutrition. - 2013. - V.11. - No. 1. - P.69-78.

27. Роль пробиотических средств в профилактике сезонной заболеваемости ОРВИ / Н.Л. Кунельская, Г.Н. Изотова, М.В. Бессараб [и др.] // Медицинский Совет. - 2013. - No. 2. - С.46-50. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-2-46-50

The role of probiotic agents in the prevention of seasonal incidence of ARVI / N.L. Kunelskaya, G.N. Izotova, M.V. Bessarab, M.V. Nagibina, Yu.V. Laryushkin // Medical advice. - 2013. - N2. - P.46-50. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-2-46-50

28. Савченко А.А. Основы клинической иммунометабономики / А.А. Савченко, А.Г. Борисов // Новосибирск: Наука, 2012. - 263 с.

Savchenko A.A., Borisov A.G. Fundamentals of Clinical Immunometabolomics / A.A. Savchenko, A.G. Borisov // Novosibirsk: «NAUKA», 2012 - 263 p.

29. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему / С.А. Снопов // Медицинская иммунология. - 2014. - Т.16, №6. - С.499-530.

Snopov S.A. Mechanisms of Vitamin D's Action on the Immune System / S.A. Snopov // Medical immunology. - 2014. - V.16. - No. 6. - P. 499-530.

30. Степанов К.М. Оленьё молоко биологически ценный продукт / К.М. Степанов // Молочная промышленность. - 2010. - №2. - С.32-34.

Stepanov K.M. Deer milk biologically valuable product / K.M. Stepanov // Dairy industry. - 2010. - No. 2. - P. 32-34.

31. Степанов К.М. Биохимические и микробиологические основы производства Якутских национальных кисломолочных продуктов нового поколения / К.М. Степанов, У.М. Лебедева Л.И. Елисеева // Фундаментальные исследования. - 2014. - №9, ч.8. - С. 1756-1759. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35135> (дата обращения: 18.03.2021).

Stepanov K.M., Lebedeva U.M., Eliseeva L.I. Biochemical and microbiological foundations of the production of the Yakut national fermented milk products of a new generation (date of the application) / K.M., Stepanov, U.M. Lebedeva, L.I. Eliseeva // Basic research. - 2014. - No. 9-8. - P. 1756-1759. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35135> (date of the application): 18.03.2021).

32. Усенко Д.В. Пробиотические продукты в профилактике респираторных инфекций // Д.В. Усенко // Consilium Medicum. - 2007. - Т.9, №3 - С. 82-6.

Usenko D.V. Probiotic products for the prevention of respiratory infections / D.V. Usenko // Consilium Medicum. - 2007. - V.9 - No. 3 - P. 82-6.

33. Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты / Г.Я. Шварц // Медицинский Совет. - 2015. - (18) - С.102-103.

Schwarz G.Y. Renaissance of Vitamin D: molecular biological, physiological and pharmacological aspects / G.Y. Schwarz // Medical Council. - 2015. - No. 18. - P.102-103.

34. Calder P.C. Feeding the immune system / P.C. Calder // Proc. Nutr. Soc. - 2013. - V.72 - N3. - P. 299-309. DOI: 10.1017/S0029665113001286

35. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function / A.C. Carr, S. Maggini // Nutrients. - 2017. - V.9 - N11. - P.1211. DOI: 10.3390/nu9111211.

36. Demas G.E., Nelson R.J. Seasonal changes in immune function / G.E. Demas, R.J. Nelson // Q Rev Biol. - 1996. - V.71. - N 4. - P. 511-48. DOI: 10.1086/419555.

37. Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality / P.C. Ilie, S. Stefanescu, L. Smith // Aging Clin. Exp. Res. - 2020. - V.32. - N 7. - P. 1195-1198. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8.

38. Optimal Nutritional Status for a Well-Func-

tioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections / P.C. Calder, A.C. Carr, A.F. Gombart, M. Eggersdorfer // Nutrients. - 2020. - V. 23, 12. - N4. - 1181 p. DOI: 10.3390/nu12041181.

39. Price R.H.M., Graham C., Ramalingam S. Association between viral seasonality and meteorological factors / R.H.M. Price, C. Graham, S. Ramalingam // Sci Rep. - 2019. - V.9. - 929 p. DOI: 10.1038/s41598-018-37481-y.

40. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data / A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper, L. Greenberg, J.F. Aloia, P. Bergman et al. // BMJ (Online). - 2017. - 356 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>

41. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology / X. Dopico, M. Evangelou, R. Ferreira et al. // Nature Communications. - 2015. - N6. 7000 ISSN 2041-1723 (online)

42. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19 (Review) / A. Skalny, L. Rink, O. Ajsuvakova et al. // Int J Mol Med. - 2020. - V.46 - N1 - P.17-26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.24

УДК 572.79

А.А. Осинская, А.Б. Гурьева

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТИПИЗАЦИИ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ В АНАТОМО-АНТРОПОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В статье представлен обзор научной литературы по изучению вопросов истории возникновения этносов. Описаны различные теории, концепции этноса, основанные на разных методологических подходах. Анализ научной литературы показал, что отечественные исследователи в своих работах при разделении на группы используют различные принципы определения этнической принадлежности. В настоящее время наблюдаемые во всем мире активные миграционные процессы, расширение социокультурных границ привели к формированию этнически смешанных групп населения на протяжении нескольких поколений. Формируется новый антропологический тип населения (метисы), который обладает отличительными морфофункциональными показателями и, возможно, специфическим уровнем климатогеографической, социальной адаптации. Таким образом, изучение морфофункциональных характеристик, закономерностей физического развития, индивидуально-типологических особенностей большого пласта населения (метисов) на разных отрезках онтогенетического цикла представляется актуальным и позволит составить морфофункциональный портрет современного населения Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: этнос, метисы, морфофункциональные показатели, Якутия.

The article presents an overview of the scientific literature on the study of issues of the history of the origin of ethnic groups. Various theories and concepts of the ethnos based on different methodological approaches are described. The analysis of scientific literature has demonstrated that domestic researchers in their works, when dividing into groups, use different principles for determining ethnicity. Currently, the active migration processes observed all over the world and the expansion of socio-cultural borders have led to the formation of ethnically mixed groups of the population for several generations. A new anthropological type of population (mestizos) is being formed, which has distinctive morphofunctional indicators and, possibly, a specific level of climatic and geographic, social adaptation. Thus, the study of morphofunctional characteristics, patterns of physical development, individual typological features of a large stratum of the population (mestizos) at different segments of the ontogenetic cycle seems relevant and timely, and will make it possible to compile a morphofunctional portrait of the modern population of the Republic of Sakha (Yakutia).

Keywords: ethnos, mestizos, morphofunctional indicators, Yakutia.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ОСИНСКАЯ Алена Александровна** – к.м.н., доцент, osin_alen@rambler.ru, **ГУРЬЕВА Алла Борисовна** – д.м.н., проф., guryevaab@mail.ru.

С давних времен изучение исторического развития народов мира, их происхождения, речи, культуры, хозяйства, территории проживания, внешнего вида и др. вызывало научный интерес исследователей-этнографов [1, 2].

Важное место в этнографии занимают изучение вопросов истории возникновения этносов и исследование межэтнических взаимоотношений.

Целью нашего исследования является обобщение обширной научной

информации, касающейся вопросов теорий, концепций этноса, и разбор классификаций рас в анатомо-антропологических исследованиях. Для достижения данной цели нами поставлены следующие задачи: провести теоретический анализ научной и учебной литературы по проблеме исследования; систематизировать изученную информацию; рассмотреть основные расовые классификации современных ученых антропологов; описать основные принципы этнической дифференциации в современных медико-биологических исследованиях; сделать заключение по вопросам настоящей работы.

В советской и российской этнографии с 1923 г. широко используется в научных исследованиях термин «этнос», автором которого в его современном значении, а также родоначальником самостоятельной теории этноса был русский востоковед, антрополог, этнограф и этнолог Сергей Михайлович Широкогоров [38]. Несмотря на многовековые, многочисленные исследования ученых всего мира, в научной среде до сих пор отсутствует единство в подходе к определению этноса и этничности [23, 36]. Существует множество теорий и концепций этноса, основанных на разных подходах, например: этносы как социальные сообщества, возникшие в результате исторического процесса; как социально-экономическая целостность общества; как биологическая сторона человеческой природы; как взаимодействие развивающихся этносов с вмещающим ландшафтом и другими этносами (пассионарная теория этногенеза Льва Гумилёва). Несмотря на разнообразие теорий и концепций, по мнению большинства ученых, основными условиями возникновения этноса и в последующем главными его признаками является общность территории и языка. Дополнительными факторами формирования этноса могут служить общность религии, близость компонентов этноса в расовом отношении, наличие метисных (переходных) групп. В ходе этногенеза для определенного этноса формируются специфические черты материальной, духовной культуры, быта, психологических характеристик. Сформировавшаяся этническая общность представляет собой социальный организм, самовоспроизводящийся путём преимущественно этнически однородных браков и передачи новому поколению языка, культуры, традиций [5].

Известно, что наряду с перечисленными этническими различиями

между людьми существуют также морфофункциональные различия [5, 26]. Особенно сильно заметны физические или анатомо-антропологические различия между территориальными группами, удаленными друг от друга и живущими в различных климатогеографических условиях. В науке такие различия называют «расовыми». Расовые различия всегда наследственные, носят групповой характер, что позволяет исследователям определить понятие «раса» как территориальные группы людей, основанные на генетическом родстве, проявляющемся в определенном физическом сходстве по многим признакам. В научной антропологической литературе представлено большое количество классификаций человеческих рас [5, 23]. Согласно историческим источникам, люди с давних времен обращали внимание на наличие территориальных различий во внешнем облике человека. Основным разграничительным морфологическим признаком в первую очередь считался цвет кожи (пигментация). Даже в Библии выделяются три расы, происходящие от сыновей Ноя - Сима (желтокожие), Хама (чернокожие), Иафета (белокожие). В Древнем Египте в середине 3 тыс. до н.э. при изображении людей разного происхождения использовали четыре цвета. Красным цветом изображали египтян, для изображения народов Востока использовали жёлтый цвет, белым и черным цветами отображали северные и южные народы.

Проблема классификации рас до сих пор активно дебатруется [18, 38]. Считаем необходимым в данной работе рассмотреть основные расовые классификации современных ученых антропологов. Известный советский этнограф и антрополог Николай Николаевич Чебоксаров (1951) дал классификацию расовых типов, в которой выделил три большие расы: экваториальная (австрало-негроидная), евразийская (европеоидная) и азиатско-американская [36]. Большие расы подразделены на 22 малые расы, или расы второго порядка. Интересна схема расовых взаимоотношений, предложенная советским антропологом Георгием Францевичем Дебецом (1958). В своей схеме автор выделил три большие расы: негро-австралоидную, европеоидную и монголоидную. Каждая большая раса разделяется на несколько ветвей, в каждой ветви выделены малые расы, а в малых расах — типы. Переплетение и слияние расовых ветвей отражают процессы

смешения на разных этапах эволюции человека. В классификации Якова Яковлевича Рогинского и Максима Григорьевича Левина (1963) также выделены три большие расы: евразийская, экваториальная, азиатско-американская. Большие расы подразделяются на 5-6 малых рас, между большими расами выделено шесть промежуточных рас. В названиях рас авторы применили географический принцип, например, уральская, арктическая, эфиопская. Советский антрополог и анатом Виктор Валерианович Бунак представлял расовую классификацию в виде дерева (1980). Основные подразделения дерева автор назвал расовыми стволами: тропическим, южным, западным и восточным. Иерархию стволов и ветвей дерева В.В. Бунак разделял на основе диакритичности отдельных антропологических типов.

Современная медико-биологическая наука обладает широким спектром знаний об этнических особенностях морфофункциональных характеристик организма человека. Многочисленные исследования в разных областях медицины достоверно показали наличие особенностей в предрасположенности, возникновении, течении, лечении, реабилитации и профилактике различных нозологических форм у представителей отдельных этнических групп [12, 30, 40]. Анализ научной литературы показал, что достаточно часто отечественные исследователи в своих работах при разделении на группы используют принцип расовой принадлежности. В рамках настоящей работы не представляется возможным полноценно описать все научные труды, в основе которых лежит принцип расовой дифференциации. Так, В.С. Гладкая с соавт. (2008) в исследовании особенностей течения беременности и родов у женщин Хакасии разделила обследуемых на женщин-хакасок и женщин-европеоидов [12]. В своей работе, изучая молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена интерлейкина-4 населения Кемеровской области, А.В. Остапцева с соавт. (2006) выделила группы - малочисленное коренное население (телеуты и шорцы) и европеоиды [22]. Термины «монголоиды» и «европеоиды» используют в своих генетических исследованиях населения Восточной Сибири Л.И. Колесникова (2014) [19], в анатомо-антропологическом исследовании мужского населения Якутии Т.Г. Дегтярева (2015) [16] и др. [10, 17, 39]. Нередко в научных работах встречается понятие «аборигены». К примеру,

Т.П. Бартош с соавт. (2013) [24], А.Л. Максимов с соавт. (2011) [20] в своих научных трудах поделили население Магаданской области на аборигенную и европеоидную популяции.

Большое число исследователей являются приверженцами деления обследуемого населения на коренное и некоренное (пришлого). Так, исследуя физиологию микронутриентного статуса детей Югры, В.М. Чиглинцев с соавт. (2017) распределили обследуемых на группы лиц коренной и некоренной национальности [37]. Подобную типизацию использовали при изучении соматического здоровья студентов Казахстана Ж.Т. Суюндикова с соавт. (2012) [34], И.В. Кононова с соавт. (2021) [4] при анализе заболеваемости раком шейки матки в Арктической зоне Российской Федерации, Н.В. Борисова соавт. (2020) [6] при исследовании антропофункциональных показателей жителей Республики Саха (Якутия) и другие исследователи [8, 14, 33, 35]. Кроме того, встречаются и другие терминологические типизации этнической принадлежности. Например, лица славянской национальности, тюркские народы, кавказские народы, алтайские народы и др. [9, 29, 41].

В.Г. Николаев с соавт. (2015) в многочисленных исследованиях морфофункционального статуса населения Восточной Сибири придерживается более конкретного деления населения по национальностям, к примеру, хакасы, тувинцы, русские, буряты, долганы, эвены и др. [26]. Аналогичный подход был использован в работах Л.В. Синдеевой [31], А.Б. Гурьевой [15], В.А. Алексеевой [3], Р.Д. Юсупова [40], О.А. Берсенева [7], Е.Н. Сивцевой [21], С.И. Софроновой [32] и др. Подавляющее большинство ученых при определении этнической принадлежности используют метод опроса и учитывают национальность предков в трех поколениях для исключения метисации.

Рассмотрев часть обширных научных этнических дифференциаций, необходимо отметить отсутствие единого подхода к данному вопросу. Авторы не берутся судить, какая типизация является более приемлемой, так как в каждой конкретной работе учеными ставятся определенные цели и задачи, имеются определенные условия проведения научных работ, приверженность научной школе и многие другие грани исследовательской деятельности. Изучив литературу, мы пришли к выводу, что современной науке становится все сложнее идентифициро-

вать фенотипически и методом опроса этническую принадлежность, так как в настоящее время наблюдаемые во всем мире активные миграционные процессы, расширение социокультурных границ привели к формированию этнически смешанных групп населения на протяжении нескольких поколений. Таким образом, формируются новые антропологические типы населения (метисы), которые обладают отличительными морфофункциональными показателями и, возможно, специфическим уровнем климатогеографической, социальной адаптации. В научной литературе встречаются медико-биологические исследования метисированного населения [11, 25, 27, 28]. Т.В. Годовых (2011), изучая физическое развитие детского населения Чукотки, учитывает процессы метисации аборигенов [13]. В группу метисов автор включил детей, у которых один из родителей не относился к малочисленным народам Севера. Т.В. Годовых указывает на морфофункциональные особенности компонентов роста и развития детей и предполагает, что метисация аборигенов приводит к формированию «адаптивного типа».

Таким образом, морфофункциональные характеристики на разных отрезках онтогенетического цикла, закономерности физического развития, индивидуально-типологические особенности большого пласта населения (метисов) остаются недостаточно изученными. Нам представляется наиболее интересным на данном этапе научного исследования изучить морфофункциональные и индивидуально-типологические характеристики популяции метисированного юношеского населения Республики Саха (Якутия).

Литература

1. Алексеев А.Н. Формирование якутского народа. / А.Н. Алексеев, Р.И. Бравина // История Якутии. В 3 томах. - Новосибирск: Новосибирский филиал ФГУП "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2020. - С. 223-230.
2. Алексеев А.Н., Бравина Р.И. Formation of the Yakut people / A.N. Alekseev, R.I. Bravina // History of Yakutia. In 3 volumes. - Novosibirsk: Novosibirsk Branch of the Federal State Unitary Enterprise "Academic Scientific Publishing and Book Distribution Center "Nauka", 2020: 223-230.
3. Алексеев А.Н. Заключение / А.Н. Алексеев, Р.И. Бравина, Е.Н. Романова // Там же. - Новосибирск: Новосибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2020. - С. 475-478.
4. Алексеев А.Н. Conclusion / Alekseev A.N., R.I. Bravina, E.N. Romanova // History of Yakutia. In 3 volumes. - Novosibirsk: Novosibirsk Branch of the Federal State Unitary Enterprise "Academic Scientific Publishing and Book

Distribution Center "Nauka", 2020: 475-478.

3. Алексеева В.А. Особенности габаритных и компонентных показателей у женщин 75-90 лет русской национальности Якутска / В.А. Алексеева, А.Б. Гурьева // Успехи геронтологии. - 2017. - Т. 30, № 4. - С. 538-541.

Alekseeva V.A. Features of overall and component indicators in women aged 75-90 years of russian nationality of Yakutsk / V.A. Alekseeva, A.B. Gur'eva // Advances in Gerontology. - 2017. - V. 30, No. 4. - P. 538-541.

4. Анализ заболеваемости раком шейки матки в Арктической зоне Российской Федерации для выявления регионов остро нуждающихся в его профилактике / И.В. Кононова, М.П. Кириллина, С.И. Софронова, Ф.А. Захарова // Якутский медицинский журнал. - 2021. - № 4 (76). - С. 103-106.

Analysis of the incidence of cervical cancer in the Arctic zone of the Russian Federation to identify regions in dire need of its prevention / I.V. Kononova, M.P. Kirillina, S.I. Sofronova, F.A. Zakharova // Yakut medical journal. 2021. - No. 4. - P. 103-106.

5. Антропология: учебник / Е.Н. Хрисанфова, И.В. Перевозчиков. - 4-е изд. - М.: Изд-во Моск. ун-та «Наука», 2005. - 400 с.

Anthropology: student's book / E. N. Khristanfova, I. V. Perevozchikov. - 4th edit. - Moscow: Publishing house of the university 'Science'. 2005. - P. 400.

6. Афанасьева Е.Б. Состояние антропофункциональных показателей у коренных и пришлых жителей Республики Саха (Якутия) / Е.Б. Афанасьева, Н.В. Борисова // Журнал медико-биологических исследований. - 2020. - Т. 8, № 3. - С. 309-313.

Afanasyeva E.B. State of anthropofunctional indicators in indigenous and alien residents of the Republic of Sakha (Yakutia) / E.B. Afanasyeva, N.V. Borisova // Journal of Biomedical Research. - 2020. - V. 8, No. 3. - P. 309-313.

7. Берсенёва О.А. Этно-популяционные особенности питания пациентов с метаболическим синдромом / О.А. Берсенёва, Е.С. Агеева // Сибирское медицинское обозрение. - 2019. - № 5 (119). - С. 38-46.

Bersenyova O.A. Ethno-population features of nutrition in patients with metabolic syndrome / O.A. Bersenyova, E.S. Ageeva // Siberian Medical Review. - 2019. - No. 5, (119). - P. 38-46.

8. Бикбулатова Л.Н. Элементные маркеры воздействия на организм свинца и кадмия у некоренного и коренного населения Ямало-Ненецкого автономного округа / Л.Н. Бикбулатова, В.И. Корчин, Т.Я. Корчина // Микроэлементы в медицине. - 2021. - Т. 22, № 4. - С. 43-49.

Bikbulatova L.N. Elemental markers of exposure to lead and cadmium in the non-indigenous and indigenous population of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug / L.N. Bikbulatova, V.I. Korchin, T.Ya. Korchina // Microelements in medicine. - 2021. - V. 22, No. 4. - P. 43-49.

9. Бохан Н.А. Этнокультуральные особенности течения алкогольных психозов в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Бохан, Н.П. Матвеева, М.И. Афонская // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2010. - № 2 (59). - С. 125-128.

Bohan N.A. Ethnocultural features of the course of alcoholic psychoses in the Republic of Sakha (Yakutia) / N.A. Bohan, N.P. Matveeva, M.I. Afonskaya // Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. - 2010. - No. 2 (59). - P. 125-128.

10. Выявление наиболее информативных метаболических показателей у девушек-подростков двух этнических групп с экзогенно-конституциональным ожирением / М.А. Да-

- ренская, Л.В. Рычкова, Н.В. Семёнова, С.И. Колесников, Л.И. Колесникова // Технологии живых систем. - 2021. - Т. 18, № 3. - С. 58-66.
- Identification of the most informative metabolic parameters in adolescent girls of two ethnic groups with exogenous constitutional obesity / M.A. Darenskaya, L.V. Rychkova, N.V. Semyonova, S.I. Kolesnikov, L.I. Kolesnikova // Technologies of living systems. - 2021. - V. 18, No. 3. - P. 58-66.
11. Гладкая В.С. Оценка физического развития женщин Хакасии с применением индекса полового диморфизма / В.С. Гладкая, Л.И. Вериго // Морфологические ведомости. - 2008. - № 3-4. - С. 108-111.
- Gladkaya V.S. Assessment of the physical development of women in Khakassia using the index of sexual dimorphism / V.S. Gladkaya, L.I. Verigo // Morphological Newsletter. - 2008. No. 3-4. P. 108-111.
12. Гладкая В.С. Этнические и конституциональные особенности течения беременности и родов у женщин Хакасии / В.С. Гладкая, А.Т. Егорова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т. 7, № 3. - С. 23-26.
- Gladkaya V.S. Ethnic and constitutional features of the course of pregnancy and childbirth in women of Khakassia / V.S. Gladkaya, A.T. Egorova // Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. - 2008. - V. 7, No. 3. - P. 23-26.
13. Годовых Т.В. Онтогенетические трансформации физического развития детской популяции Чукотки / Т.В. Годовых // Вестник антропологии. - 2011. - № 20. - С. 79-84.
- Godovyh T.V. Ontogenetic transformations of the physical development of the child population of Chukotka / T.V. Godovyh // Herald of Anthropology. - 2011. - No. 20. - P. 79-84.
14. Грицинская В.Л. Показатели роста и развития детей в Республике Тыва в зависимости от вида вскармливания / В.Л. Грицинская, Н.О. Санчат // Children's Medicine of the North-West. - 2021. - Т. 9, № 2. - С. 38-44.
- Gricinskaya V.L. Indicators of growth and development of children in the Republic of Tyva depending on the type of feeding / V.L. Gricinskaya, N.O. Sanchat // Children's Medicine of the North-West. - 2021. - V. 9, No. 2. - P. 38-44.
15. Гурьева А.Б. Этновозрастные особенности физического статуса женского населения Республики Саха (Якутия) / А.Б. Гурьева, В.Г. Николаев, В.А. Алексеева // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 4. - С. 181.
- Gurieva A.B. Ethnic and age features of the physical status of the female population of the Republic of Sakha (Yakutia) / A.B. Gurieva, V.G. Nikolaev, V.A. Alekseeva // Modern problems of science and education. - 2018. - No. 4. - P. 181.
16. Дегтярева Т.Г. Некоторые аспекты анатомо-антропологических исследований мужского населения Республики Саха (Якутия) / Т.Г. Дегтярева, А.Б. Гурьева // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 3. - С. 118.
- Degtyareva T.G. Some aspects of anatomical and anthropological studies of the male population of the Republic of Sakha (Yakutia) / T.G. Degtyareva, A.B. Gur'eva // Modern problems of science and education. - 2015. - No. 3. - P. 118.
17. Клинико-эпидемиологические проявления гепатоцеллюлярной карциномы в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Северо-восточной Азии / Н.Д. Ющук, И.В. Малов, О. Ваатархуу, Е.Д. Савилов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2018. - № 6. - С. 25-31.
- Clinical and epidemiological manifestations of hepatocellular carcinoma in ethnic groups of Caucasians and Mongoloids living in Northeast Asia / N.D. YUshchuk, I.V. Malov, O. Baatarhуu, E.D. Savilov i dr. // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. - 2018. - No. 6. - P. 25-31.
18. Козинцев А.Г. Европеоиды, монголоиды, австралоиды: стадиальность или метисация? / А.Г. Козинцев // Радловский сборник. Научные исследования и музейные проекты МАЭ РАН в 2013 г. Санкт-Петербург, 2014. - С. 27-35.
- Kozintsev A.G. Caucasoids, Mongoloids, Australoids: stadiality or miscegenation? / A.G. Kozintsev // Radlovsky collection. Scientific research and museum projects of the MAE RAS in 2013, St. Petersburg, 2014 / - P. 27-35.
19. Колесникова Л.И. Распространенность полиморфизма ALA16VAL гена SOD2 в выборках монголоидов и европеоидов, проживающих на территории Восточной Сибири / Л.И. Колесникова, Т.А. Байрова, О.А. Первушина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2014. - № 2 (96). - С. 29-31.
- Kolesnikova L.I. The prevalence of the ALA-16VAL polymorphism of the SOD2 gene in samples of Mongoloids and Caucasians living in Eastern Siberia / L.I. Kolesnikova, T.A. Bairova, O.A. Pervushina // Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2014. - No. 2 (96). - P. 29-31.
20. Максимов А.Л. Особенности структуры кардиоритма у нормотоников аборигенов и европеоидов, постоянных жителей прибрежной зоны Магаданской области / А.Л. Максимов, А.Н. Лоскутова // Экология человека. - 2011. - № 6. - С. 11-16.
- Maksimov A.L. Features of the structure of the heart rhythm in normotonic natives and Caucasians, permanent residents of the coastal zone of the Magadan region / A.L. Maksimov, A.N. Loskutova // Human ecology. - 2011. - No. 6. - P. 11-16.
21. Микроэлементный состав сыворотки у долган Якутии в условиях промышленного освоения территорий проживания / Е.Н. Сивцева, С.С. Шадрина, А.И. Сивцева, В.Н. Мельников [и др.] // Микроэлементы в медицине. - 2021. - Т. 22, № 4. - С. 50-61.
- Microelement composition of serum in dolgans of Yakutia in the conditions of industrial development of territories of residence / E.N. Sivceva, S.S. SHadrina, A.I. Sivceva, V.N. Mel'nikov i dr. // Microelements in medicine. - 2021. - V. 22, No. 4. - P. 50-61.
22. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена интерлейкина-4 у телеутов, шорцев и европеоидов Кемеровской области / А.В. Остапцева, А.В. Шабалдин, В.Р. Ахматьянова, В.И. Минина [и др.] // Медицинская иммунология. - 2006. - Т. 8, № 5-6. - С. 737-740.
- Molecular genetic analysis of polymorphism of the interleukin-4 gene in Teleuts, Shors and Caucasoids of the Kemerovo region / A.V. Ostapceva, A.V. SHabal'din, V.R. Ahmatyanova, V.I. Minina [et al.] // Medical immunology. - 2006. - V. 8, No. 5-6. - P. 737-740.
23. Народы. Расы. Культуры / Н.Н. Чебоксаров, И.А. Чебоксарова. - М.: Наука, 1985. - 272 с.
- Peoples. Races. Culture / Cheboksarov N.N., SHeboksarova I.A. - M.: Nauka, 1985. - 272 p.
24. Нейродинамические показатели старшекласников различных этнических групп магаданской области / Т.П. Бартош, А.Л. Максимов, О.П. Бартош, М.В. Мычко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - № 2. - С. 51-58.
- Neurodynamic parameters of high school students of various ethnic groups of the Magadan region / T.P. Bartosh, A.L. Maksimov, O.P. Bartosh, M.V. Mychko // Reproductive health of children and adolescents. - 2013. - No. 2. - P. 51-58.
25. Особенности формирования и развития зубочелюстной системы у метисов на примере клинического наблюдения / В.А. Дистель, Г.И. Скрипкина, А.В. Карницкий, Е.А. Матешук // Актуальные вопросы детской стоматологии: сборник всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Киров, 25-26 ноября 2020 года. - Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. - С. 80-83.
- Features of the formation and development of the dentoalveolar system in metis on the example of clinical observation / V.A. Distel, G.I. Skripkina, A.V. Karnickiy, E.A. Mateshuk // Actual issues of pediatric dentistry: collection of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, Kirov, November 25-26, 2020. - Kirov: 2021. - P. 80-83.
26. Очерки интегративной антропологии / В.Г. Николаев, Н.Н. Медведева, В.Н. Николаев, М.М. Петрова [и др.] - Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 2015. - 326 с.
- Essays on Integrative Anthropology / Nikolaev V.G., Medvedeva N.N., Nikolenko V.N., Petrova M.M. [et al.] - Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 2015. - 326.
27. Полиморфизм гена цитохрома P450 CYP1A1 (ILE462VAL) у потомков смешанных браков тундровых ненцев с русскими / Л.Э. Табиханова, Л.П. Осипова, Т.В. Чуркина, Е.Н. Воронина, М.Л. Филиппенко // Биомедицина-2016. Сборник материалов форума. - 2016. - С. 135.
- Polymorphism of the cytochrome P450 gene CYP1A1 (ILE462VAL) in descendants of mixed marriages of tundra Nenets with Russians / L.E. Tabikhonova, L.P. Osipova, T.V. CHurkina, E.N. Voronina, M.L. Filippenko // Biomedicine-2016. collection of forum materials. - 2016. - P. 135.
28. Половой диморфизм по морфологическим показателям у юношей и девушек смешанной национальности (метисов), проживающих в Республике Саха (Якутия) / В.Г. Старостин, Н.В. Никифоров, Л.С. Алексеева, Н.С. Филиппов [и др.] // Культура физическая и здоровье. - 2019. - № 1 (69). - С. 84-86.
- Sexual dimorphism in morphological parameters in boys and girls of mixed nationality (metis) living in the Republic of Sakha (Yakutia) / V.G. Starostin, N.V. Nikiforov, L.S. Alekseeva, N.S. Filippov [et al.] // Physical culture and health. - 2019. - No. 1 (69). - P. 84-86.
29. Почешкова Э.А. Оценка межэтнических различий народов Западного Кавказа (по мультиаллельным аутосомным днк-маркерам) / Э.А. Почешкова // Медицинская генетика. - 2008. - Т. 7, № 2 (68). - С. 3-9.
- Pocheshkhova E.A. Evaluation of interethnic differences among the peoples of the Western Caucasus (by multiallelic autosomal DNA markers) / E.A. Pocheshkhova // Medical genetics. - 2008. - 7, No. 2 (68). - P. 3-9.
30. Проблема расы в российской физической антропологии / Т.И. Алексеева, Е.В. Балановская, В.Ю. Баходдина [и др.] // Институт этнологии и антропологии РАН. - Москва: Институт этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН, 2002. - 96 с.

The problem of race in Russian physical anthropology / T.I. Alekseeva, E.V. Balanovskaya, V. YU. Baholdina i dr. // Institute of Ethnology and Anthropology RAS. - Moscow: N.N. Miklukho-Maclay Institute of Ethnology and Anthropology. RAS, 2002. - 96 p.

31. Синдеева Л.В. Характеристика компонентного состава тела студентов различных этнических групп в контексте доктрины здоровья / Л.В. Синдеева, Е.В. Замкова, Г.Н. Казакова // *The Newman in Foreign Policy*. - 2019. - № 48 (92). - С. 13-15.

Sindeeva L.V. Characteristics of the component composition of the body of students of various ethnic groups in the context of the doctrine of health / L.V. Sindeeva, E.V. Zamkova, G.N. Kazakova // *The Newman in Foreign Policy*. - 2019. - No. 48 (92). P. 13-15.

32. Софронова С.И. Особенности липидного и углеводного обменов у коренного населения Якутии в зависимости от этнической принадлежности / С.И. Софронова, А.Н. Романова, В.М. Николаев // *Атеросклероз*. - 2018. - Т. 14, № 3. - С. 34-38.

Sofronova S.I. Features of lipid and carbohydrate metabolism in the indigenous population of Yakutia depending on ethnicity / S.I. Sofronova, A.N. Romanova, V.M. Nikolaev // *Atherosclerosis*. - 2018. - V. 14, No. 3. - P. 34-38.

33. Сравнительная оценка частоты дислипидемии среди коренного населения арктической зоны Якутии / Л.Д. Олесова, Г.Е. Миронова, З.Н. Кривошапкина [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. - 2018. - № 2 (62). - С. 30-34.

Comparative assessment of the frequency of dyslipidemia among the indigenous population of the Arctic zone of Yakutia / L.D. Olesova, G.E. Mironova, Z.N. Krivoshapkina, E.I. Semenova [et al.] // *Yakut medical journal*. - 2018. - No. 2 (62). - P. 30-34.

34. Суюндикова Ж.Т. Оценка соматического здоровья студенток коренного и пришлого населения Республики Казахстан / Ж.Т. Суюндикова, Д.З. Шибкова // *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. - 2012. - № 21 (280). - С. 16-19.

Suyundikova ZH.T. Assessment of somatic health of female students of the indigenous and alien population of the Republic of Kazakhstan / ZH.T. Suyundikova, D.Z. SHibkova // *Bulletin of the South Ural State University*. Series: Education, healthcare, physical culture. - 2012. - No. 21(280). P. 16-19.

35. Учакина Р.В. Функционирование щитовидной железы у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья / Р.В. Учакина, С.В. Супрун, В.К. Козлов // *Дальневосточный медицинский журнал*. - 2012. - № 4. - С. 93-95.

Uchakina R.V. The functioning of the thyroid gland in pregnant women of the indigenous and alien population of the Amur region / R.V. Uchakina, S.V. Suprun, V.K. Kozlov // *Far Eastern Medical Journal*. - 2012. - No. 4. - P. 93-95.

36. Человеческие расы / М.Ф. Нестурх; под ред. Н.Н. Чебоксарова. - Изд. 3-е, ред. - М.: Просвещение, 1965. - 104 с.

Human races / M.F. Nesturh; edit. By N.N. Cheboksarova. Publ. 3. M.: Prosveshchenie, 1965. - 104 p.

37. Чиглинцев В.М. Физиологический статус микроэлементов у детей школьного возраста, проживающих в климатических условиях ХМАО-Югры / В.М. Чиглинцев, А.Г. Привалова // *В мире научных открытий*. - 2016. - № 11 (83). - С. 170-181.

Chiglintsev V.M. Physiological status of trace elements in schoolchildren living in the climatic conditions of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra / V.M. Chiglintsev, A.G. Privalova // *In the world of scientific discoveries*. - 2016. - No. 11 (83). - P. 170-181.

38. Широкогоров С.М. Этнос. Исследование основных принципов изменения этнических и этнографических явлений / С.М. Широкогоров. - Шанхай: Отдельный оттиск из LXVII Известий Восточного факультета Государственного Дальневосточного университета, 1923. — 134 с. (переиздана в С. М. Широкогоров. Избранные работы и материалы, Книга 1, Владивосток, Издательство Дальневосточного университета, 2001).

Shirokogorov S.M. Ethnos. Study of the basic principles of change in ethnic and ethnographic phenomena. - Shanghai: The offprint from the LXVII Proceedings of the Oriental Faculty of the State Far Eastern University, 1923. — 134 p. (reprinted in S. M. Shirokogorov. Selected works and materials, Book 1, Vladivostok, Far Eastern University Press, 2001).

39. Эпидемиологические различия гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас с учетом популяционного полиморфизма генов интерферона / С.И. Малов, И.В. Малов, Е.Д. Савилов, Д. Гантулга [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. - 2015. - Т. 14, № 3 (82). - С. 31-36.

Epidemiological differences of hepatitis C in representatives of Caucasian and Mongoloid races, taking into account population polymorphism of interferon genes / S.I. Malov, I.V. Malov, E.D. Savilov, D. Gantulga i dr. // *Epidemiology and vaccination*. - 2015. - V. 14, No. 3 (82). - P. 31-36.

40. Этнические особенности зубочелюстных дуг у населения Восточной Сибири / Р.Д. Юсупов, С.В. Дмитриенко, Т.С. Чижикова [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2015. - № 3-4. - С. 715-720.

Ethnic features of dentoalveolar arches in the population of Eastern Siberia / Yusupov R.D., Dmitrienko S.V., Chizhikova T.S., Chizhikova T.V., Magomadov I. // *International Journal of Applied and Basic Research*. - 2015. - No. 3-4. P. 715-720.

41. Этнотерриториальные вариации характера распределения генов биотрансформации этанола в популяциях тюркоязычных народов Западной Сибири / Д.О. Долинина, Н.В. Солопекин, А.В. Толстикова, А.Ю. Щетинина // *Медицинская генетика*. - 2016. - Т. 15, № 4 (166). - С. 32-35.

Ethnoterritorial variations in the nature of the distribution of ethanol biotransformation genes in the populations of the Turkic-speaking peoples of Western Siberia / D.O. Dolinina, N.V. Solopekin, A.V. Tolstikova, A.YU. SHCHetinina // *Medical genetics*. - 2016. - V. 15, No. 4 (166). - P. 32-35.



А.А. Лыткина, Д.К. Гармаева, Л.И. Аржакова,
С.П. Винокурова, В.А. Макарова, М.В. Кардашевская

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АНАТОМИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.25

УДК 611.411.

С целью установить региональные референсные диапазоны нормальной ультразвуковой анатомии щитовидной железы у лиц юношеского возраста, проживающих в Республике Саха (Якутия), были обследованы юноши и девушки в возрасте 16-21 года. Обследуемым было проведено ультразвуковое исследование с измерением линейных размеров и определением тиреоидного объема. Количественная характеристика щитовидной железы, полученная в результате проведенного исследования, позволила выявить закономерности изменчивости прижизненной анатомии этого вариабельного органа у лиц юношеского возраста, проживающих в РС (Я), в зависимости от пола.

Ключевые слова: щитовидная железа, УЗИ, объем щитовидной железы, линейные размеры.

In order to establish regional reference ranges for normal ultrasound anatomy of the thyroid gland in adolescents living in the Republic of Sakha (Yakutia), boys and girls aged 16-21 years were examined. The subjects underwent an ultrasound examination with the measurement of linear dimensions and the determination of thyroid volume. The quantitative characteristics of the thyroid gland, obtained as a result of the study, made it possible to identify patterns of variability in the intravital anatomy of this variable organ in adolescents living in the RS (Y), depending on gender.

Keywords: thyroid gland, ultrasound, the volume of the thyroid gland, linear dimensions.

Введение. В настоящее время ранняя диагностика патологических изменений в щитовидной железе является залогом успешного лечения, основная роль при этом отводится прижизненным методам исследования. Ультразвук высокого разрешения считается лучшим методом визуализации для оценки щитовидной железы, поскольку он доступен, неинвазивен и обладает высокой чувствительностью в отношении обнаружения и характеристики узлов щитовидной железы [4,10,15,22]. Известно, что линейные размеры и тиреоидный объем подвержены индивидуальным колебаниям [3,7,13,17,23]. В связи с этим в практике часто необходимы анатомические стандарты, учитывающие возраст и пол человека. В настоящий момент остается актуальным вопрос о вариабельности форм щитовидной железы у жителей различных

регионов [11,14,16]. В связи с тем, что диагностика патологии щитовидной железы связана с ультразвуковым исследованием, углубление сведений о региональных особенностях показателей анатомической нормы щитовидной железы является актуальной научно-практической задачей.

Материал и методы исследования. Обследовано 193 студента в возрасте 16 - 21 года, проживающих в Республике Саха (Якутия). Всем обследуемым проведена ультразвуковая диагностика щитовидной железы на портативном ультразвуковом сонографе Mindray M7, с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц по методике В.В. Митькова [4]. Для минимизации погрешностей определения ультразвуковой анатомии щитовидной железы исследования проводились одним специалистом. По результатам ультразвукового исследования у 27 обследуемых была обнаружена эхопатология щитовидной железы, что послужило критерием исключения. Проведен описательный и количественный анализ 166 сканогам щитовидной железы без эхопатологии. Обследуемые разделены на 2 группы по гендерному признаку: девушки - 82, юноши - 84. В каждой группе оценены линейные размеры и объем щитовидной железы. Форма щитовидной железы определена по методике Косянчук [2]. Расчет объема производился по формуле Brunn [9]:

$V=A \times B \times C \times 0,479$, где V – объем доли, $см^3$, A – длина доли, $см$, B – толщина доли, $см$, C – ширина доли, $см$, $0,479$ – поправочный коэффициент для определения объема структур эллипсоидной формы. Количественные данные подвергнуты вариационно-статистической обработке. Выполненная работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие субъектов исследования в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Исследование проводилось при добровольном информированном согласии.

Результаты и обсуждение. По результатам УЗ-исследования у 166 обследованных лиц щитовидная железа имела нормальное расположение, ровные четкие контуры, однородную структуру, среднюю эхогенность.

В обеих группах исследуемых наблюдается значительный диапазон линейных параметров правой боковой доли щитовидной железы. При анализе толщины (передне-заднего размера) правой доли у группы юношей показатели колебались от 12,3 до 21,5 мм, при среднем значении $16,1 \pm 1,9$ мм. Ширина варьирует в пределах 11,3-26,7 мм при среднем значении $17,2 \pm 1,8$ мм. Индивидуальные различия длины правой боковой доли находились в диапазоне от 33,3 до 56,7 мм при среднем значении

ЛЫТКИНА Алина Альбертовна - врач УЗ диагностики ГАУ РС(Я) «Якутская городская больница №3», gidro1777@mail.ru; МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., **АРЖАКОВА Лена Игнатьевна** – к.м.н., доцент, **ВИНОКУРОВА Светлана Петровна** – к.м.н., доцент; **МАКАРОВА Виктория Алексеевна** – гл. врач ООО «Доктор Уро-Анд», медицинская клиника «Delta»; **КАРДАШЕВСКАЯ Мария Васильевна** – ст. препод. Чурапчинского гос. ин-та физкультуры и спорта.

Таблица 1

Количественные параметры объема щитовидной железы

Щитовидная железа	Юноши			Девушки		
	средний объем, см ³	min	max	средний объем, см ³	min	max
Правая доля	6,1±1,7	3,1	14,4	5,0±1,9	2,2	12
Левая доля	5,2±1,1	2,8	8,0	4,6±1,9	1,9	11,7
Общий объем	11,4±2,6	5,7	20,4	9,7±3,6	4,1	17,6

Таблица 2

Распределение форм щитовидной железы

Форма щитовидной железы	Юноши		Девушки	
	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %
В виде «бабочки»	51	60,7	43	52,4
В виде буквы «Н»	18	21,4	24	29,3
Ладьевидная	4	4,8	3	3,7
Полулунная	9	10,7	11	13,4
Без перешейка	2	2,4	1	1,2

45,1±4,8 мм. В группе девушек при оценке линейных параметров правой боковой доли щитовидной железы получены следующие данные: толщина правой доли находилась в диапазоне от 11,2 до 19,5 мм, при среднем значении 14,8±1,8 мм. Ширина колебалась от 10,3 до 25,4 мм при среднем значении 16,7±3,3 мм. Такой количественный показатель, как длина, находился в пределах 28,7-53,3 мм, среднее значение 41,0±4,2 мм.

При анализе ультразвуковых параметров левой боковой доли получены следующие результаты. В группе юношей средняя длина составляет 43,6±3,8 мм, минимальная 30,9 мм и максимальная 55,9 мм. У девушек средняя длина левой боковой доли оказалась меньше, чем у юношей, и составила 40,3±3,4 мм, минимальные и максимальные значения 28,9 мм и 50,4 мм соответственно. Ширина левой доли у девушек колеблется от 11,3 до 23,4 мм (среднее значение 16,1±2,8 мм), толщина от 10,5 до 19,1 мм (14,3±2,1 мм). Для юношей эти показатели составили 12,3-20,7 мм (среднее значение 16,4±1,5 мм), толщина 12,3-19,1 мм (15,1±1,3 мм).

Особое внимание в расчете размера щитовидной железы уделяется тиреоидному объему (табл. 1).

Морфометрический анализ правой и левой боковых долей в обеих группах показал, что линейные параметры и тиреоидный объем правой доли превышают показатели левой доли со значительной разницей максимальных и минимальных показателей.

Для определения формы щитовидной железы методом ультразвукового исследования нами была выбрана методика оценки по перешейку и расстоянию верхних и нижних полюсов боковых долей щитовидной железы (табл. 2). В обеих группах наиболее часто встречается щитовидная железа в форме бабочки (тонкий и узкий перешеек, крупные боковые доли, расстояние между верхними полюсами боковых долей больше, чем между нижними полюсами) – у юношей 60,7%, у девушек 52,4 %. Форма щитовидной железы в виде буквы «Н» (узкий и тонкий перешеек, высокие боковые доли и незначительная разница между расстоянием верхних и нижних полюсов боковых долей) преобладает в группе девушек - 29,3 % случаев. Значительно реже в обеих группах встречались формы с выраженным перешейком: ладьевидная и полулунная формы.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными других исследований, проведенных в мире [8,12,18-21,24], тиреоидный объем находится в незначительно высоком диапазоне значений, но сопоставим с данными других регионов России [1,5,6], вероятнее всего это связано с климатогеографическим йододефицитным состоянием региона, недостаточностью микроэлементов и т.д. В связи с этим возникает необходимость проведения дополнительных исследований: гормональный статус, консультация эндокринолога для исключения эндокринной патологии, в том числе субклинического гипотериоза.

Заключение. В ходе выполненных работ выявлена значительная вариабельность линейных размеров и форм щитовидной железы в зависимости от пола. Сформированы региональные диапазоны индивидуальных различий щитовидной железы в зависимости от пола у лиц юношеского возраста. В результате исследований выявлено, что линейные параметры и общий объем щитовидной железы у юношей больше в среднем на 8%, чем у девушек. Наибольшая разница (17 %) выявлена в объеме правой доли, наименьшая (1,5%) в ширине левой доли. Объем щитовидной железы больше у юношей ($p < 0,05$), чем у девушек (11,4±2,6 см³ и 9,7±3,6 см³ соответственно). Поскольку объем щитовидной железы зависит от ан-

тропометрических и клинических детерминант, мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования для установления региональных стандартов объема щитовидной железы в Республике Саха (Якутия).

Литература

1. Агеенко К.И. Макроанатомия щитовидной железы у жителей г. Магадана / К.И. Агеенко, А.Л. Горбачев, Э.Е. Шуберт // Фундаментальные исследования. - 2011. - №6. - С. 18-22.
2. Агеенко К.И. Macroanatomy of the thyroid gland among residents of the city of Magadan / K.I. Ageenko, A.L. Gorbachev, E.E. Schubert // Fundamental research. - 2011. - № 6. - P. 18-22.
3. Косячук Н.А. Результаты ультразвукового обследования щитовидной железы жителей Воронежской области / Н.А. Косячук, А.В. Черных // Наука и образование: современные тренды. - 2015. - № 1 (7) - С. 29-38.
4. Kosyachuk N.A. The results of ultrasound examination of the thyroid gland of residents of the Voronezh region / N.A. Kosyachuk, A.V. Chernykh // Science and education: modern trends. - 2015. - No. 1 (7) - P. 29-38.
5. Лютая Е.Д. Распределение соматотипов и конституциональные особенности размеров щитовидной железы у лиц 8 - 15 лет Волгоградского региона / Е.Д. Лютая, С.А. Змеев // Вестник Волгоградского гос. ун-та. - 2011. - № 2 (38). - С. 79 - 82.
6. Lyutaya E.D, Zmeev S.A. Distribution of somatotypes and constitutional features of the size of the thyroid gland in persons 8 - 15 years of the Volgograd region / E.D. Lyutaya, S.A. Zmeev // Bulletin of Volgograd State University. - 2011. - № 2 (38). - P. 79 - 82.
7. Митьков В.В. Общая ультразвуковая диагностика: практич. руковод. по ультра-

звуковой диагностике: / В.В. Митьков. - М.: Видар-М, 2019. -756 с.

Mitkov V.V. Practical guide to ultrasound diagnostics: General ultrasound diagnostics / V.V. Mitkov. - Moscow: Vidar-M, 2019. - 756 p.

5. Мухина Т.С.. Органометрическое исследование щитовидной железы в связи с полом, возрастом и соматической патологией / Т.С. Мухина, В.В. Харченко, А.А. Должиков // Человек и его здоровье: Курский научно-практич. вестник. - 2007. - № 4. - С. 62–67.

Mukhina T.S. Organometric study of the thyroid gland in relation to gender, age and somatic pathology / T.S. Mukhina, V.V. Kharchenko, A.A. Dolzhikov // Man and his health: Kursk scientific and practical bulletin. - 2007. - No. 4. - P. 62–67.

6. Чаплыгина Е.В. Закономерности ультразвуковой анатомии щитовидной железы и их клиническое значение / Е.В. Чаплыгина, М.Б. Кучиева // Науч.-медицин. вестник Центрального Черноземья. - 2013. - № 52. - С. 128-134.

Chaplygina E.V. Patterns of ultrasonic anatomy of the thyroid gland and their clinical significance / E.V. Chaplygin, M.B. Kuchieva // Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region. - 2013. - № 52. - P. 128-134.

7. Ahidjo A. Ultrasound determination of thyroid gland volume among adult Nigerians / A. Ahidjo, A. Tahir, M. Tukur // The Internet Journal of Radiology. - 2005. - № 2 (4). - P. 2-5.

8. Aydiner O. Normative data of thyroid volume ultrasonographic evaluation of 422 subjects aged 0-55 years / O. Aydiner, A.E. Karakoc, A. İhsan, T. Serap, B. Abdullah // Journal of clinical research in pediatric endocrinology. - 2015. - No. 7(2). - P. 98–101. DOI:10.4274/JCRPE.1818

9. Brunn J. Volumetric analysis of thyroid lobes by realtime ultrasound / J. Brunn,

V. Block, G. Ruf [et al.] // Dtsch.Med.Wschr.-1981.-V.106.-P. 1338-1340.

10. Germano A. Normal ultrasound anatomy and common anatomical variants of the thyroid gland plus adjacent structures – A pictorial review / A. Germano, W. Schmitt, M. Rio, M. Rui // Clinical Imaging. – 2019. – No. 58. – P.114-128. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.07.002

11. Ivanac G. Ultrasonographic measurement of the thyroid volume / G. Ivanac, B. Rozman, F. Skreb, B. Brkljacic, L. Pavic // Collegium Anthropologicum. - 2004. - No. 28. - P. 287-291.

12. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index / I. Kaloumenou, M. Alevizaki, C. Ladopoulos [et al.]// Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. - 2007. - No. 17. - P. 875-881. DOI:10.1089/thy.2006.0327

13. Kamran M. Correlation of thyroid gland volume with age and gender in a subset of Karachi population / M. Kamran, N. Hussain, M. Ali // Pakistan Journal of Medical Dent. – 2014. – No. 3(2) - P. 26-32.

14. Kayastha P. Study of thyroid volume by ultrasonography in clinically euthyroid patients / P. Kayastha, S. Paudel, D. Shrestha, R. Ghimire, S. Pradhan // Journal of Institute of Medicine Nepal. – 2010. – No. 32. - P. 36-43.

15. Langer J.E. Sonography of the thyroid / J.E. Langer // Radiologic Clinics of North America. - 2019. - No. 57. - P. 469-483.

16. Thyroid dimensions of Korean adults on routine neck computed tomography and its relationship to age, sex, and body size / D. Lee, K. Cho, D. Sun [et al.] // Surgical and Radiologic Anatomy. - 2006. - No. 28(1). - P. 25–32. DOI: 10.1007/s00276-005-0042-3

17. Maevskij A. Relations sonographic parameters of thyroid gland with indicators of struc-

ture and size of the body in healthy men and women up to 25 years / A. Maevskij, V. Sikora, V. Gnennaya, A. Shayuk // Biomedical and biosocial anthropology. - 2016 – No. 1(26). - P. 57-61.

18. A community – based ultrasound determination of normal thyroid volumes in the adult population, Assin North District, Ghana. / M. Morna, D. Tuoyire, B. Jimah [et al.] // The Pan African medical journal. - 2020. – No. 37 - P. 251. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.251.20778.

19. Sahin E. Regional Values of Thyroid Gland Volume in Turkish Adults / E. Sahin, U. Elboga, E. Kalender // Serbian Archives of Medicine. - 2015. – No. 143 (3-4). – P. 141-145.

20. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: The Fukushima Health Management Survey / S. Suzuki, S. Midorikawa, T. Fukushima [et al.] // Endocrine journal. - 2015. - № 62 (3). - P. 261-268.

21. Turcios S. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy Cuban population / S. Turcios, J. Lence-Anta, J. Santana // European thyroid journal. - 2015. – No. 4 (1). - P. 651-655. DOI:10.1159/000371346

22. Viduetsky A. Sonographic evaluation of thyroid size: a review of important measurement parameters / A. Viduetsky, C. Herrejon // Journal of Diagnostic Medical Sonography. – 2019. – No. 35 (3). – P. 206–210. DOI:10.1177/8756479318824290

23. Local reference ranges of thyroid in Sudanese normal subjects using ultrasound / Yousef M., A. Sulieman, B. Ahmed [et al.] // Journal of Thyroid Research. – 2011. – No. 2011. - P. 935141. DOI:10.4061/2011/935141

24. Zou Y. Factors influencing thyroid volume in Chinese children / Y. Zou, G. Ding, X. Lou // European Journal of Clinical Nutrition. - 2013. – No. 67. - P. 1138-1141.

С.К. Кононова

ВНЕДРЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ЯКУТИИ НА ПРИМЕРЕ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ I ТИПА В КОНТЕКСТЕ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.26

УДК 616-009.26(571.56)(091)

Приведено резюмирование истории трансляции научных исследований в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия) на примере спиноцеребеллярной атаксии I типа, наиболее распространенного наследственного заболевания в якутской популяции.

В течение двадцатилетнего периода произошло развитие трансляционной медицины в Якутии, разрабатываются подходы к персонализированной медицине, применение геномных технологий стало реальностью нашего времени.

Ключевые слова: спиноцеребеллярная атаксия I типа, ДНК-диагностика, геномные технологии, трансляционная медицина.

The article summarizes the history of the translation of scientific research into practical healthcare in the Republic of Sakha (Yakutia) on the example of spinocerebellar ataxia type 1, the most common hereditary disease in the Yakut population.

During the twenty-year period, translational medicine has developed in Yakutia, approaches to personalized medicine are being developed, the use of genomic technologies has become a reality of our time.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 1, DNA diagnostics, genomic technologies, translational medicine.

КОНОНОВА Сардана Кононовна – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела Якутского науч. центра комплексных мед. проблем, konsard@rambler.ru.

Введение. Несомненно, самыми важными из множества открытий в области генетики в конце 20 века, пред-

варяющими вступление человечества в геномную эру, являются следующие: ДНК – главная универсальная мо-

лекула генома живых систем – была подвергнута искусственному изменению с помощью векторных вирусов и плазмид, в результате чего впервые была получена рекомбинантная ДНК; открытый за этим в 1980-х гг. революционный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) ускорил развитие технологий, что позволило расшифровать геном живых организмов и человека, понять многие молекулярно-генетические механизмы передачи генетической информации [3,25]. С 1999 г. секвенирование (расшифровка) генома человека ускорилось использованием большого количества одновременно работающих роботизированных установок компании «Selega» и в 2001 г. нуклеотидная последовательность генома человека была полностью прочитана, систематизирована и стала доступна для исследователей в области генетики [24].

Таким образом, общая и медицинская генетика получила мощные инструменты исследований в области молекулярной генетики человека, особенно в выяснении причин (мутаций генов) наследственных заболеваний, исследователи стали использовать генотипы индивидов как некий механизм по принципу «разделить» и «изучить» [32]. К настоящему времени в мире идентифицировано огромное количество генов, ответственных за многие моногенные и мультифакториальные болезни человека, структуры этих генов полностью расшифрованы, а сами они клонированы [20,27].

Геномные исследования бросили вызов обществу и стали объектом повышенного интереса населения к генетике в странах с различным государственным строем, религией, культурой, и в связи с этим возникла опасность неверных представлений или завышенных ожиданий от применений генетических технологий. Международные общественные организации (ООН, ЮНЕСКО, ВОЗ, ВМА) обратили пристальное внимание к использованию генетических технологий в медицинской практике с требованиями соблюдать права человека и предотвращать злоупотребления в данной области. Биоэтические исследования стали проводиться в рамках одного из трех генеральных направлений программы «Геном человека» ELSI (Ethical, Legal and Social Implications), т.е. «Этические, правовые и социальные аспекты исследований генома человека» [18,21].

В настоящее время в медицинскую практику вошли новые термины, свя-

занные с интеграцией молекулярной генетики и медицины: молекулярная медицина, геномная медицина, фармакогенетика, онкогенетика и др., кроме этого, возникли современные направления «трансляционная медицина», «персонализированная медицина» [28,30]. Параллельно произошла трансформация традиционной медицинской этики в биоэтику. Это было связано с применением новейших медицинских технологий и поиском решений моральных дилемм, которые затронули основные принципы биоэтической этики: принцип «не навреди», «делай благо», принцип уважения автономии личности, принцип справедливости [19].

Трансляционная медицина (ТМ) – направление в медицинской науке, изучающее механизмы и принципы внедрения в медицинскую практику современных достижений (методов) фундаментальной науки, таких как молекулярная генетика, клеточные технологии, репродуктивные технологии и др., с трансляционной медициной тесно связана предиктивная и персонализированная медицина – актуальные направления современной медицины. Так, например, предиктивная медицина значительно снижает затраты на здравоохранение, а персонализированная медицина подразумевает такие технологии диагностики и лечения пациента, при которых улучшается качество жизни пациента, удлиняется период трудоспособности и увеличивается продолжительность жизни, а также удовлетворенность качеством оказанной медицинской помощи. ТМ имеет мультидисциплинарный характер, тесно связана с биологией, биомедициной и социальными науками. Трансляционная медицина имеет несколько этапов исследований: фундаментальные исследования; внедрение результатов фундаментальных исследований в клиническую практику, поиск более эффективных способов (методов) и обеспечение безопасности той или иной технологии и/или лечения препаратами; оценка эффективности внедренной в медицинскую практику новой технологии и её экономической составляющей [12,16,22].

В начале 2000-х гг. в Республике Саха (Якутия) впервые были внедрены методы молекулярно-генетической диагностики (ДНК-диагностика) моногенных заболеваний. **Целью** данной статьи является резюмирование истории трансляции молекулярно-генетических технологий в медицинскую практику Якутии за 20-летний период

на примере наиболее распространенного в якутской популяции наследственного заболевания – спиноцеребеллярной атаксии I типа.

Трансляция геномных технологий в клиническую практику Якутии на примере спиноцеребеллярной атаксии I типа (СЦА I)

Проведение фундаментальных эпидемиологических, популяционных и молекулярно-генетических исследований СЦА1, установление генотипических характеристик заболевания. Наследственная мозжечковая атаксия (НМА), причисляемая к одной из клинических форм вилюйского энцефаломиелита, была выделена в самостоятельную нозологию как нейродегенеративное наследственное заболевание в 70-х гг. прошлого века [4,7]. В 1992 г. началось углубленное исследование НМА в рамках государственной научно-исследовательской программы «Биология вилюйского энцефаломиелита». Совместный проект отдела нейрогенетики Национального института нервных болезней (NINDS/NIH) США и Научно-практического центра «Вилюйский энцефаломиелит» РС(Я) имел название «Идентификация генов и генетических механизмов, вызывающих наследственные неврологические заболевания». В 1993 г. была опубликована работа доктора Н. Orr et al. по идентификации гена Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) [33], а в 1994 г. – результаты по молекулярно-генетическому изучению НМА в якутской популяции, которые выявили аллельную ассоциацию высокоинформативных маркеров D6S274 и D6S89, фланкирующих локус гена SCA1 на 6-й хромосоме, с заболеванием НМА. Сильная ассоциация наблюдалась в случае микросателлита D6S274, тогда как сцепление с маркером D6S89 наблюдалось лишь в 2 семьях, предполагая этим возможную историческую рекомбинацию и давность возникновения мутации в популяции [29]. Популяционные исследования и частота распространения установили НМА как крупнейший из известных в мире сибирский очаг накопления заболевания и идентифицировали её как Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) – спиноцеребеллярную атаксию I типа [23]. По данным Ф.А. Платонова (2003), распространенность СЦА1 в якутской популяции составляет 38,6 на 100000. Выявление гомозигот по мутантному аллелю гена SCA1 подтверждает чрезвычайно широкое для наследственных доминантных патологий ЧНС распространение заболевания [14,15].

Изучение подходов к применению ДНК-диагностики СЦА1. Впервые в 1999 г. была проведена подготовка к внедрению ДНК диагностики СЦА1 в молекулярно-генетическом отделе клинической лаборатории медико-генетической консультации (МГК) Республиканской больницы №1-Национального центра медицины. Нормативные документы, приказы и инструкции Министерства здравоохранения РФ по молекулярно-генетической диагностике наследственных заболеваний в то время не были разработаны, соответственно мы приняли собственный алгоритм ДНК-диагностики СЦА1 как рутинного клинического анализа: форму направления пациента на анализ ДНК, этапы метода выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови, проведение ПЦР и электрофорез продуктов амплификации, документирование результатов, форму выдачи результатов молекулярно-генетического исследования клиническому отделу МГК. Разграничили обязанности врача-лаборанта/биолога, фельдшера-лаборанта и санитаря молекулярно-генетического отдела МГК [2,8].

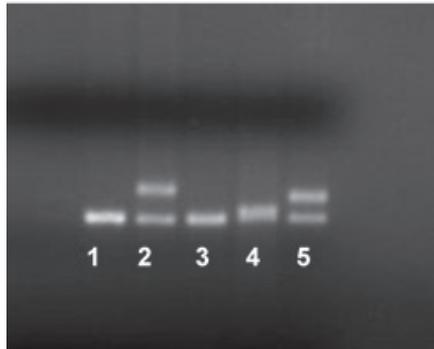
Внедрение метода прямой ДНК-диагностики СЦА1 в практику медико-генетической консультации РБ№1-НЦМ. Спиноцеребеллярная атаксия I типа относится к группе наследственных нейродегенеративных болезней с динамическими мутациями и поздней манифестацией. Мутация заключается в бесконтрольном увеличении CAG повторов в кодирующей части гена *SCA1*. В норме количество повторов составляет 25-33, патологические аллели содержат 39-72 повтора.

В настоящее время, по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии Республики Саха (Якутия), зарегистрирован 401 больной с СЦА1 [5,13].

Обнаружение мутации в гене *SCA1* осуществляли прямым методом ДНК-диагностики посредством ПЦР с последующей визуализацией фрагментов ДНК в агарозном геле (рисунок).

По опубликованным данным, с 2000 по 2013 г. в МГК РБ№1-НЦМ ДНК-тестирование проведено 1841 пациенту, динамическая мутация в гене *SCA1* выявлена у 606 пациентов (33%) [6].

Внедрение в практику МГК пренатальной ДНК-диагностики (ПД) СЦА1. Мы анализировали востребованность технологии ПД дляотяженных семей (n =36 чел.) с 2002 по 2008 г. [10,11]. Всего было 46 обращений, из них 7 женщин прошли проце-



Прямая диагностика СЦА1 в 2%-ном агарозном геле: 1, 3, 4 – здоровый пациент, 2 – пациент с известным числом CAG-повторов в 30/50; 5 – пациент с удлиненным аллелем гена СЦА1

дуру пренатального ДНК-тестирования несколько раз (4 женщины – два раза и 3 женщины – 3 раза). Отказов от ПД было больше, чем согласий, таким образом, за 6 лет было проведено 25 процедур ПД, из них в 12 случаях у плодов была обнаружена мутация СЦА1: 10 беременностей с положительным результатом (наличие мутации) при согласии семей были прерваны, 2 беременности – сохранены (таблица).

Внедрение в практику МГК этических правил ДНК-тестирования. Заключительной третьей фазой трансляции геномных технологий в систему здравоохранения, по мнению исследователей, является пересмотр и разработка правовых и биоэтических

норм с учетом применения молекулярно-генетической диагностики, а также установление рекомендаций по эффективному и безопасному использованию новых медицинских технологий с целью удовлетворения пациента процессом оказания медицинской помощи [12].

Внедренная впервые в РС(Я) в 2000 г. ДНК-диагностика СЦА1 немедленно приобрела статус рутинного клинического анализа, в это же время возникла необходимость разработки биоэтических правил применения генетических технологий в медицинской практике МГК. Это было начало научных исследований по прикладной биоэтике в РС(Я) [1].

Таким образом, нами впервые были разработаны и внедрены в практику медико-генетической консультации РБ№1-НЦМ биоэтические правила генетического консультирования, ДНК-тестирования и пренатальной диагностики СЦА1 [1,17,26].

Центр нейродегенеративных заболеваний в Клинике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). СЦА1 – заболевание с прогрессирующим нейродегенеративным процессом, приводящее пациента к инвалидности и социальной дезадаптации. Больные СЦА1 нуждаются в диспансеризации, психологической, социальной помощи и лечении в стационаре как минимум дважды в год. Исследование, прове-

Пренатальная диагностика спиноцеребеллярной атаксии I типа

Медико-социальные характеристики	Результаты ПД СЦА1 (n=36)
Возрастной ранг	19 -40 лет
Образование (%): высшее /среднее	22 (61) / 8 (22)
Проживание (%): город /село	11 (30) / 25 (69)
Отягощенная наследственность по линии (%): мать/отец/муж	10 (28) / 10 (28) / 11 (30)
Наличие клинических проявлений болезни (%): есть/нет	1 (3) / 24 (96)
Решение семьи на предложенную ПД (%): согласие/отказ	16 (44) / 20 (56)
Количество обращений на ПД (%): всего / повторных	46 (100) / 7 (15)
Срок беременности при обращении (%): 1-й триместр / 2-й триместр	26 (57) / 20 (43)
Количество проведенных ПД инвазивно	25
Результаты пренатального ДНК-тестирования (%): отрицательно / положительно	13 (52) / 12 (48)
Исход беременности при наличии мутации у плода (%): сохранение / прерывание	2 (17) / 10 (83)
Сроки прерывания беременности при наличии мутации у плода (%): 1-й триместр / 2-й триместр	5 (50) / 5 (50)

денное в 2019 г., показало недостаточное количество стационарных коек, которые удовлетворили бы нужды пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) в РС(Я) [9]. В связи с этим во исполнение приказа Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы» (№ 926н от 15.11.2.11) в Министерстве здравоохранения РС(Я) был издан приказ «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах» (№01-07/184 от 14.02.2019). Таким образом, открытый в 2019 г. специализированный Центр нейродегенеративных заболеваний при ЯНЦ КМП с персонализированным подходом к больным является усовершенствованной моделью оказания медицинской помощи пациентам с НДЗ и примером успешной консолидации медицинской науки и практического здравоохранения в РС (Я)[9].

Ассоциация пациентов с СЦА1 и другими нейродегенеративными заболеваниями создана с целью оказания медико-социальной и психологической помощи пациентам с НДЗ и их родственникам. Задачами организации являются консолидация поддержки социальных партнеров по преодолению проблем НДЗ в республике, информирование больных, родственников и общества, правовая защита больных НДЗ. 17 января 2020 г. было получено Свидетельство о государственной регистрации некоммерческой организации региональной общественной организации «Ассоциация пациентов со спиноцереbellарной атаксией I типа и другими нейродегенеративными заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», регистрационный номер 120140000757. При поддержке Фонда президентских грантов РФ, гранта Главы РС(Я) закупается необходимое медицинское оборудование и расходный материал, проводятся научно-практические медицинские экспедиции для оценки состояния здоровья больных в районы наибольшего накопления НДЗ, а также лекции, семинары, выступления по радио и телевидению, публикации в широкой печати.

Разработка методов физической реабилитации больных с СЦА1 в Центре НДЗ. Больные, страдающие НДЗ, имеют низкую мотивированность к занятиям физической культурой, так как, во-первых, существует множе-

ство внешних преград, прежде всего, отсутствие доступной среды для оздоровительных занятий; во-вторых, больные имеют психологические проблемы (страх, смущение на публике, разочарование); в-третьих, больных демотивируют физические проблемы (мышечная слабость, скованность, неустранимость походки и т.д.). В то же время исследованиями доказано, что специальное целенаправленное применение физических упражнений улучшает нарушенные функции организма, имеет общий оздоравливающий эффект [31]. В настоящее время разрабатываются научно обоснованные подходы к физической реабилитации больных с СЦА1 с использованием современных методов, таких как стабилметрия.

Заключение. Приведен пример успешной трансляции научных исследований спиноцереbellарной атаксии I типа, наиболее распространенного в якутской популяции наследственного заболевания, в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия). Проведены популяционно-генотипические исследования СЦА1, в практику медико-генетического консультирования Республиканской больницы №1-Национального центра медицины внедрен метод ДНК-диагностики, применяется пренатальное ДНК-тестирование СЦА1, применяются биоэтические правила медико-генетического консультирования, организован Центр нейродегенеративных заболеваний и Ассоциация пациентов с СЦА1 и другими НДЗ. Разрабатываются подходы к развитию предиктивной и персонализированной медицины. Как мы видим, процесс перехода научных исследований из лаборатории в клинику происходит не быстро, в течение двадцатилетнего периода шло развитие трансляционной медицины в Якутии, молекулярно-генетические методы диагностики становятся рутинным анализом, но при этом необходимо продолжать исследования проблем применения геномных технологий в практической медицине.

Литература

1. Биоэтические проблемы пресимптоматической ДНК-диагностики спиноцереbellарной атаксии 1-го типа в практике медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова, О.Г. Сидорова, А.Л. Сухомясова, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика.-2005.-№12.-С.583-588

Bioethical problems of the presymptomatic DNA diagnosis of spinocerebellar ataxia type1 in the practice of medical-genetic consultation in Yakutia / S.K. Kononova, O.G. Sidorova, A.L.

Sukhomyasova, E.K. Khusnutdinova // Medical genetics.2005. – No.12. – P. 583-588.

2. Внедрение рутинной ДНК-диагностики наследственных моногенных заболеваний в Республике Саха (Якутия) / С.К.Кононова, С.А.Федорова, В.Л.Ижевская [и др.] // Вестник СВФУ, 2012.-Т.9, №4.-С.21-26.

Introduction of routine DNA diagnostics of hereditary monogenic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.K. Kononova, S.A. Fedorova, V.L. Izhevsk [et al.] // Bulletin of NEFU. 2012. – V. 9. – No. 4. – P. 21-26.

3. Глик Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / Б. Глик, Дж. Пастернак; пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 589 с., Glick B., Pasternak J. Molecular biotechnology. Principles and application. Translated from English – M.: Mir, 2002. - 589 p.

4. Дифференциальная диагностика виллозного энцефаломиелимита: Изучение наследственной мозжечковой атаксии в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, П.А. Петров [и др.] //Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. - М: АМН СССР, 1972. - С.201-210.

Differential diagnosis of Vilyuisk encephalomyelitis: The study of hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zubri, L.G. Goldfarb, P.A. Petrov [et al.] //Actual Problems of Virology and Prevention of Viral Diseases. Moscow: USSR Academy OF Medical Sciences.1972. – P. 201-210.

5. Медико-генетическая служба населению Республики Саха (Якутия) / А.Н. Ноговицына, Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомясова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 2(46). – С. 6-11.

Medical-genetic service to the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / A.N. Nogovitsyna, N.R. Maksimova, A.L. Sukhomyasova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2014. – No. 2 (46). – P. 6-11

6. Молекулярно-генетические методы диагностики моногенных болезней в Республике Саха (Якутия) / С.К. Степанова, В.А. Захарова, Е.В. Тапьев // Генетические исследования населения Якутии / Под ред. В.П. Пузырева, М.И. Томского. - Якутск: СІР НБР Саха, 2014.-С.233-245

Molecular genetic methods of diagnosis of monogenic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.K. Stepanova, V.A. Zakharova, E.V. Tapjev // Genetic studies of the population of Yakutia. Edited by V.P.Puzryev, M.I. Tomsky. Yakutsk: СІР NBR Sakha, 2014. – P. 233-245.

7. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, А.П. Савинов [и др.] // Материалы Первой Всесоюзной конференции по медицинской генетике. - М: АМН СССР, 1975. - С.60-62.

Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zubri, L.G. Goldfarb, A.P. Savinov [et al.] // Proceedings of the First All-Union Conference on Medical Genetics. Moscow: USSR Academy OF Medical Sciences.1975. – P. 60-62.

8. Организационные, методические и этические проблемы ДНК-диагностики моногенных заболеваний в практике медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова, С.А. Федорова, С.К. Степанова [и др.] // Мат. Всеросс. науч.-практ.конф. «Молекулярно-генетическая диагностика моногенных заболеваний: возможности и перспективы». Медицинская генетика.-2006.-Т.5.-С.14-17

Organizational, methodological and ethical problems of DNA diagnostics of monogenic diseases in the practice of medical-genetic consultation in Yakutia / S.K. Kononova, S.A. Fedorova, S.K. Stepanova [et al.] // Mat. All-Russian

Scientific and Practical conference "Molecular genetic diagnostics of monogenic diseases: opportunities and prospects". Medical genetics. – 2006. – V.5. – P.14-17.

9. Опыт создания специализированного центра медицинской помощи для больных с нейродегенеративными заболеваниями на базе клиники научного учреждения / Т.К. Давыдова, С.К. Кононова, О.Г. Сидорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 4(72). – С. 53-57. [DOI 10.25789/YMJ.2020.72.14].

The experience of creating a specialized medical care center for patients with neurodegenerative diseases on the basis of a clinic of a scientific institution / Т.К. Davydova, S.K. Kononova, O.G. Sidorova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2020. – No. 4(72). P. 53-57. [DOI 10.25789/YMJ.2020.72.14].

10. Пренатальная диагностика в Республике Саха (Якутия) / Л.В. Готовцева, А.Л. Сухомясова, Т.Ю. Павлова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 2(46). – С. 53-56.

Prenatal diagnostics in the Republic of Sakha (Yakutia) / L.V. Gotovtseva, A.L. Sukhomyasova, T.Y. Pavlova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2014. – No. 2(46): 53-56.

11. Проблемы пренатального медико-генетического консультирования моногенных болезней с динамическими мутациями в Якутии / О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, А.Л. Сухомясова, Э.К. Хуснутдинова // Якутский медицинский журнал. – 2007. – № 1(17). – С. 33-35.

Problems of prenatal medical-genetic counseling of monogenic diseases with dynamic mutations in Yakutia / O.G. Sidorova, S.K. Kononova, A.L. Sukhomyasova, E.K. Khusnutdinova // Yakut Medical Journal. – 2007. – No. 1(17). – P. 33-35.

12. Пальцев М.А. Трансляционная медицина – новый этап развития молекулярной медицины / М.А. Пальцев, Н.Н. Белушкина // Молекулярная медицина. – 2012. – № 4. – С. 3-6.

Palsev M.A., Belushkina N.N. Translational medicine – a new stage in the development of molecular medicine / M.A. Fingers, N.N. Belushkina // Molecular Medicine. – 2012. – No. 4. – P. 3-6.

13. Разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии / А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына [и др.] // Генетические исследования населения Якутии. – 2014. – С. 78-85

Diversity of hereditary pathology in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the Re-

publican Genetic Register of Hereditary and Congenital Pathology/ AL Sukhomyasova, NR Maksimova, AN Nogovitsina [et al.] // Genetic studies of the population of Yakutia. – 2014. – P. 78-85.

14. Распространённость спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние / А.И. Федоров, А.Л. Сухомясова, П.И. Голикова [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 7(216). – С. 29-30. [DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30]

Prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: current state / A.I. Fedorov, A.L. Sukhomyasova, P.I. Golikova [et al.] // Medical genetics. – 2020. – V. 19. – No. 7(216). – P. 29-30 (in Russ.) [DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30].

15. Спинаocereбеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространённость и клинико-генетические сопоставления / Ф.А. Платонов, С.Н. Иллариошкин, С.К. Кононова [и др.] // Медицинская генетика. – 2004. – Т.3, №5. – С.242-248

Spinocerebellar ataxia of the first type in Yakutia: prevalence and clinical and genetic comparisons/ F.A. Platonov, S.N. Illarioshkin, S.K. Kononova [et al.] // Medical genetics. – 2004. – V. 3, No. 5. – P. 242-248.

16. Щербо С.Н. Трансляционная медицина / С.Н. Щербо // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 2. – № 10. – С. 5-6.

Shcherbo, S.N. Translational medicine / S.N. Shcherbo // Medical Alphabet. – 2012. – V. 2. – No.10. – P. 5-6

17. Этические аспекты пренатальной диагностики поздне манифестирующих наследственных заболеваний с динамическими мутациями / С.К. Кононова, О.Г. Сидорова, С.К. Степанова [и др.] // Медицинская генетика. – 2010. – Т.9. – №9 (99). – С.10-15.

Ethical aspects of prenatal diagnosis of late-manifesting hereditary diseases with dynamic mutations/ S.K. Kononova, O.G. Sidorova, S.K. Stepanova [et al.] // Medical Genetics. – 2010. – V.9. – No. 9 (99). – P.10-15.

18. Finley Austin M.J. and Thane Kreiner Integrating genomics technologies in health care: practice and policy challenges and opportunities// Physiol Genomics. – 2002. – Vol.8. – P.33-40.

19. Fletcher J.C., Berg K., Tranoy K.E. Ethical aspects of medical Genetics. A proposal for guidelines in genetic counseling, prenatal diagnosis and screening// Clinical Genetics. – 1985. – Vol.27. – P.199-205.

20. Frank A.L. Ethical and practical aspects of human studies// Mutation Research. – 2001. – Vol.480. – P.333-336.

21. Gyngell C, Bowman-Smart H, Savulescu J. Moral reasons to edit the human genome: picking up from the Nuffield report. J Med. 2019 ; 45 (8):514-523. doi: 10.1136 / medethics-2018-105084.

22. Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Trans. Res., 2009, 54, 6, 277–87

23. Goldfarb L.G., Vasconcelos O., Platonov F.A. et al. Unstable Triplet Repeat and Phenotypic Variability of Spinocerebellar Ataxia Type 1 // Ann. Neurol. – 1996. – Vol.39. – № 4. – P.500-506.

24. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature. 2003 Dec 18;426(6968):789-96. doi: 10.1038/nature02168.

25. Jackson, D.A., Symons, R.H. and Berg, P., "Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli," Proc. Nat. 1972.P.2904-2909.

26. Kononova S.K., Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K. Bioethical aspects of genetics and genomics in Yakut (Siberia) // Genomics and Health in the Developing World. – 2012. – P. 1426-1430. [DOI: 10.1093/med/9780195374759.001.0001 EDN: YXSXDV]

27. Leonard Debra G.B. The future of molecular genetic testing// Clinical Chemistry. – 1999. – Vol.45. – P.726-731.

28. Lindahl R., Jonson V.P. Molecular medicine: a primer for clinicians-PartVI: Introduction to genetic testing// SDJ Med. – 1994. – Vol.47(11):392-5.

29. Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in a Siberian Founder Population: assignment to the SCA1 locus// Experimental neurology. – 1994. – Vol.126. – P.310-312.

30. Moldrup C. Ethical, Social and Legal Implications of Pharmacogenomics: A Critical Review//Community Genetics. – 2001. – Vol.4(4). – P. 204-214.

31. Newitt R, Barnett F, Crowe M. Understanding factors that influence participation in physical activity among people with a neuromusculoskeletal condition: a review of qualitative studies// Disabil Rehabil. 2016;38(1):1-10. [doi: 10.3109/09638288.2014.996676.]

32. Renzong Q. Human genome and philosophy: what ethical challenge will human genome studies bring to the medical practices in the 21st century? //CR Acad.Sci.III, 2001. – Vol. 324(12). – P.1097-102.

33. Orr H.T., Chang M.-Y., Banfi S. et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1// Nature Genet. – 1993. – Vol.4. – P.221-226.



Г.К. Степанова

ОСОБЕННОСТИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЮНОШЕЙ КОРЕННОГО ЭТНОСА ЯКУТИИ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.27

УДК 574.24: 612.24

Исследовались особенности функциональной организации системы внешнего дыхания у студентов, юношей-якутов, с различным типом телосложения. У нормостеников установлена пластическая взаимосвязь между изучаемыми параметрами дыхательной системы, выявлена лишь одна сильная корреляция, в то время как у гиперстеников, напротив, плотность взаимодействия и количество тесных связей были выше. Рассматривается возможность использования выявленных особенностей организации внутрисистемных связей для прогнозирования адаптационных возможностей студентов с разным типом соматической конституции. Более низкие, относительно нормостеников и гиперстеников, величины емкостных показателей и пропускной способности крупных бронхов у астеников компенсируются значимым повышением проходимости респираторных бронхиол.

Ключевые слова: показатели системы внешнего дыхания, Север, юноши-якуты, тип телосложения, корреляционные взаимосвязи.

The features of the functional organization of the external respiration system in students, young Yakuts, with different body types were studied. In normosthenics, a plastic relationship was established between 13 studied parameters of the respiratory system, only one strong correlation was found at the level of 0.74-0.79, while in hypersthenics, on the contrary, the density of interaction was high, the number of close ties at the level of 0.74 - 0.79 was 9. The lower, relative to normosthenics and hypersthenics, values of capacitance indicators and throughput of large bronchi in asthenics are compensated by a significant increase in the patency of respiratory bronchioles.

Keywords: indicators of the external respiratory system; north; Yakut youths; body type; correlation relationships.

Введение. Исследование адаптационных возможностей организма студенческой молодежи Якутии имеет особую важность, так как эта популяция составит основной трудовой ресурс одного из наиболее отдаленных, но стратегически важных регионов России. Функциональные резервы организма во многом определяет аппарат внешнего дыхания, являющийся важнейшим звеном в системе транспорта кислорода. На Севере сухой холодный воздух, действуя непосредственно на слизистую воздухоносных путей, вызывает рефлекторный бронхоспазм, что приводит к значительному напряжению системы дыхания [11]. Установлена отрицательная корреляционная связь между температурой воздуха и сопротивлением бронхиального дерева: чем ниже температура воздуха, охлаждающего дыхательные пути, тем выше степень бронхоспазма [13].

В оценке состояния здоровья человека и его адаптированности к окружающей среде важное значение имеет использование конституционального подхода, который предусматривает установление связей и взаимообусловленности соматических и функци-

ональных характеристик целостного организма. Необходимость изучения конституциональных особенностей индивида в настоящее время обусловлена возрастом влияний антропогенных и социальных факторов среды, отражающихся на биологической организации современного человека на Севере [3, 9, 12, 16].

Цель исследования – выявить особенности функциональной организации системы внешнего дыхания у юношей-якутов с различным типом телосложения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие юноши-якуты, студенты Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (n=93), в возрасте 18-21 года, с разным типом телосложения (астеники, нормостеники, гиперстеники). Проводилось измерение длины тела (ДТ, см), массы тела (МТ, кг), окружности грудной клетки (ОГК, см), определялся индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). Тип телосложения оценивался с помощью индекса Пинье [6]. Регистрацию 13 объемных, скоростных и объемно-скоростных показателей внешнего дыхания [15] проводили на спирографе компьютерной диагностической системы «Валента». Все основные характеристики автоматически сравнивались с должными величинами, изначально заложенными в программном обеспечении аппарата и представляющими собой данные, полученные для жителей центрально-европейской

части России. Исследование было выполнено с учетом этических норм Хельсинкской декларации. У всех обследуемых было получено добровольное информированное согласие на участие в исследованиях. Поскольку результаты исследования показателей дыхательной системы не подчинялись закону нормального распределения, для статистической обработки полученных данных применяли непараметрический метод Манна – Уитни и значения представляли в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Различия между группами считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Оценка силы и характера взаимосвязей между показателями внешнего дыхания проводилась с расчетом коэффициентов парной ранговой корреляции Спирмена (r) с учетом статистически значимых коэффициентов корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показателей физического развития обследованных студентов (табл. 1) согласуются с ранее полученными данными [9], установившими статистически значимо меньшие значения антропометрических показателей у юношей-якутов по сравнению с юношами-европеоидами, проживающими в Якутии. При практически одинаковой длине тела значения МТ, ОГК и ИМТ в группах с различным телосложением значительно отличались. Величина ИМТ у астеников находилась на нижнем уровне, а

Таблица 1

Показатели физического развития ($M \pm m$) обследованных студентов по данным антропометрии в зависимости от типа телосложения ($M \pm m$)

Показатель	Астеники (1) n = 27	Нормостеники (2) n = 47	Гиперстеники (3) n = 19	Все n = 93
Длина тела, см	174,3±1,13	173,3±0,88	172,0±1,58	173,2±0,56
Масса тела, кг	56,3±1,25*	63,8±0,92*	73,8±1,67*	64,2±0,95
Окружность грудной клетки, см	80,7±0,63*	87,6±0,62*	95,5±0,70*	87,3±0,84
Индекс массы тела, кг/м ²	18,48±0,27*	21,2±0,18*	24,9±0,30*	21,2±0,32

Примечание. * - различия значимы с $p < 0,001$ при сравнении групп 1-2; 2-3; 1-3.

у гиперстеников – на верхнем уровне нормы (предождирение).

Исследование емкостных показателей внешнего дыхания ЖЕЛвд, ФЖЕЛ и ОФВ1 выявило снижение их величин относительно должных, причем в большей степени это коснулось ФЖЕЛ (табл. 2). Данные о низких значениях емкостных характеристик у юношей-якутов согласуются с результатами

ряда авторов, обследовавших юношей-представителей коренных этносов, проживающих в регионах с резко континентальным климатом [5,10,14]. Значимо более высокие величины ЖЕЛвд и ФЖЕЛ наблюдались нами у нормостеников и гиперстеников, имеющих большую окружность грудной клетки относительно астеников. Указывается на большие значения ЖЕЛ

у юношей-студентов, этносов территорий с экстремальными природно-климатическими условиями, имеющими гиперстенический тип телосложения [2, 4]. Из легочных объемов, составляющих ЖЕЛвд, значимые различия между обследуемыми группами выявлены лишь у одного показателя резервных возможностей дыхания (Ровд), величина которого у нормостеников выше по сравнению с астениками. Значимых различий между величинами емкостных характеристик и легочных объемов между группами нормостеников и гиперстеников не обнаружено.

Изучение состояния воздухоносной системы выявило значимо более высокие показатели проходимости крупных бронхов у нормостеников и гиперстеников, чем у астеников (табл. 2). Однако во всех группах обследуемые в бронхах среднего калибра ($MOC_{50\%}$) пропускная способность становится одинаковой. Далее в мелких респираторных бронхах ($MOC_{75\%}$) проходимость увеличивается относительно должных величин во всех группах, но в наибольшей степени - у астеников. В литературе указывается на превышение должного уровня проходимости мелких бронхов у аборигенов Северо-Востока России [10], что может быть обусловлено усиленной продукцией сурфактанта в бронхиолах и альвеолах под воздействием низких температур [8]. Сурфактант, стабилизируя просвет бронхиол и альвеол при максимальном выдохе, препятствует сужению просвета мелких бронхов, что и обеспечивает высокую скорость воздушного потока в них. Низкая воздухоносность проксимальных бронхов у астеников компенсируется статистически более значимым, чем у нормостеников и гиперстеников, увеличением проходимости мелких ($MOC_{75\%}$) бронхов. Дополнительное раскрытие респираторных бронхиол позволяет увеличить объем функционального

Таблица 2

Основные параметры системы внешнего дыхания у студентов с различными типами телосложения (M_e, Q_1-Q_3)

Параметр	Типы телосложения			Статистическая значимость различий, P
	астенический (1)	нормостенический (2)	гиперстенический (3)	
ЖЕЛвд, л	3,58 (3,23-4,1)	3,87 (3,41-4,31)	3,87 (2,96-4,4)	1-2 < 0,05
ЖЕЛвд, %	74 (66,2-81,5)	81,5 (75,5-90,5)	84 (59,5-93)	-
Ровд, л	2,22 (1,53-2,24)	1,67 (1,27-2,28)	1,72 (0,85-2,28)	-
Ровд, л	0,84 (0,6-1,21)	1,14 (0,85-1,34)	1,01 (0,88-1,26)	1-2 < 0,01
ДО, л	0,82 (0,67-0,96)	0,85 (0,71-0,97)	0,92 (0,79-1,03)	-
ФЖЕЛ, л	3,18 (2,87-3,5)	3,47 (2,89-3,78)	3,44 (3,12-3,66)	1-2 < 0,05
ФЖЕЛ, %	67 (62-72,7)	75,5 (69-84)	75 (71-81,5)	1-2 < 0,01 1-3 < 0,05
ОФВ1, л	3,03 (2,84-3,4)	3,06 (2,7-3,37)	3,17 (2,66-3,44)	-
ОФВ1, %	72 (67,5-82,2)	75 (69-84)	80,0 (70-85)	-
ИТ, %	99,7 (95,2-100)	92,5 (84,9-99,2)	90,8 (86,8-94,1)	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
ПОС, л/с	6,76 (6,09-7,16)	7,07 (6,26-7,86)	7,33 (6,26-8,04)	1-2=0,072
ПОС, %	75 (68,2-81,7)	81 (75-89)	81 (69-92,5)	1-2 < 0,05
$MOC_{25\%}$, л/с	6,14 (5,5-6,73)	6,24 (5,74-7,25)	6,21 (5,68-7,61)	1-2=0,057
$MOC_{25\%}$, %	76 (70,2-84,5)	83 (76,5-91,5)	76 (71,5-99,5)	1-2 < 0,01
$MOC_{50\%}$, л/с	5,29 (4,72-5,93)	5,11 (4,14-5,55)	4,75 (4,09-5,46)	-
$MOC_{50\%}$, %	98 (87,2-107,7)	93 (76,5-102,5)	90 (68,5-97,5)	1-3 < 0,05
$MOC_{75\%}$, л/с	3,37 (3,11-3,74)	2,91 (2,37-3,81)	3,01 (2,44-3,44)	1-3 < 0,05
$MOC_{75\%}$, %	129 (110-132,7)	114,5 (90,2-144,7)	106 (90,5-130)	1-3=0,057
Тфорс, выд, с	1,05 (0,92-1,38)	1,33 (1,05-1,9)	1,53 (1,33-1,87)	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
Т ПОС, с	0,31 (0,22-0,39)	0,26 (0,18-0,38)	0,22 (0,16-0,44)	-

Примечание. Прочерк означает отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

мёртвого пространства, количество остаточного теплого воздуха в легочном дереве, необходимого для согревания поступающего извне холодного воздуха. Значительное увеличение воздушности респираторных бронхов позволяет увеличить интенсивность газообмена, что важно для поддержания кислородного гомеостаза [11].

Для изучения особенностей функциональной организации системы внешнего дыхания у жителей регионов с экстремальными климатическими условиями использовался корреляционный анализ связей между отдельными составляющими дыхательного акта [7, 10]. В наших исследованиях результаты анализа значений коэффициентов парной ранговой корреляции между всеми 10 изученными характеристиками системы внешнего дыхания:

емкостными (ЖЕЛвд, ФЖЕЛ, ОФВ1), легочными объемами (ДО, РОвд, РОвыд), объемно-скоростными (ПОС, МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}), выявили различия в количестве и силе корреляций у юношей с различным телосложением (табл. 3). У юношей нормостеников обеспечение кислородного гомеостаза осуществляется благодаря пластической взаимосвязи параметров системы внешнего дыхания. В этой группе внутрисистемное взаимодействие прослеживалось на уровне слабых корреляций, выявлена лишь одна сильная корреляция на уровне 0,74-0,79 в паре ПОС-МОС_{25%}. Возможно, относительная автономность функционирования составляющих компонентов в системе внешнего дыхания у нормостеников позволяет ей располагать большими резервными возможностями в удов-

летворении кислородного запроса. У гиперстеников плотность взаимодействия показателей внешнего дыхания была высокой за счет большего числа тесных взаимосвязей – количество связей на уровне 0,71-0,9 составило 9. У астеников количество столь же тесных связей составило 4. Чрезмерно высокая напряженность внутрисистемных связей у гиперстеников может привести к снижению адаптивных возможностей респираторной системы в экосоциальных условиях Севера. Ранее проведенные нами исследования морфофункциональных характеристик у юношей-якутов выявили тенденцию к гиперстенизации телосложения, на фоне которой снижаются адаптационные возможности системы кровообращения [3]. Эти результаты согласуются с данными исследования юношей-студентов г. Магадана, согласно которым выраженное напряжение в работе кардиореспираторной системы и снижение ее функциональных резервов выявлены у гиперстеников относительно других соматотипов [10]. По определению П.К. Анохина, поддержание жизненно важных констант внутренней среды организма может достигаться как путем снижения силы связей между параметрами функциональных систем, так и путем усиления взаимосвязи [1]. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют, что одинаковые резервные возможности системы внешнего дыхания у юношей с нормостеническим и гиперстеническим типами соматической конституции достигаются различными способами организации взаимодействия отдельных компонентов данной системы.

Заключение. Несмотря на более низкие значения основных показателей вентиляции легких относительно должных величин, разработанных для жителей европейской части России, полагаем, что наши данные адекватны уровню физического развития обследованных юношей-представителей урбанизированного этноса Якутии, имеющих значимо меньшие параметры антропометрии относительно ровесников-европеоидов этого же региона. У юношей нормостенического и гиперстенического типов телосложения установлены одинаковые, более высокие по сравнению с астениками, резервные возможности внешнего дыхания. Однако стратегия обеспечения кислородного запроса организма юношей-якутов имеет специфические особенности в зависимости от их принадлежности к тому или иному типу

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между показателями системы внешнего дыхания

Корреляционная взаимосвязь	Астеники	Нормостеники	Гиперстеники
ЖЕЛвд – ФЖЕЛ	0,65***	0,49***	0,78**
ЖЕЛ _{вл} – ОФВ1	0,5**	0,47***	0,86***
ФЖЕЛ – ОФВ1	0,85***	0,56***	0,74***
ЖЕЛвд – ДО	0,61***	0,38**	0,3
ЖЕЛвд – РОвд	0,49**	0,67***	0,84***
ЖЕЛвд – РОвыд	0,45*	0,3*	0,35
ФЖЕЛ – ДО	0,63***	0,28*	0,28
ФЖЕЛ – РОвд	0,04	0,13	0,51*
ФЖЕЛ – РОвыд	0,4*	0,18	0,38
ОФВ1 – ДО	0,55**	0,22	0,32
ОФВ1 – РОвд	0,03	0,32*	0,85***
ОФВ1 – РОвыд	0,33	0,1	0,02
ЖЕЛвд – ПОС	0,1	0,18	0,66**
ЖЕЛвд - МОС _{25%}	0,05	0,17	0,45*
ЖЕЛвд - МОС _{50%}	0,35	0,03	0,36
ЖЕЛвд - МОС _{75%}	0,31	0,12	-0,01
ФЖЕЛ – ПОС	0,24	0,17	0,58**
ФЖЕЛ - МОС _{25%}	0,26	0,12	0,29
ФЖЕЛ - МОС _{50%}	0,58**	-0,08	0,10
ФЖЕЛ - МОС _{75%}	0,49**	-0,33*	-0,24
ОФВ1 – ПОС	0,48**	0,30*	0,86***
ОФВ1 - МОС _{25%}	0,49**	0,29*	0,65**
ОФВ1 - МОС _{50%}	0,43*	0,1	0,41
ОФВ1 - МОС _{75%}	0,41*	0,11	0,1
ПОС - МОС _{25%}	0,86***	0,94***	0,9***
ПОС - МОС _{50%}	0,43*	0,5**	0,6**
ПОС - МОС _{75%}	0,4*	0,38**	0,27
МОС _{25%} - МОС _{50%}	0,58**	0,59***	0,76***
МОС _{25%} - МОС _{75%}	0,49**	0,46**	0,47*
МОС _{50%} - МОС _{75%}	0,78***	0,66***	0,66**

Примечание. Корреляционная связь между показателями статистически значима при: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

соматической конституции. У юношей нормостенического телосложения выявлены гибкие связи между компонентами внешнего дыхания, что, на наш взгляд, позволяет располагать большими резервными возможностями в удовлетворении кислородного запроса. У юношей с гиперстеническим типом конституции обнаружено большое число сильных корреляций между составляющими дыхательного акта, что ограничивает пластичность внутрисистемных связей и может сделать организм менее адаптивным в экосоциальных условиях Севера. Низкие величины емкостных показателей и пропускной способности крупных бронхов у астеников, по сравнению с нормостениками и гиперстениками, не должны отразиться на гомеостазисе газового состава крови, поскольку у юношей данного соматотипа выявлено существенное раскрытие респираторных бронхиол, позволяющее увеличить интенсивность газообмена в легких.

Литература

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. - М.: Медицина, 1975. - 448 с.
2. Anokhin P.K. Essays on the physiology of functional systems / P.K. Anokhin. - Moscow: Medicine, 1975. - 448 p.
3. Базарбаева С.М. Региональные морфофункциональные особенности развития студентов казахской национальности / С.М. Базарбаева, А.С. Динмухамедова, Р.И. Айман // Гигиена и санитария. - 2019. - № 4(98). - С. 449-454. Doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-449-454.
4. Bazarbaeva S.M. Regional features of the morphofunctional development of students of kazakh nationality / S.M. Bazarbaeva, A.S. Dinmukhamedova, R.I. Aizman // Hygiene and sanitation. - 2019. - No. 4 (98). - P. 449-454. Doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-449-454.
5. Динамика морфофункциональных характеристик юношей-якутов за 20 лет / М.В. Устинова, Г.К. Степанова, И.В. Николаева [и др.] // Гигиена и санитария. - 2021. - № 3[100]. - С. 274-278. Doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-274-278.
6. Dynamics of morphological and functional characteristics of young Yakuts for 20 years. / M.V. Ustinova, G.K. Stepanova, I.V. Nikolaeva [et al.] // Hygiene and Sanitation. - 2021. - No. 3(100). - P. 274-278. Doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-274-278.
7. Красильникова В.А. Оценка состояния системы внешнего дыхания студентов тувинского государственного университета в зависимости от типов конституции / В. А. Красильников, И. В. Бурхинова // Вестник Тувинского государственного университета. Естественные и сельскохозяйственные науки. - 2018. - №2. - С. 23-29.
8. Krasilnikova V.A. Status evaluation of external respiration system of students of Tuva state university depending on constitution types / V.A. Krasilnikova, I.V. Burhinova // Bulletin of the Tuva State University. Natural and agricultural sciences. - 2018. - No. 2. - P. 23-29.
9. Нифонтова О.Л. Особенности параметров внешнего дыхания коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа Югры в возрасте 11-14 лет / О.Л. Нифонтова, К.С. Конькова // Экология человека. - 2019. - № 8. - С. 18-24. Doi: 10.33396/1728-0862-8-18-24.
10. Nifontova O.L. Specific character of the external respiration of the indigenous residents of Khanty-Mansiysk autonomous aistrict Ugra aged 11-14 years / O.L., Nifontova, K.S. Konkova // Human Ecology. - 2019. - No.8. - P. 18-24. Doi: 10.33396/1728-0862-8-18-24.
11. Рост и развитие ребенка / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский, Н.Н. Воронович [и др.]. СПб.: Питер, 2003. - 272 с.
12. Yuriev V.V. The growth and development of the child / V.V. Yuriev, A.S. Simahodskiy, N.N. Voronovich [et al.]. SPb.: Piter, 2003. - 272 p.
13. Сезонная функциональная организация системы внешнего дыхания у детей старшего школьного возраста, жителей Арктического региона / А.Б. Гудков, Ф.А. Щербина, Л.В. Чупакова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2019. - № 2(66). - С. 79-82. Doi: 10.25789/YMJ.2019.66.24.
14. Seasonal functional organization of the external respiration system in children of senior school age, residents of the Arctic region / A.B. Gudkov, F.A. Shcherbina, L.V. Chupakova [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2019. - No.2 (66). - P. 79-82. Doi: 10.25789/YMJ.2019.66.24.
15. Смолина В.С. Динамика статических легочных объемов и емкостей в годичном цикле у детей младшего школьного возраста, жителей Европейского Севера / В.С. Смолина, А.А. Завьялова // Экология человека. - 2013. - № 10. - С. 55-59.
16. Smolina V.S. Dynamics of static pulmonary volumes and capacities in annual cycle in children of primary school age, residents of the european north / V.S. Smolina, A.A. Zavyalova // Human Ecology. - 2013. - No. 10. - P. 55-59.
17. Степанова Г.К. Физическая работоспособность и ее связь с морфофункциональными характеристиками у различных этносов Якутии / Г.К. Степанова // Физиология человека. - 2005. - № 3(31). - С. 124-130. Doi: 10.1007/s10747-005-0056-6.
18. Stepanova, G.K. Exercise Performance: Its Relationship with Morphological and Functional Characteristics in Two Ethnic Groups of Yakutia / G.K. Stepanova // Human Physiology. - 2005. - No. 3 (31). - P. 352-357. Doi: 10.1007/s10747-005-0056-6.
19. Суханова И.В. Особенности адаптации у юношей Магаданской области: морфофункциональные перестройки (сообщение 1) / И.В. Суханова, А.Л. Максимов, С.И. Вдовенко // Экология человека. - 2013. - № 8. - С. 3-10.
20. Sukhanova I.V. Features of adaptation in young men of the Magadan region: morphofunctional rearrangements (message 1) / I.V. Sukhanova, A.L. Maksimov, S.I. Vdovenko // Human Ecology. - 2013. - No. 8. - P. 3-10.
21. Шишкин Г.С. Функциональные механизмы изменений внешнего дыхания при осенне-зимнем понижении температуры воздуха / Г.С. Шишкин, Н.В. Устюжанинова // Экология человека. - 2012. - № 7. - С. 3-6.
22. Shishkin G.S. Mechanisms of respiratory function changes as result of autumn and winter air temperature fall / G.S. Shishkin // Human Ecology. - 2012. - No. 7. - P. 3-6.
23. Harrison G.A. Urbanization and stress / G. A. Harrison. - L, 1980. - P. 55-72.
24. Islam M.S. Jahresrhythmus des Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens bei gesunden Frauen und Mannern / M.S. Islam // Respiration. - 1981. - Vol. 42(3). - P. 193-199. Doi: 10.1159/000194428
25. Kozlov A., Indigenous peoples of Northern Russia: Anthropology and health. International journal of circumpolar health / A. Kozlov, G. Ver-shubsky, M. Kozlova // International journal of circumpolar health. - 2007. - Vol. 66(1). - P. 1-184. Doi: 10.1080/22423982.2007.11864604B.
26. Langan R.C. Office spirometry: indications and interpretation / R.C. Langan, A.J. Goodbred // American Family Physician. - 2020. - Vol. 101(6). - P. 362-368.
27. Van Oostdam J. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review / J. Van Oostdam, S.G. Donaldson, M. Feeley // Science of the total environment. - 2005. - Vol. 352. - P. 165-246. Doi:10.1016/j.scitotenv.2005.03.034.

Л.И. Аржакова, Д.К. Гармаева, А.А. Лыткина,
С.П. Винокурова, В.А. Макарова, Е.П. Птицына

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ И ОРХИДОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЮНОШЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ), ЗАНИМАЮЩИХСЯ И НЕ ЗАНИМАЮЩИХСЯ СПОРТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.28

УДК 611.019

Проведен сравнительный морфологический анализ соматометрических и орхидометрических показателей у юношей, проживающих в Республике Саха (Якутия), занимающихся и не занимающихся спортом. Установлены статистически достоверные межгрупповые различия между не занимающимися и занимающимися спортом юношами: более высокие показатели массы тела, индекса массы тела, показатели фазового угла, БМТ, АКМ, %АКМ и более низкие широтные размеры тела у юношей - спортсменов. Кроме того, в этой группе наблюдались выраженные различия между минимальными и максимальными показателями массы тела, роста и индекса массы тела. Это указывает на более интенсивный обмен веществ и уровень метаболических процессов у юношей, занимающихся спортом. Сравнительный анализ показал, что объем левого яичка у неспортсменов больше, чем у спортсменов, правого яичка, наоборот, меньше.

Ключевые слова: соматометрия, орхидометрия, состав тела, спортсмены, юноши.

A comparative morphological analysis of somatometric and orchidometric indicators was carried out in young men living in the Republic of Sakha (Yakutia), engaged and not engaged in sports. Statistically significant intergroup differences were established between young men who do not go in for sports and go in for sports: higher indicators of body weight, body mass index, phase angle indicators, BMT, AKM, %AKM and lower latitudinal body sizes in young athletes. In addition, in this group, there were significant differences between the minimum and maximum indicators of body weight, height and body mass index. This indicates the more intense metabolism and higher level of metabolic processes in young men engaged in sports. The comparative analysis showed that the volume of the left testicle in non-athletes is greater than that of athletes, while the volume of the right testicle, on the contrary, is smaller.

Keywords: somatometry, orchidometry, body composition, athletes, young men.

Введение. В спортивной практике двигательная деятельность предъявляет особые требования к телосложению человека, от которого во многом зависят его функциональные возможности (скорость, сила, выносливость и др.). Метод комплексных исследований физического состояния человека позволяет объективно, доказательно и эффективно, базируясь на стандартизированных подходах, осуществлять контроль над состоянием здоровья и динамикой развития спортсменов [5,7,13].

К числу наиболее широко рекомендуемых к измерению соматометрических показателей относятся длина и масса тела, индекс массы тела (ИМТ),

окружности частей тела, изучение плеча, бедра, голени, толщины подкожно-жировой складки на задней и внутренней поверхности плеча и предплечья, бедра и голени, а также брюшной области [3,5,7]. Также многие авторы подчёркивают актуальную необходимость постоянного мониторинга за физиологическим развитием репродуктивных функций мужского организма [8]. Некоторыми отечественными и зарубежными исследователями проведен анализ взаимосвязи гениометрических показателей с данными общей антропометрии и соматотипом как сопряжённых параметров физического статуса и репродуктивных функций [2,8,12,14,17].

В научных источниках мы не нашли сведения о комплексных исследованиях влияния направленных физических нагрузок на соматометрические, орхидометрические показатели мужской популяции, проживающей в Республике Саха (Якутия). По причине технических и этических особенностей подобных исследований существуют ограничения их комплексной оценки, но, несмотря на это, проблема является актуальной и требует специального изучения. В связи с вышеизложенным, **цель исследования** – провести срав-

нительный анализ соматометрических, орхидометрических показателей юношей Республики Саха (Якутия), занимающихся и не занимающихся спортом.

Материалы и методы исследования. Работа проводилась на базах Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (СВФУ) и Чурапчинского института физической культуры и спорта (ЧИФКиС) в 2019-2022 гг. Исследуемые были разделены на 2 группы: 1-я – 79 студентов СВФУ разных специальностей, не занимающихся спортом, 2-я – 74 студента ЧИФКиС, занимающихся разными видами спорта не менее 6 лет. В обеих группах обследованы юноши коренной национальности (якуты) в возрасте 18-20 лет, постоянно проживающие в Республике Саха (Якутия). В исследовании были использованы общепринятые методики [9,10]. Антропометрические измерения включали в себя измерения: рост (см), масса тела (МТ, кг), окружность грудной клетки (ОГК, см), окружность талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см). Компонентный состав тела оценивали методом биоимпедансометрии прибором «Меддасс-ABC 01».

АРЖАКОВА Лена Игнатьевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, le-paargzhakova@mail.ru, SPIN-код: 9257-4159, ORCID: 0000-0002-3081-1336; **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; **ЛЫТКИНА Алина Альбертовна** – врач УЗ диагностики ГАУ РС(Я) «Якутская городская больница №3»; **ВИНОКУРОВА Светлана Петровна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ; **МАКАРОВА Виктория Алексеевна** – гл. врач ООО «Доктор УроАнд», медицинская клиника «Delta»; **ПТИЦЫНА Елизавета Петровна** – студентка МИ СВФУ.

Ультразвуковое исследование органов мошонки проводилось в положении лежа на спине на портативном ультразвуковом сонографе высокого класса типа Mindray M7 с использованием линейного датчика частотой 7,5 МГц. По общепризнанному стандарту УЗ сканирование яичек было сделано в трех проекциях: ширина и толщина определялись в поперечной проекции, а длина - в продольной. Объем яичек (мл) рассчитывали по формуле Brown (1981): $V=0,52 \cdot ABC$, где А - длина, В - ширина, С - толщина яичка (мм), 0,52 - уточненный коэффициент $\pi/6$. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием информационно-аналитической системы базы данных «SOMAX». Для данных с нормальным распределением рассчитывали среднее (М) и шаг доверительного интервала (m). Достоверность различий средних значений выборки оценивали с помощью t-критерия Стьюдента; для признаков с непараметрическим распределением - U-тест по методу Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Такой подход обеспечил всестороннее и достоверное изучение полученного материала.

Измерения проводились с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности, гарантированных ст. 21 и 22 Конституции РФ. Выполненная работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие субъектов исследования в соответствии с требованиями биоэтической этики, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). У всех исследуемых было получено индивидуальное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. Полученные нами результаты по росту и ИМТ соответствуют средним показателям физического развития детей в пубертатном возрасте, согласно клиническим рекомендациям ВОЗ [9]. Среднее значение ИМТ юношей составило в 1-й группе $22,08 \pm 3,58$, во 2-й - $22,78 \pm 0,97$, $p \leq 0,05$. Нормальная масса тела определена у 74,7% юношей, избыточная масса - 13,3% у юношей-неспорсменов, во второй группе все имели нормальную массу. Ожирения в обследованных группах юношей не выявлено.

Полученные данные подтверждают основные закономерности различий антропометрических показателей между не занимающимися и занимающимися спортом юношами: в 1-й группе

более высокие показатели массы тела, индекса массы тела, но широтные размеры тела уступают показателям юношей 2-й группы (табл.1). Кроме того, в группе 1 наблюдаются выраженные различия между минимальными и максимальными показателями массы тела, роста и ИМТ.

В более ранних исследованиях было показано, что окружность грудной клетки спортсменов составляет $87,72 \pm 10,63$ см, у неспортсменов - $84,30 \pm 10,53$ см, что авторы связали с показателями жизненной емкости легких (ЖЕЛ) - $3734,32 \pm 162,49$ и $3454,93 \pm 157,82$ мл ($p < 0,01$) соответственно [4]. Более высокие значения ЖЕЛ у спортсменов свидетельствуют о достаточно высоких функциональных резервных возможностях, что является важным механизмом адаптации к физическим нагрузкам

Оценка компонентного состава тела является существенной частью конституциональной диагностики спортсменов и имеет прикладное значение для косвенной оценки специальной физической работоспособности, оцен-

ки текущей адаптации организма спортсменов к нагрузке и коррекции структуры тренировки [6]. Сравнительный анализ результатов БИА (биоимпедансный анализ тела) двух групп юношей представлен в табл. 2, из которого следует, что в группе юношей, занимающихся спортом, более высокие показатели фазового угла, чем у юношей-неспортсменов. Значения фазового угла (ФУ) принято интерпретировать следующим образом: $\text{ФУ} < 4,4^\circ$ - высокая вероятность катаболических сдвигов; $4,4^\circ < \text{ФУ} < 5,4^\circ$ - гиподинамия; $5,4^\circ < \text{ФУ} < 7,8^\circ$ - норма; $7,8^\circ < \text{ФУ}$ - повышенные значения, характерные для спортсменов [6]. Максимальный показатель юношей спортсменов в нашем исследовании составляет $7,96^\circ$. По величине ФУ в спорте высших достижений прогнозируется предстартовая работоспособность спортсмена.

В табл. 2 биоимпедансного исследования состава тела также отражены различия между группами по следующим параметрам: жировая масса тела (ЖМТ), процентное содержание жира в теле (%ЖМТ), безжировая (тощая)

Таблица 1

Статистическая характеристика общих антропометрических параметров, $p \leq 0,05$

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	мин	макс	мин	макс
Масса тела, кг	65,61	74,39	65,18	71,45
Рост, см	168,19	176,53	170,58	175,45
Окружность талии, см	75,52	79,30	76,50	82,07
Окружность бедер, см	90,37	95,04	91,44	95,56
Соотношение талия/ бедра	0,81	0,88	0,83	0,87
ИМТ	16,51	27,66	21,80	23,75

Таблица 2

Биоимпедансометрия юношей, $p \leq 0,05$

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	мин	макс	мин	макс
Фаз. угол 50 кГц, град.	6,89	7,37	7,47	7,96
ЖМТ, кг	9,68	17,85	8,76	11,49
% ЖМТ	14,59	19,31	13,19	15,91
БМТ, кг	54,97	57,48	55,92	60,46
АКМ, кг	32,83	35,52	33,98	37,26
% АКМ	58,97	62,39	60,25	62,09
СММ, кг	31,92	39,84	30,90	33,46
% СММ	57,01	69,42	54,96	55,66
ОО, ккал	1652,89	1738,06	1689,83	1793,13
УОО, ккал/м ²	910,88	950,15	942,97	977,58
ОВО, кг	40,24	42,07	40,94	44,27
ВКЖ, кг	18,33	25,57	15,94	17,28
Внутрикл. вода, кг	22,71	26,84	23,47	27,14

масса (БМТ), активная клеточная масса (АКМ), процентное содержание АКМ в безжировой массе (%АКМ), скелетно-мышечная масса (СММ), процентное содержание скелетно-мышечной массы в безжировой массе (%СММ), основной обмен (ОО), удельный (нормированный на площадь поверхности тела) основной обмен (УОО), общая вода организма (ОВО), объем внеклеточной жидкости (ВКЖ).

Как показало исследование, у юношей-спортсменов количество ЖМТ и %ЖМТ ниже, БМТ, АКМ, %АКМ выше, чем у неспортсменов. Это указывает на отсутствие проблем с потреблением и усвоением белковой части рациона питания. %АКМ в тощей массе служит коррелятом двигательной активности и физической работоспособности спортсменов. Значение %АКМ в группе юношей-спортсменов ниже, чем принятые нормы действующих мастеров спорта в циклических и игровых видах, когда значения %АКМ должны превышать 62-63% [11].

Кроме того, исследование показало низкие значения СММ и %СММ у спортсменов. Значение СММ относительно интервала нормальных значений используется для общей характеристики физического развития. Величина %СММ в тощей массе является одной из трех ключевых характеристик физической работоспособности спортсмена наряду с %ЖМТ и фазовым углом. Любое снижение мышечного компонента указывает на недостаток энергетических ресурсов в организме спортсмена и накопленное или текущее недоразвитие, угнетение процессов синтеза белка, и может привести к снижению работоспособности и восстановления.

Установлено повышение содержания внеклеточной жидкости в группе неспортсменов, что свидетельствует о задержке жидкости, например, из-за потребления продуктов с повышенным содержанием поваренной соли. Процедуры сгонки веса в спорте могут привести к кратковременному снижению содержания внеклеточной жидкости.

Кроме того, более высокие показатели БМТ, АКМ, %АКМ, ФУ указывают на более интенсивный обмен веществ и уровень метаболических процессов ОО и УОО у юношей-спортсменов, чем у неспортсменов. Причиной изменений УОО у последних могут быть эндокринологические нарушения, воздействие лекарственных препаратов и др.

В целом имеющиеся в литературе исследования показывают, что размеры полового члена и другие гени-

тометрические показатели, даже в пределах одних и тех же возрастных групп, подвержены значительной индивидуальной, групповой, расовой и этнической изменчивости [8]. Противоречивы данные фаллометрических размеров с точки зрения конституционального подхода. Единичны исследования, в которых размерные характеристики наружных гениталий сопоставлялись бы с соответствующими данными по гормональному фону и орхидометрии. И, несмотря на колоссальный объем разных данных, включающих данные иностранной научной литературы, результаты исследований генитометрических параметров в российских группах, опубликованные в источниках научной литературы, за последние десять лет отсутствуют. Бесспорно, лучшим и наиболее объективным клиническим маркером полового созревания у мужчин является оценка объема яичек [15].

Сравнительный анализ орхидометрических показателей юношей двух групп установил, что объем левого яичка у неспортсменов больше, чем у спортсменов: $15,36 \pm 0,57$ и $15,29 \pm 0,98$ мм³; правого яичка – наоборот: 1-я группа - $15,46 \pm 0,51$, 2-я – $16,31 \pm 1,19$ мм³, $p \leq 0,05$. Суммарный объем яичек преобладал у группы спортсменов. Все орхидометрические показатели исследуемых групп имеют статистически значимые билатеральные различия с их правосторонним преобладанием.

Эти данные коррелируют с данными крупного исследования Тамбовского государственного университета, где показаны достоверные различия между разными этносами: русскими, африканцами и индийцами, греками и др. В целом у обследованных средний объем правого яичка в целой выборке составил $12,10$ мм³, левого – $12,13$, обоих – $24,22$ мм³ [8].

Для дальнейшего выяснения характера взаимосвязей между абсолютными величинами измеряемых признаков и показателями состава тела нами был произведен факторный анализ. Однако между орхидометрическими и соматометрическими показателями статистически достоверные коэффициенты корреляции не обнаружены.

Таким образом, выявлены основные закономерности различий антропометрических показателей между не занимающимися и занимающимися спортом юношами: в 1-й группе более высокие показатели массы тела, индекса массы тела, но широтные размеры тела уступают показателям юношей 2-й группы. Кроме того, в груп-

пе 1 наблюдаются выраженные различия между минимальными и максимальными показателями веса, роста и индекса массы тела. Установлено, что в группе юношей, занимающихся спортом, более высокие показатели фазового угла, чем у юношей-неспортсменов. Показано, что у юношей-спортсменов количество ЖМТ и %ЖМТ ниже, БМТ, АКМ, %АКМ выше, чем у неспортсменов, что указывает на их более интенсивный обмен веществ и уровень метаболических процессов. Сравнительный анализ показал, что объем левого яичка у неспортсменов больше, чем у спортсменов, правого яичка, наоборот, меньше. Все орхидометрические показатели исследуемых групп имеют статистически значимые билатеральные различия с их правосторонним преобладанием.

Научно-практическая значимость результатов исследования определяется анализом основных соматометрических и орхидометрических параметров юношей пубертатного возраста, занимающихся и не занимающихся спортом, которые могут являться оценкой их репродуктивного здоровья, соматической патологии, сопутствующей его нарушению, связанной с отдельными антропометрическими показателями и изменениями состава тела. Результаты исследования могут стать информационной основой для консультативно-диагностической практики врачей спортивной медицины, ЛФК, тренеров, занимающихся практически всеми вопросами клинического, инструментального и лабораторного контроля текущего состояния спортсменов, методами сохранения и повышения спортивной работоспособности.

Литература

1. Блинова Е.Г. Результаты анализа антропометрических и биоимпедансометрических исследований у студентов города Омска / Е.Г. Блинова, И.С. Акимова, М.Г. Чеснокова, Л.В. Демакова // Научное обозрение. Медицинские науки. -2015.- №1.- С.79.

Blinova E.G. The results of the analysis of anthropometric and bioimpedance studies among students of the city of Omsk / E.G. Blinova, I.S. Akimova, M.G. Chesnokova, L.V. Demakova // Scientific Review. Medical Sciences. -2015.- No. 1.- P.79.

2. Бургарт В.Ю. Конституционные особенности объема яичек и основных показателей эякулята у юношей города Красноярск / В.Ю. Бургарт, Н.Н. Медведева // Естественные и гуманитарные науки: сб. науч. работ. – Томск, 2006.- №3(1).- С.66-67.

Burgart V.Yu. Constitutional features of the volume of the testicles and the main indicators of ejaculate in the young women of the city of Krasnoyarsk / V.Yu. Burgart, N.N. Medvedev // Natural science and humanism. Collection of scientific

works. - Tomsk. - 2006. - No. 3 (1). - P. 66-67.

3. Винокурова С.П. Влияние занятий спортом на морфофункциональные показатели организма юношей-студентов / С.П. Винокурова, М.И. Сентизова, Т.В. Немцева // Теория и практика физической культуры. - 2020. - № 9. - С. 14.

Vinokurova, S.P. Influence of sports activities on the morphological and functional indicators of the body of young students / S.P. Vinokurova, M.I. Sentizova, T.V. Nemtseva // TIPFC. - 2020. - 9. - P.14.

4. Выборная К.В. Сравнительный анализ показателей физического развития мальчиков и юношей, проживающих в разных регионах Российской Федерации / К.В. Выборная, К.В., Семенов М.М., Лавриненко С.В., Раджаббадиев Р.М. // Там же. - С. 65-67.

Vybornaya K.V. Comparative analysis of indicators of physical development of boys and youths living in different regions of the Russian Federation / K.V. Vybornaya, K.V., Semenov M.M., Lavrinenko S.V., Radzhabkadiyev R.M. // Ibid. - 2020. - № 9. - P. 65-67.

5. Выборнов В.Д. Сравнительный анализ показателей физического развития юношей-самбистов и нормативных показателей подростков, не занимающихся спортом / В.Д. Выборнов, Д.Б. Никитюк, В.А. Батдиева, А.А. Сорокин // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2018. - №7(4). - С.33-39.

Vybornov V.D. Comparative analysis of indicators of physical development of young sambists and normative indicators of adolescents not involved in sports / V.D. Vybornov, D.B. Nikityuk, V.A. Batdieva, A.A. Sorokin // Journal of Anatomy and Histopathology. - 2018. - No. 7(4). - P.33-39.

6. Комар Е.Б. Возможности использования биоимпедансометрии в спорте. / Е.Б. Комар, И.М. Суворова, Н.В. Банецкая // II Европейские игры-2019: психолого-педагогические и медико-биологические аспекты подготовки спортсменов: мат-лы междунаро. науч.-практ. конф. - Минск, 2019. - 2. - С.155-158.

Komar E.B. Possibilities of using bioimpedancemetry in sports. / E.B. Komar, I.M. Suvorova, N.V. Banetskaya // II European Games-2019: psychological, pedagogical and medical-biological aspects of training athletes: materials of the international scientific and practical. conf. - Minsk. - 2019. - 2. - P.155-158.

7. Лопсан А.Д. Сравнительный анализ морфофункционального и психофизиологического состояния тувинских юношей с различной двигательной активностью / А.Д. Лопсан, Л.К. Будукоол // Человек. Спорт. Медицина. - 2017. - №2. - С.20-29.

Lopsan A.D. Comparative analysis of the morphofunctional and psychophysiological state of Tuvan youths with different motor activity / A.D. Lopsan, L.K. Budukol // Man. Sport. Medicine. - 2017. - No. 2. - P.20-29.

8. Максинева Д.В. Генитометрическая характеристика студентов-юношей / Д.В. Максинева // Sciences of Europe. - 2021. - 63(2). - С.31-35.

Maksinev, D.V. Genitometric characteristics of young students / D.V. Maksinev // Sciences of Europe. - 2021. - 63(2). - P.31-35.

9. Петеркова В.А. Оценка физического развития детей и подростков: методич. рекомендации / В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева. - М., 2017. - 98с.

Peterkova, V.A. Guidelines: Assessment of the physical development of children and adolescents / V.A. Peterkova, E.V. Nagaeva, T.Yu. Shiryayeva. - M., 2017. - 98 p.

10. Пешков М.В. Гендерные особенности показателей биоимпедансометрии в зависимости от индекса массы тела студентов / М.В. Пешков, Е.П. Шарайкина // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - №6. - С. 52-57

Peshkov M.V. Gender features of bioimpedancemetry indicators depending on the body mass index of students / M.V. Peshkov, E.P. Sharaikina // Siberian Medical Review. - 2014. - No. 6. - P. 52-57.

11. Сукач Е.С. Композиционный состав тела юных спортсменов, занимающихся ци-

клическими видами спорта / Е.С. Сукач, Л.А. Будько // Проблемы здоровья и экологии. - 2018. - №1. С.55.

Sukach E.S. Body composition of young athletes involved in cyclic sports / E.S. Sukach, L.A. Budko // Problems of health and ecology. - 2018. - No. 1. - P.55.

12. Тихонов Д.А. Анатомо-антропологические аспекты исследования изменчивости фаллометрических показателей здоровых мужчин / Д.А. Тихонов, Р.М. Хайруллин // Морфологические ведомости. - 2016. - № 2.

Tikhonov D.A. Anatomical and anthropological aspects of the study of the variability of phalometric indicators of healthy men / D.A. Tikhonov, R.M. Khairullin // Morphological sheets. - 2016. - No. 2. - P. 52-59.

13. Тутельян В.А. Использование метода комплексной антропометрии в спортивной и клинической практике: методич. рекомендации / В.А. Тутельян, Д.Б. Никитюк, С.В. Ключкова. - М: Спорт, 2018. - 64 с.

Tutelyan V.A. The use of the method of complex anthropometry in sports and clinical practice: method. recommendations / V.A. Tutelyan, D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova. - M: Sport, 2018. - 64 p.

14. Aslan Y. Penile length and somatometric parameters: a study in healthy young Turkish men / Y. Aslan, A. Atan, A. Omur Aydin // Asian J Androl. - 2013. - 13(2). - P. 339-341

15. Biro FM. The period of puberty in boys / FM. Biro, AW. Lucky, GA. Huster, JA. Morrison // J Pediatr. - 1995. - 127 (1). - P. 100 - 102

16. Blinov DS. The results of the analysis of the students' body composition by bioimpedance method / DS. Blinov, OA. Smirnova, NN Chernova, OP. Balykova, SA. Lyapina in Vestnik Mordovskogo universiteta. Mordovia University Bulletin. - 2016. - 2(26). - P.192-202. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201602.192-202

17. Foresta C. Anthropometric, penile and testis measures in post-pubertal Italian males / C. Foresta, A. Garolla, A. Frigo // J Endocrinol Invest. - 2013. - 36(5). - P. 287-292. DOI: 10.3275/8514

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.29

УДК: 616-006.88

Аргунова Елена Филипповна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, eargunova@mail.ru, **НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна** – врач детский онколог Педиатрического центра РБ№1-НЦМ (г. Якутск), **ХАРАБАЕВА Лена Михайловна** – зав. отделением ПЦ РБ№1-НЦМ, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – врач детский онколог ПЦ РБ№1-НЦМ, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, **МУНХАЛОВ Алексей Андреевич** – студент ИЗФИР СВФУ, группа АПО-19-261; **Аргунова Тамара Александровна** – студентка 6 курса МИ СВФУ, группа ПО-16-02-2.

Е.Ф. Аргунова, С.А. Николаева, Е.М. Харабаева, С.А. Кондратьева, В.Б. Егорова, О.Н. Иванова, А.А. Мунхалов, Т.А. Аргунова

СЛУЧАИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье описаны случаи первичной опухоли коры надпочечников, адренокортикального рака, у двоих детей. В одном случае опухоль оказалась гормонально-активной, с повышенной секрецией кортизола с развитием синдрома Иценко-Кушинга. В первом случае установлена II стадия опухолевого процесса, во втором - IV. Дети получили комбинированное лечение - хирургическое и химиотерапию. У первого пациента лечение увенчалось успехом, ребенок в ремиссии 4 года, во втором случае исход фатальный в связи с прогрессированием злокачественного процесса.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, дети.

The article describes cases of a primary tumor of the adrenal cortex, adrenocortical cancer, in two children. In one case, the tumor turned out to be hormonally active, with increased secretion of cortisol with the development of Itsenko-Cushing's syndrome. In the first case, stage II of the tumor process was established, in the second - stage IV. The children received combined treatment - surgery and chemotherapy. In the first patient, the treatment was successful, the child has been in remission for 4 years, in the second case, the outcome is fatal due to the progression of the malignant process.

Keywords: adrenocortical cancer, children.

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) – редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Частота случаев АКР составляет 0,2 на 1 млн детей в год, а его доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков составляет около 0,2 % [1]. Существует 2 пика заболеваемости АКР: это 1-я и 4-я декады жизни, у детей это возраст до 5 лет. Девочки болеют чаще, чем мальчики [5].

Большинство АКР являются спорадическими, но у детей он часто бывает ассоциирован с наследственными синдромами (Ли–Фраумени, Гарднера, множественных эндокринных неоплазий 1-го типа). В детском возрасте в 70–80% случаев диагностируется секреторно активный АКР, притом наиболее частый симптом, встречающийся в 50-80% случаев, – вирилизация [4]. По данным Темного А.С. и соавт. [1, 2], у детей с АКР в 71,1 % случаев имела место патологическая секреция одного гормона и более. Клинический синдром Кушинга наблюдался у 26,3 % пациентов. Прогноз (исход) заболевания зависит от стадии опухоли. Так, у больных с I и II стадией рака пятилетняя выживаемость составляет, соответственно, 80 и 50%, а у пациентов с III и IV стадией – 20 и 10% [3].

Цель исследования: представить описание двух случаев АКР, редкой патологии у детей, получавших лечение в онкологическом отделении Педиатрического центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины, г. Якутск (ПДЦ РБ №1-НЦМ).

Первый пациент. Девочка, 11 месяцев, поступила в отделение с жалобами на избыточный вес, эмоциональную лабильность, сыпь на лице, перестала ходить и упираться на ножки.

Матери ребенка 43 года, отцу 41 год. У матери 2 родов, девочка от 6-й беременности. Первая и вторая половины беременности протекали с угрозой прерывания. Роды в срок на 37-й неделе, оперативные. Масса тела при рождении 3030 г, длина тела 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, закричала сразу, крик громкий. К груди приложена сразу, сосала активно. Пуповинный остаток отпал на 5-е сутки в роддоме. На 7-е сутки выписаны домой. Грудное вскармливание до 6 мес., затем искусственное. Психомоторное, умственное развитие по возрасту.

За 3 мес. до госпитализации появился повышенный аппетит, в том числе в ночное время, стала прибавлять в весе. Со временем девочка стала хро-

мать на правую ногу, затем перестала ходить, в связи с чем обратились в приемно-диагностическое отделение ПДЦ ГАУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ». При проведении УЗИ брюшной полости обнаружили образование надпочечника, печени.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое, обусловлено опухолевым процессом. Самочувствие нарушено умеренно. Рост ребенка 75 см, масса тела 10 кг, индекс массы тела (ИМТ) 17,78. Матронизм, лунообразное лицо, булемия, ночной перерыв не выдерживает. Кожные покровы обычной окраски, чистые, гипертрихоз. Угревая сыпь на щеке, подбородке (рис. 1). Периферические лимфоузлы не увеличены. Не ходит, на ножки упи-



Рис. 1. Девочка 11 мес. с синдромом Иценго-Кушинга, с гормонально-активным АКР

рается с трудом. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС – 120 уд/мин. Артериальное давление (АД) 201/124 мм рт.ст. Живот увеличен в размере, в правом подреберье плотное образование, выступающее на 7 см из-под реберной дуги. Стул оформлен. Мочеиспускание не нарушено.

В гемограмме при поступлении – умеренная полицитемия (лейкоциты 15,6 тыс/мкл, эритроциты 5,16 млн/мкл, гемоглобин 160 г/л, гематокрит 44,8 %, СОЭ – 2 мм/ч). Суточный ритм кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) составил в 08 ч 655,6 нмоль/л и 46,67 пг/мл, в 22 ч – 606,6 нмоль/л и 53,06 пг/мл соответственно (норма кортизола 28-966, АКТГ до 46). Уровень кортизола в суточной моче – 724,8 мкг/сут при норме до 190 мкг/сут. Уровни метанефрина и нормета-

нефрина в суточной моче оказались в пределах нормы. Электролитные нарушения в виде гипокалиемии – 2,3 ммоль/л.

При проведении компьютерной томографии (КТ) и МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением (КУ) в проекции правого надпочечника выявлено образование с четкими, несколько неровными контурами, неоднородной структуры за счет мелких линейных и кольцевидных кальциатов, размерами на аксиальных срезах 6,0*6,6 см и вертикальным размером 7,2 см. После КУ в образовании выявлялись гиподенсные участки распада. Образование поддавливало правую долю печени, смещало и сдавливало книзу правую почку, смещало кнутри нижнюю полую вену (рис. 2). Левый надпочечник не был изменен. Кроме этого были обнаружены кисты и конкременты обеих почек, удвоение ЧЛС левой почки с неполным удвоением мочеточников. Остеосцинтиграфия с технецием признаков очагового поражения костей не выявила.

Для верификации диагноза проведена тонкоигольная биопсия образования. Материал был направлен в ФГБУ «Национальный медицинский центр детской гематологии и онкологии им. Дмитрия Рогачева» (НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева). Гистологическое заключение: патологическое изменение и иммунофенотип соответствуют адренокортикальной опухоли, достоверное определение ее злокачественного потенциала не имеет возможности в связи с малым объемом материала. Учитывая высокую артери-



Рис. 2. МРТ органов брюшной полости девочки 11 мес. Образование правого надпочечника

альную гипертензию, была назначена терапия Амлодипином в дозе 2,5 мг/сут и Бисопрололом 1 мг/сут. В дальнейшем девочка была направлена на специализированное лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (НМИЦЭ) МЗ РФ в г. Москву.

В НМИЦЭ в детском отделении была проведена коррекция гипотензивной терапии и верифицирован диагноз: кортизол-продуцирующая опухоль надпочечника. Далее девочка была переведена в отделение хирургии, где выполнена операция – открытое удаление правого надпочечника с опухолью. Результат гистологического исследования образования – адренокортикальный рак правого надпочечника (5 баллов по шкале Weineke), Ki67 15-20%. По данным инструментальных методов исследования метастатического поражения регионарных лимфоузлов и отдаленных метастазов не выявлено.

После операции начата заместительная терапия Кортэфом и Кортинеффом. Состояние ребенка улучшилось, начала вставать, ходить с поддержкой, пропало беспокойство, уменьшились внешние проявления синдрома Кушинга, нормализовалось АД (100-110/65-75 мм рт.ст.). Учитывая высокую степень злокачественности, а также ятрогенное повреждение капсулы опухоли вследствие проведенной ранее пункционной биопсии, девочке назначена химиотерапия, Митотан (Лизодрен). На фоне терапии митотаном (доза препарата корригировалась по его концентрации в сыворотке крови) в возрасте 1 год 7 мес. развился побочный эстрогеноподобный эффект – увеличение молочных желез, размеров матки по УЗИ до 8-9 лет, незначительное повышение эстрогенов. Отсутствовало ускорение костного возраста. Был выявлен гипотиреоз, вероятно, связанный с приемом химиопрепарата, в связи с чем к терапии подключен L-тироксин. В дальнейшем на фоне приема митотана отмечено прогрессирующее увеличение молочных желез, появление слизистых выделений из половых путей. При контрольном обследовании в НМИЦЭ в возрасте 2 лет признаков рецидива и метастазов не выявлено, химиотерапия отменена. Рекомендована постоянная заместительная терапия препаратами глюко- и минералокортикоидов и L-тироксина.

В настоящее время девочке исполнилось 5 лет, физическое развитие соответствует возрасту, задержка репродуктивного развития. Год назад отменены

Кортеф и Кортинефф, 9 мес. назад – L-тироксин.

Второй пациент. Мальчик, 3 лет, поступил в отделение с жалобами на увеличение размеров живота. При УЗИ органов брюшной полости визуализировалось огромное образование живота, точную локализацию которого определить не удалось.

В онкологическом отделении проведены обследования для уточнения анатомической локализации и характера образования, также выполнена оценка распространенности процесса. Компьютерная томография выявила в левой половине брюшной полости огромное солидное образование, исходящее из левого надпочечника, неоднородной структуры за счет участков размягчения и кальциноза, размерами 12,3*9,2*15,4 см, после контрастного усиления образование умеренно неравномерно накапливает контрастное вещество. Образование сдавливает, смещает вниз, не отделяется от левой почки, смещает вверх селезенку, желудок, петли кишечника отнесены вправо (рис. 3). Левый надпочечник

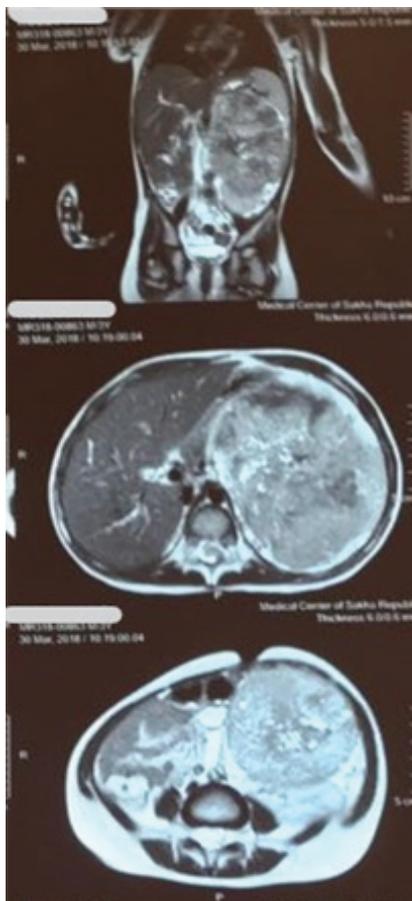


Рис. 3. РКТ органов брюшной полости мальчика 3 лет. Сольное образование, исходящее из левого надпочечника, размерами 12,3х9,2х15,4 см

на фоне опухоли не прослеживается. В S5 левого легкого выявлен очаг размером до 0,9 см, с интенсивным накоплением контрастного вещества, расцененный как метастаз. Также есть мелкий очаг до 0,2-0,3 мм в S9 правого легкого. Внутривенные лимфатические узлы размером до 0,7-0,8 см.

Учитывая возраст ребенка, локализацию опухоли, проведена дифференциальная диагностика между опухолями коры надпочечника и нейробластомой. Исследование гормонального статуса (тиреотропный гормон, аденокортикотропный гормон, ренин, кортизол) патологию не выявило. Нейронспецифическая енолаза в пределах нормальных значений. Сцинтиграфия скелета с технецием поражения костей скелета не выявила.

Для верификации диагноза проведена тонкоигольная биопсия образования. Гистологическое исследование показало, что опухоль альвеолярно-гнездового строения, с обширными очагами некроза. Неопластическая ткань построена из среднего размера и крупных клеток с обильной эозинофильной либо оптически пустой цитоплазмой. Ядра с выраженным плеоморфизмом, встречаются крупные гиперхромные ядра с наличием псевдоключений. Митотическая активность 7 фигур митоза в 5 полях зрения при увеличении микроскопа x 400. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к Chromogranin A, HMB45, Inhibincc1, Ki67 до 40-45%. Реакция с остальными антителами негативная. Гистологическое заключение: соответствуют адренокортикальной карциноме, ICD-0 code 8370/3.

Тактика лечения ребенка обсуждена с ведущими детскими онкологами НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. В онкологическом отделении ПДЦ РБ№1-НЦМ проведено 2 курса химиотерапии по схеме EDP/M (этопозид, доксорубин, цисплатин, митотан).

Для хирургического этапа лечения ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, где проведена операция: лапаротомия, артериолиз и венолиз левой почечной ножки, адrenaлэктомия слева, ипсилатеральная забрюшинная лимфодиссекция. Гистологическое заключение: Адренокортикальная карцинома (8 критериев по шкале Weiss; 28,4 балла по шкале VanSlooten, 5 критериев по шкале AFIP для опухолей коры надпочечников у детей). Учитывая гистологический тип опухоли и распространенность опухолевого процесса, химиотерапия по схеме EDP/M продолжена по месту

жителства. При контрольном обследовании после 4 курсов химиотерапии по данным РКТ легких отмечается увеличение образования в S9 правого легкого до 8 мм (рис. 4), уменьшение очага в S5 левого легкого. Для гистологической верификации и удаления образования выполнена резекция образования в S9 правого легкого. Гистологическое исследование показало, что опухолевая ткань с узловым ростом солидного строения, построенная из полей клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными ядрами с выраженным полиморфизмом (гистологическое строение опухоли идентично таковому в предыдущих биопсиях). Терапевтически индуцированные изменения не выражены. Перифокально – кровоизлияния, очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Таким образом, гистологически был подтвержден метастаз в легкое.

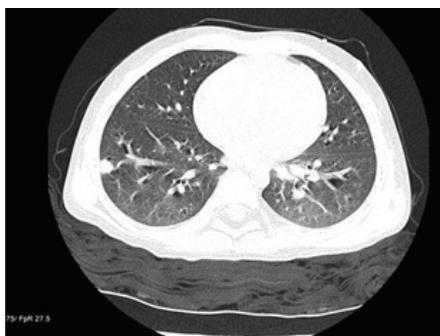


Рис. 4. РКТ органов грудной клетки мальчика 3 лет. Образование в S9 правого легкого размером 8 мм (метастаз)

Всего суммарно проведено 8 курсов химиотерапии по схеме EDP/M. Учитывая стабилизацию процесса и интенсивность полихимиотерапии, ребенок

был оставлен под динамическое наблюдение на фоне приема митотана. Спустя 6 мес. констатирована прогрессия заболевания: при контрольном обследовании отмечается увеличение ранее выявляемого солидного образования в прикорневой зоне правого легкого, с четкими контурами, размерами 3,4*3,3*3,0 см, с умеренным накоплением контрастного вещества. Образование распространяется в сегменты S2, S4. Тактика ведения и лечения обсуждена совместно с ведущими детскими онкологами НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Основываясь на данных международной литературы и практических рекомендаций по лечению рака коры надпочечников RUSSCO, проведена попытка лечения терапией 2-й линии по схеме гемцитабин/капецитабин. Однако после 2 блоков по данной схеме отмечался продолженный рост метастазов в легких. В связи с отсутствием стандартов лечения детей с рецидивами/прогрессией АКР, прогрессией опухоли на лечении 2-й линии, куративные методы считаются исчерпанными. Ребенок был направлен на паллиативное лечение по месту жительства.

Заключение. Таким образом, клиническая картина рака коры надпочечников зависит от гормональной активности опухоли, гиперпродукции тех или иных стероидных гормонов, что способствует более ранней установке диагноза. Гормонально-неактивные опухоли длительно протекают без клинических проявлений, нередко выявляются при обследовании по поводу другого заболевания. В первом случае, у девочки 11 месяцев, опухоль развивалась с гиперпродукцией кортизола и появлением синдрома Иценко-Кушин-

га, у второго пациента опухоль была гормонально-неактивной. Прогноз заболевания зависит от стадии опухоли. В первом случае установлена II стадия опухолевого процесса, во втором – IV стадия с отдаленными метастазами. Дети получили комбинированное лечение - хирургическое и химиотерапию. У первого пациента лечение увенчалось успехом, ребенок в ремиссии 4 года, во втором случае исход фатальный в связи с прогрессированием злокачественного процесса.

Литература

1. Результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного аденокортикального рака у детей / А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, П.А. Керимов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 2, № 8. – С. 42–9.

Results of surgical treatment of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children / A.S. Dark, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov [et al.] // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. - 2021. - V. 2, No. 8. - P. 42–9.

2. Роль хирургического лечения при IV стадии аденокортикального рака / А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, П.А. Керимов [и др.] // Там же. – Т. 4, № 8. – С. 31–8.

The role of surgical treatment in stage IV adrenocortical cancer / A.S. Dark, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov [et al.] // Ibid. – V. 4, No. 8. – P. 31–8.

3. Шароев Т.А. Рак коры надпочечников у детей / Т. А. Шароев, Н. М. Иванова, С. Б. Бондаренко // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, No. 1. – С. 16-25.

Sharoev T.A. Cancer of the adrenal cortex in children / T. A. Sharoev, N. M. Ivanova, S. B. Bondarenko // Oncopediatrics. - 2015. - T. 2, No. 1. - P. 16-25.

4. Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B. Adrenocortical Tumors. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition. Philadelphia WB Saunders; 2015; 2726-2727.

5. Charles G. D. Brook, Peter E. Clayton, Rosalind S. Brown. Endocrine neoplasia in childhood. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, 6th Edition, UK, WileyBlackwell; 2009; 428-432.

Т.В. Гома, Е.И. Кокорина

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ, ДИАГНОСТИРОВАННОЙ В ПОДОСТРОМ ПЕРИОДЕ

DOI 10.25789/УМЖ.2022.79.30

УДК 616.13.1-005.7-06:617.58-005.6

В статье представлен клинический случай тромбоза легочной артерии, связанной с тромбозом вен нижних конечностей. Заболевание осталось нераспознанным в дебюте в связи с отсутствием гемодинамической нестабильности и диагностировано лишь в подостром периоде. В течение двух недель после предполагаемого эпизода тромбоза легочной артерии у пациентки развились симптомы периферического венозного тромбоза, правожелудочковой сердечной недостаточности, постэмболической легочной гипертензии и тяжелой дыхательной недостаточности.

ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России: **ГОМА Татьяна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, tanyagoma@mail.ru, **КОКОРИНА Елена Ивановна** – врач терапевт Клиники ИГМУ.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, постэмболическая легочная гипертензия, дыхательная недостаточность.

The article presents a clinical case of pulmonary embolism associated with thrombosis of the veins of lower extremities. The disease remained unrecognized at the onset due to the absence

of hemodynamic instability and was diagnosed only in the subacute period. Within two weeks of the suspected thromboembolism episode, the patient developed symptoms of peripheral venous thrombosis, right ventricular heart failure, post-embolic pulmonary hypertension, and severe respiratory failure.

Keywords: pulmonary embolism, deep vein thrombosis of the lower extremities, post-embolic pulmonary hypertension, respiratory failure.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острая окклюзия артериального русла легких эмболом (тромбоэмболом) различного размера. Источник тромбоэмболических масс чаще всего расположен в бассейне нижней полой вены, редко – в правых отделах сердца и венах верхних конечностей, поэтому тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА чаще всего рассматривается в рамках единого синдрома венозной тромбоэмболии [4]. Ведущим источником ТЭЛА является тромбоз вен нижних конечностей.

Отсутствие четких клинических признаков и диагностических критериев, нередкое стертое течение заболевания объясняет нечеткость эпидемиологических данных о распространенности ТЭЛА. Ежегодная заболеваемость легочными эмболиями в Европе составляет от 39 до 115 чел. на 100 тыс. населения, ТГВ – от 53 до 162 на 100 тыс. населения. Известно, венозные тромбоэмболии занимают по распространенности 3-е место, уступая только инфаркту миокарда и инсульту. Причем распространенность ТЭЛА увеличивается с возрастом, у лиц старше 80 лет она в 5 раз выше, чем у 50-летних [3, 5]. В России точной статистики ТГВ и ТЭЛА нет. Летальность при ТЭЛА колеблется в пределах 16–40%, а при массивной тромбоэмболии достигает 70% и значительно снижается при своевременной диагностике заболевания [2, 3].

ТЭЛА обычно сопровождается рефлекторным спазмом артериол, что приводит к резкому ограничению кровотока в легких. Острая окклюзия является грозным сердечно-сосудистым осложнением тромбоза вен большого круга кровообращения и нередко проявляется в виде острой правожелудочковой сердечно-сосудистой недостаточности и жизнеугрожающих аритмий. Однако заболевание ярко манифестирует в случае массивного (поражение более 50% сосудистого русла) или субмассивного (эмболия нескольких долевых или многих сегментарных лёгочных артерий) тромбоза. Типичная клиническая картина ТЭЛА неспецифична, что объясняет сложность ее диагностики. В случае поражения только мелких ветвей легочной артерии (менее 30% сосудистого русла) диагностика ТЭЛА может быть затруднена [1, 5].

Венозные тромбоэмболии чаще развиваются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 4, 5]. Другими значимыми предрасполагающими факторами являются травмы и операции, длительная иммобилизация, катетеризация периферических вен, аутоиммунные заболевания, рак, ожирение, гормональная и химиотерапия.

Своевременная диагностика и адекватное лечение значительно снижают смертность от данного заболевания. Более 90% летальных исходов от ТЭЛА развиваются у нелеченных пациентов. Однако ТЭЛА прижизненно диагностируется только у 7-14% пациентов, причем большинство из этих пациентов были госпитализированы [1, 4, 5]. Частота выявления ТЭЛА мелких ветвей на амбулаторном этапе является крайне низкой. Вместе с тем ранняя диагностика и своевременно начатая терапия венозных тромбоэмболий имеют важное значение для продления и улучшения качества жизни пациента [4, 6].

Учитывая актуальность проблемы и важность ранней диагностики венозных тромбоэмболий, представлю **клинический пример** пациентки с ТЭЛА, выявленной в амбулаторных условиях.

Пациентка С., 81 год, обратилась с жалобами на внезапную потерю сознания около двух недель назад. Активно более никаких жалоб не предъявляет. При тщательном расспросе выяснено, что также беспокоит одышка при небольших физических нагрузках, нарастающая постепенно в динамике в течение двух недель, сухой кашель, отеки голеней.

Из анамнеза заболевания известно, что около 2 недель назад, находясь дома, больная почувствовала слабость, тошноту. При измерении артериального давления, со слов, потеряла сознание. Продолжительность потери сознания не помнит, самостоятельно пришла в себя, чувствовала выраженную слабость, была однократно рвота ранее съеденной пищей. Артериальное давление (АД) при измерении было 130/80 мм рт.ст. Была вызвана бригада СМП. После осмотра пациентки, учитывая стабильное состояние: целевые цифры артериального давления, отсутствие боли в груди, пациентка не была госпитализиро-

вана, рекомендовано дальнейшее обследование в амбулаторных условиях.

В течение 2 недель появилась и начала нарастать одышка до уровня 3 ФК, развился сухой кашель, появились гиперемия и отек левой голени, а затем отечность обеих голеней.

Анамнез жизни пациентки без особенностей, есть гипертоническая болезнь с подобранной терапией (периндоприл 5 мг) и целевыми цифрами АД. Ранее при динамическом обследовании было повышение уровня холестерина сыворотки крови, терапию статинами не получает. Можно отметить, что в анамнезе не обнаружено факторов риска развития тромбоэмболии: оперативного вмешательства с длительной иммобилизацией, переломов, онкологии, приема диуретических препаратов и оральных контрацептивов и т.д. Также пациентка отрицает перенесенную коронавирусную инфекцию.

Объективно: состояние тяжелое. ИМТ – 21,2 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, влажности. Дыхание в легких жесткое, проводится по всем отделам, сухие хрипы в нижних отделах с двух сторон в умеренном количестве. ЧДД 20 в мин, SpO₂ – 84% (отмечается снижение в течение 1,5 недель с 95%). Тоны сердца приглушены, ритм правильный, регулярный, ЧСС 90 уд/мин, АД 105/60 мм рт. ст. на обеих руках. Живот при пальпации умеренно вздут, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул ежедневно, оформленный, со слов. Мочеиспускание безболезненное, свободное. Диурез соответствует выпитой жидкости, со слов. Периферические отеки обеих ног, разница в объеме ног в 2 см (отек больше справа), гиперемия правой голени, болезненность при пальпации.

При амбулаторном обследовании диагностирована высокая вероятность ТЭЛА по шкале Geneva: возраст более 65 лет – 1 балл, односторонняя боль в ноге – 3 балла, ЧСС 75-95/мин – 3 балла, болезненность одной ноги или односторонний отек – 4 балла, итого 11 баллов (высокий риск, ТЭЛА вероятна).

Данные дополнительного обследования:

Общий анализ крови: Эр – 4,7*10¹² л (3,93-5,22), гемоглобин – 140 г/л, лейкоциты – 8,4*10⁹/л (3,98-10,04),

гематокрит – 41,6 (34,1-44,9), тромбоциты – $182 \times 10^9/\text{л}$ (182-369). Лейкоцитарная формула: нейтрофилы 54,6%, эозинофилы 0,9%, моноциты 10,7%, лимфоциты 33,6%, базофилы 0,2%; скорость оседания эритроцитов – 26 (менее <20,2) мм/ч.

Биохимический анализ крови: СРБ – 78,72 мг/л (0-6,0), глюкоза – 11,2 ммоль/л (4,2-6,4), холестерин общий 4,8 ммоль/л (3,1-5,2), креатинин – 76,4 мкмоль/л (44-80), мочевиная кислота – 364 мкмоль/л (155-357), скорость клубочковой фильтрации – 63 мл/мин (СКД-EPI).

Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 83 в минуту. PQ 0,16 с; QRS-0,07 с; QT – 0,41 (корригированный-0,45 с). Инверсия зубца Т с V1-V4, в нижних отведениях – II, III, aVF – связанные с перегрузкой правого желудочка, легочной гипертензией. Увеличение зубца Р более 2,5 мм во втором отведении. SI-QIII-TIII, глубокий зубец S в первом отведении, Т отрицательный в третьем отведении, глубокий Q в третьем отведении. Поворот по часовой стрелке – смещение точки перехода R/s к V6 (рисунк).

Эхокардиография: систолическое давление в легочной артерии – 62,2 мм рт. ст., резкое увеличение правых отделов сердца, расширение ствола легочной артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, сократительная функция левого желудочка – 64% (по Симпсону), регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки: картина двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии, вероятно вирусного генеза, минимальный объем (КТ-1), объем поражения правого легкого 8%, левого легкого – 10%.

УЗИ вен нижних конечностей: справа: вены (передняя и задняя большеберцовые, малоберцовая, подколенная, поверхностная и общая бедренная, глубокая бедренная, наружная подвздошная) справа на всем протяжении проходимы полностью и сжимаемы датчиком, кровоток имеет фазный характер и связан с актом дыхания. Внутрисосудистые образования не лоцируются. Клапаны глубоких вен (компрессионная проба) состоятельны. Слева в просвете бедренно-подколенного сегмента определяются неоднородные тромботические массы без признаков флотации, кровоток не регистрируется.

Ствол большой подкожной вены (БПВ) справа не лоцируется, определяются притоки до 2,5 мм в диаметре. Диаметр ствола левой БПВ до 3 мм, при компрессии рефлюкс не лоцируется.

БПВ справа – диаметр устья 5,7 мм, при компрессии вено-венозный сброс не лоцируется. БПВ слева – диаметр устья 5,3 мм, при компрессии вено-венозный сброс не лоцируется.

Диаметр малой подкожной вены (МПВ) по стволу справа до 4,6 мм, кровоток отчетливый, при компрессии определяется рефлюкс.

Диаметр ствола левой МПВ до 3,9 мм, при компрессии рефлюкс не лоцируется.

МПВ справа диаметр устья 5,1 мм, при компрессии определяется вено-венозный сброс.

МПВ слева – диаметр 3,8 мм, при компрессии не определяется вено-венозный сброс.

Коммуникантные вены по внутренней поверхности обеих голеней в средней и нижней трети диаметром до 2,5 мм, при компрессии вено-венозный сброс не лоцируется.

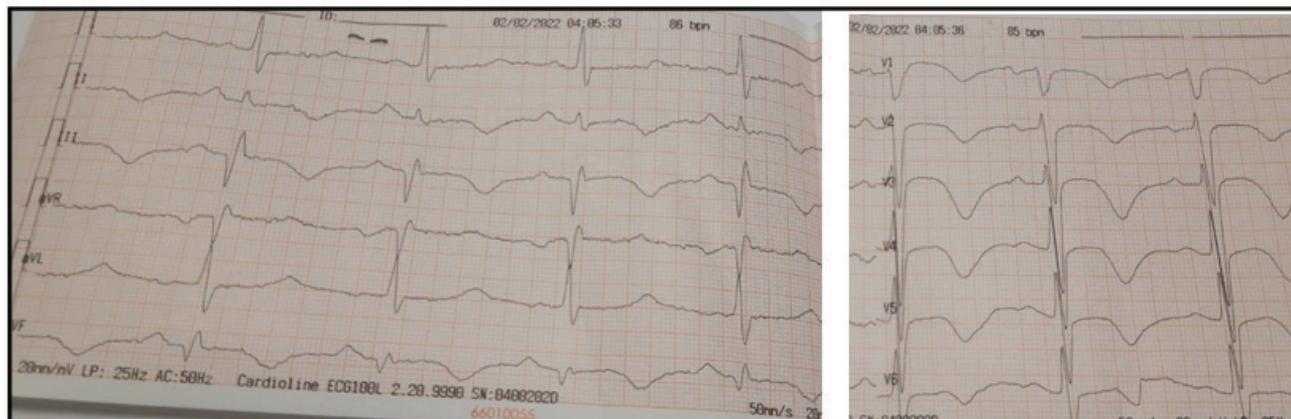
Консультирована сосудистым хирургом: подострый флеботромбоз бе-

дренно-подколенного сегмента слева (без признаков флотации). Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей 1-й-2-й степени. Назначено лечение: т.ксарелто 20мг, компрессионный трикотаж 2-й класс, местно – мазь детралекс. В дальнейшем на фоне лечения отмечает появление отека и гиперемии правой голени.

На основании клинических данных, анамнеза, объективного осмотра, лабораторно-инструментальных данных выставлен предварительный диагноз: Подострый флеботромбоз бедренно-подколенного сегмента слева (без признаков флотации). Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей 1-й-2-й степени. Тромбозомалия мелких ветвей легочной артерии. ДН 3. Легочная гипертензия. Увеличение правых отделов сердца, расширение ствола легочной артерии. Недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени. Артериальная гипертензия контролируемая, 1-й ст., риск 3 (возраст, гиперурикемия, наследственность, дислипидемия).

Для дальнейшего наблюдения, дообследования и коррекции лечения пациентка направлена на госпитализацию в стационар.

Заключение. ТЭЛА относится к группе жизнеугрожающих состояний, поэтому прогноз пациента напрямую зависит от того, насколько своевременно установлен диагноз и будут начаты полноценные лечебные мероприятия. Отсутствие гемодинамической нестабильности в дебюте заболевания не исключает развития и прогрессирования патологических изменений, таких как дыхательная и правожелудочковая сердечная недостаточность, а также повышенного риска, связанного с ТЭЛА. Только адекватное восстановление проходимости легочного артериального русла в остром периоде заболевания явля-



ЭКГ пациентки С., 81 год

ется надежным способом избежать тяжелой хронической постэмболической легочной гипертензии или минимизировать отдаленные гемодинамические последствия легочной эмболии [6]. В данной клинической ситуации, опираясь на ряд характерных клинических данных, с учетом высокой вероятности ТЭЛА, заболевание диагностировано в подостром периоде. В течение двух недель после предполагаемого эпизода тромбоэмболии, несмотря на отсутствие нестабильности гемодинамики, у пациентки развились симптомы не только правожелудочковой сердечной недостаточности, постэмболической легочной гипертензии, дыхательной недостаточности, но и ТГВ нижних конечностей. В связи с этим необходима не только настороженность в отношении венозных тромбоэмболий у врачей первичного звена, в особенности у пациентов старших возрастных групп,

но и тщательный анализ клинических и инструментальных данных, дополнительная оценка уровня риска ТЭЛА с последующей коррекцией тактики ведения пациента.

Литература

1. Вёрткин А.Л. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат/ Вёрткин А.Л., Грицанчук А.М. // Архив внутренней медицины. - 2014;(1):33-39.
Vertkin A.L. Tromboemboliya legochnoy arterii: epidemiya, o kotoroy vse molchat/ Vertkin AL, Gritsanчук AM. // The Russian Archives of Internal Medicine. - 2014;(1):33-39. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39
2. Клинический случай рецидивирующей тромбоэмболии лёгочной артерии/ Капсултанова Д.А., Ползик Г.Б., Садыкова Ш.С. [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2017;(2):41-43.
Clinical case of a recidivous tromboemboliya of a pulmonary artery/ Kapsultanova DA, Polzik GB, Sadykova ShS, [et al.] // Bulletin of the Kazakh National Medical University. - 2017;(2):41-43.

3. Никулина Н.Н. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения/ Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. // Российский кардиологический журнал. - 2019;(6):103-108.

Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study/ Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. // Russian Journal of Cardiology. - 2019;(6):103-108. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108

4. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. Med Clin North Am. 2019;103(3):549-564. DOI:10.1016/j.mcna.2018.12.013

5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405

6. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2020;26(2):65-71. DOI:10.5761/atcs.ra.19-0015

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.31

УДК 616.9-053.36

С.В. Маркова, Т.Г. Дмитриева, Д.А. Новопроезжая,
А.А. Мунхалов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПОСТКОВИДНЫЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА 7 МЕСЯЦЕВ

В статье представлен клинический случай мультисистемного воспалительного синдрома после новой коронавирусной инфекции у ребенка 7 месяцев. Клиническая картина схожа с синдромом Кавасаки.

Ключевые слова: постковидный мультисистемный синдром, COVID-19, SARS-Cov-2, Кавасаки-подобный синдром.

The article presents a clinical case of multisystem inflammatory syndrome after the new coronavirus infection in a child of 7 months. The clinical picture is similar to Kawasaki syndrome.

Keywords: postcovid multisystem syndrome, COVID-19, SARS-Cov-2, Kawasaki-like syndrome.

Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции 11 марта 2020 г. Заболевание, вызванное новой модификацией коронавируса, получившей название SARS-Cov-2, протекало тяжело с поражением респираторного тракта [1, 3, 5, 6]. По имеющимся данным, заболевание у детей протекает значительно легче, чем у взрослых, часто в бессим-

птомной, легкой или среднетяжелой форме [2], в связи с чем госпитализируется небольшое число заболевших. В США, по данным официальной статистики, дети нуждались в стационарной помощи практически в 2 раза реже, чем взрослые. Также меньшее число пациентов детского возраста нуждались в интенсивной терапии [4]. На фоне пандемии заболевания, получившего название COVID-19, стали появляться сообщения о вспышках заболевания у детей, протекавшего клинически сходно с болезнью Кавасаки. Ведущим патогенетическим механизмом было развитие выраженного гипервоспалительного ответа. Как правило, все эти случаи были связаны с инфицированием SARS-Cov-2. В различных публикациях данное заболевание определялось как «Кавашок (Kawashoku)», «Коронасаки

(Koronasaki)», «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «кавасаки-подобное заболевание», «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS)», «мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C)» [1].

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), также известный как детский воспалительный мультисистемный синдром, представляет собой новое опасное детское заболевание, которое временно связано с новой коронавирусной болезнью (COVID-19). В данной публикации представлен клинический случай у ребенка 7 месяцев.

Клинический случай. Ребенок 7 месяцев, по национальности саха, поступил в ГБУ РС(Я) "Детская инфекционная клиническая больница" (г. Якутск) с жалобами на высыпания по

СВФУ им. М.К. Аммосова: **МАРКОВА Сардана Валерьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института, saramark@mail.ru, **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф. Медицинского института, dtg63@mail.ru, **НОВОПРОЕЗЖАЯ Дарья Андреевна** – ординатор 2 года обучения Медицинского института, **МУНХАЛОВ Алексей Алексеевич** – студент ИЗФИР.

телу, сливающиеся между собой, насморк, повышение температуры тела выше 39°C, рвоту 1 раз.

Из анамнеза заболевания известно, что, со слов матери, заболел остро 8 ноября 2020 г. Отмечалось повышение температуры тела до 38,7°C, которую снижали нурофеном. Также в связи с прорезыванием зубов принимали дантинорм. Появилась сыпь на спине. Проконсультировались с врачом-родственником по телефону. Рекомендовано дать ацикловир по 1/2 табл. 4 раза в день внутрь. На следующий день улучшения не было. Высыпания распространились по всему телу: на голове, волосистой части головы, сливаясь между собой. Температура тела повышалась с 39,1 до 39,7°C, снижали нурофеном. Рвота была 1 раз после еды. Вызвали врача - направлен в Детскую инфекционную клиническую больницу.

Эпидемиологический анамнез: Контакта с больными COVID-19 в течение 14 дней не было. Отец и мать переболели COVID-19 в октябре (контрольные анализы ПЦР от 20 октября отрицательные).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей гладко. От 1-х естественных родов. Масса при рождении 3570 г, длина 54 см. Закричал сразу, крик громкий. К груди приложен на 1-е сут, сосал активно. Грудное вскармливание до сих пор, докорм молочной смесью «Нутрилон» 180 мл каждые 4 ч. Выписан из роддома на 5-е сут. Патологии в период новорожденности нет. БЦЖ в роддоме. Психомоторное развитие ребенка по возрасту. Профилактические прививки по индивидуальному плану. Аллергологический анамнез: пищевая аллергия, причина неизвестна, лекарственная – отсутствует. Перенесенных заболеваний нет. Матери 27 лет, здорова. Отцу 26 лет, здоров, курит. Условия проживания: благоустроенная двухкомнатная квартира.

Объективный статус: температура тела 37,0°C, ЧДД 34 в мин, ЧСС 132 в мин.

Общее состояние средней степени тяжести. Самочувствие снижено. Мальчик правильного телосложения, удовлетворительного питания. Костная система без патологий, череп правильной формы. Большой родничок 2,0х2,0 см. Кожные покровы бледно-розовой окраски. По всему телу высыпания пятнисто-папулезного характера, местами сливающиеся между собой, ярко-розовой окраски: на лице, волосистой части головы, животе, спи-

не, ладонях, стопах. Более выражены на лице и спине. Подкожно-жировая клетчатка умеренно развита. Периферические лимфоузлы пальпируются, эластичные, не увеличены. Тургор мягких тканей сохранен. Костно-мышечная система без видимой патологии. Видимые слизистые полости рта чистые, влажные. Губы суховатые. Конъюнктивы чистые. Зев: мягкое небо умеренно гиперемировано. Язык влажный, чистый. Десны без особенностей. Дыхание через нос свободное. Из носа отделяемого нет. Одышки нет. Перкуторно над легкими - ясный легочный звук. Дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, не вздут. Печень не увеличена, край ровный, эластичный. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное. Моча светло-желтая. Стул регулярный, светло-зеленого цвета, 1 раз кашицеобразный.

В приемном отделении выставлен предварительный диагноз: J06.9 - Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная. Крапивница. Острая аллергическая инфекционная экзантема?

С целью десенсибилизации назначены внутривенно капельно преднизолон 20 мг на физиологическом растворе 100 мл, «Гриппферон» в нос по 1 капле 4 раза в день, «Зодак» 5 капель 1 раз в день, оральная регидратация в объеме 400 мл.

К вечеру сыпь побледнела, температура субфебрильная (37,2°C). На следующий день температура поднялась до 39°C, сыпь сохраняется, отмечаются слабость, вялость, осиплость голоса, покашливание. Антропометрические данные: рост 73 см, вес 9 кг.

Учитывая лихорадку в течение трех дней выше 38,5°C и лейкоцитоз, назначены: антибактериальная терапия - «Цефотаксим» из расчета 100 мг/кг/сут по 300 мг 3 раза в день внутримышечно, инфузионная терапия с целью десенсибилизации и дезинтоксикации, «Энтеросгель» по 2,5 мл 3 раза в день внутрь перед кормлением.

На следующий день отмечаются повышение температуры тела - 39,2°C, слабость, беспокойство, сухой кашель, сниженный аппетит. Общее состояние расценено как средней степени тяжести. Сознание ясное. Ребенок вялый, капризный. Сон беспокойный, аппетит снижен. Кожные покровы бледно-розовой окраски, новых элементов сыпи нет, корочки на руках и ногах. Видимые слизистые чистые, влажные. Зев незначительно гиперемирован, налётов

нет, миндалины отечные рыхлые. Язык чистый влажный. Голос осиплый. В легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипы единичные спереди справа. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, обычной формы, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Со слов матери, физиологические отправления в норме.

На 7-й день нахождения в стационаре состояние ребенка средней степени тяжести. Температура тела 36,8°C. Сознание ясное. Самочувствие хорошее. Аппетит восстанавливается. Кожный покров и слизистые оболочки чистые, обычной окраски. В зеве умеренная гиперемия. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос свободное. Одышки нет. Перкуторно над легкими определяется легочный звук. При аускультации выслушивается жесткое дыхание, единичные влажные хрипы справа. ЧДД 36 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 135 в мин. SpO2 97%. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, стула не было.

На 9-й день в стационаре вновь поднялась температура до 37,5°C, появились мелкоточечная сыпь, слабость, снижение аппетита. Назначен «Зодак» 5 капель x 1 раз в день внутрь. В последующие дни температура держалась на уровне 38,0°-38,6°C, отмечались сухой малопродуктивный кашель, слабость, беспокойство.

На 10-й день наблюдалось пластинчатое шелушение кожи кончиков пальцев обеих рук, видимые слизистые чистые. Гиперемия склер обоих глаз.

В общем анализе крови отмечают лейкоцитоз (19,2 x10⁹/л), тромбоцитоз (825 x10⁹/л), ускорение СОЭ до 70 мм/ч (табл.1).

В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение АЛТ – 227 ед/л (при норме 40ед/л), АСТ – 197 ед/л (при норме 40 ед/л), билирубина 39,17 мкмоль/л (при норме 20,0 мкмоль/л), СРБ – 3,16 (норма до 1,0) (табл.2).

В общем анализе мочи отмечена протеинурия (1,0 г/л).

МФА на респираторные вирусы от 10.11.2020: парагрипп 3 – положительно.

ИФА рубелла от 12.11.2020 IgG - положительно.

ИФА корь от 12.11.2020 – отрицательно.

ИФА гепатит от 12.11.2020 HAV – отрицательно, гепатит HAV Ig M / IgM – отрицательно, HBsAg HCV – отрицательно.

Таблица 1

Общий анализ крови

	09.11.2020	13.11.2020	16.11.2020	19.11.2020
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,20	3,42	3,31	3,41
Гемоглобин, г/л	106	88	83	88
Гематокрит	32,1	26,2	25,3	25,9
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,0	13,9	14,2	19,2
Сегментоядерные, %	69,0	51,0	45,0	74,0
Палочкоядерные, %	5,0	9,0	4,0	4,5
Эозинофилы, %	2	8,0	5,0	0,5
Базофилы, %	-	-	-	1,0
Лимфоциты, %	19,0	21,0	36,0	10,5
Моноциты, %	5	10,0	9,0	9,5
Плазматические клетки, %		1,0	-	-
Миелоциты	-	-	1	-
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	474	407	587	825
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	57	47	59	70

Таблица 2

Биохимические исследования крови

	09.11.2020	13.11.2020	16.11.2020	19.11.2020
Белок общий, г/л	59,95	47,22	54,21	58,79
Альбумин, г/л	40,57	30,95	33,26	33,78
Билирубин общий, мкмоль/л	39,17	9,61	7,59	9,06
Билирубин прямой, мкмоль/л	17,4	2,95	2,88	3,65
Алат, ед/л	227,1	30,2	17,8	16,1
Асат, ед/л	197,2	15,8	15,7	16,9
Мочевина, ммоль/л	3	1,8	1,5	1,6
Креатинин, мкмоль/л	33,7	25,07	28,61	26,69
АСЛО, МЕ/л	29	13	11	22
С-реактивный белок, мг/л	3,16	2,81	2,21	5,7
Глюкоза, ммоль/л	4,7	3,9;	5	5,4

ПЦР на COVID-19 от 10.11.2020 – отрицательно.

ИФА на SARS-CoV-2 12.11. IgM – отрицательно, IgG – положительно (23,7).

Кал на энтеровирусную инфекцию от 13.11.2020 – отрицательно.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 11.11.2020: признаки острого бронхита.

ЭКГ от 9.11.2020: ритм синусовый, ЧСС-200 уд в мин, резкая тахикардия, ЭОС отклонена вправо.

Лечение: замена антибиотика на «Амоксиклав» из расчета 30 мг/кг внутривенно 250 мг 3 раза в день, добавлено «Амбробене» 18.11.2020 -19.11.2020. Проведена инфузионная терапия с целью дезинтоксикации.

Ребенок переведен в кардиоревматологическое отделение Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» с диагнозом: Основное заболевание: U07.2 – Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны). Осложнение: M30.3 – Слизисто-кожный лимфнодулярный синдром (Кавасаки): Мультивоспалительный синдром: Кавасаки-подобный синдром? Сопутствующие заболевания: J20.9 – Острый бронхит неуточненный: Острый бронхит, ДНО. Парарипп 3.

Аллергическая реакция по типу крапивницы?

При поступлении в кардиоревматологическое отделение состояние оценено как тяжелое. Сознание ясное. Температура тела 38,0°C. Самочувствие снижено. Лимфатические узлы не увеличены. Кожа: мелкая пятнисто-папулезная сыпь по телу, на кистях крупнопластинчатое шелушение пальцев. На стопах чисто. Губы сухие, потрескавшиеся с подчеркнутой красной каймой. Язык влажный чистый. Конъюнктивы гиперемированы. Голос осиплый. В легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул после клизмы, оформленный.

В анализе крови гипертромбоцитоз ($911,9 \times 10^9/л$, с нарастанием в динамике до $1200 \times 10^9/л$), лейкоцитоз ($18 \times 10^9/л$), фибриноген - 7,78 г/л.

На эхокардиографии – расширение и уплотнение коронарных артерий.

Выставлен диагноз: Кавасаки-подобный COVID-ассоциированный синдром. Проведена инфузия ВВИГ («Привиджен») 2 г/кг. Проведена РКТ ОГК – участки уплотнения легочной ткани в дорсальных отделах нижних долей обоих легких. КТ-1. Объем поражения 3%.

Температура тела поднималась через день до 38,8°C.

Консультирован заочно в СПбГМПУ, состояние расценено как детский системный COVID-ассоциированный мультивоспалительный синдром, рекомендовано назначение «Дексаметазона» 10 мг/м², гепарина. Подключены дексаметазон, гепарин, смена антибактериальной терапии на «Цефепим».

Лихорадки не отмечалось, ребенок был беспокойный, отмечалось резкое беспокойство (крик по ночам по 3-4 ч). Были назначены «Пирацетам» и «Циннаризин».

На 20-й день в стационаре появились кашель, одышка до 60 в мин, крепитирующие хрипы с двух сторон, отмечено снижение SpO₂ до 93%.

На РКТ ОГК 09.12. участки уплотнения по типу матового стекла с двух сторон, КТ-1 (объем поражения легких 8%). Вновь назначена антибиотикотерапия. В динамике от 21.11.2020 отмечается улучшение - участки уплотнения легочной ткани в дорсальных отделах нижней доли обоих легких, средний риск вирусной пневмонии, в том числе COVID-19, КТ-1 (объем поражения легких 3%). ИФА от 10.12.2020 COVID-19

IgM 0,3, IgG 17,88, что свидетельствует о перенесенной новой коронавирусной инфекции.

На эхокардиографии: диаметр левой коронарной артерии 0,40-0,41 см; диаметр правой коронарной артерии 0,38 см; уплотнение створок МК с минимальной регургитацией; эктопическое крепление хорд ПСМК; расширение коронарных артерий; на ТК регургитация I-II степени; незначительное расширение ПП (2,48 см); ФВ 73,5%.

В динамике от 25.11.2020 - дополнительные особенности: левая коронарная артерия 0,38 см, правая коронарная артерия 0,41 см; уплотнение створок МК с минимальной регургитацией; эктопическое крепление хорд ПСМК; диаметр левой коронарной артерии 0,38 см, правой коронарной артерии 0,41 см; регургитация на ТК I-II степени; незначительное расширение ПП (2,4 см); ФВ 74,3%;

С целью антиагрегации был назначен «Курантил» по 12,5 мг 3 раза; с противовоспалительной целью – «Дексаметазон» по 2 мг 2 раза внутривенно по 29.11.2020, 0,5 мг 3 раза, «Метилпреднизолон» СД 8 мг; Аспирин 0,1 х 3 раза (100 мг х 3), на период лихорадки по 25 мг х 2 раза в день; антибактериальная терапия проводилась препаратами «Цефотаксим» по 500 мг 2 раза внутривенно; Цефепим по 500 мг 2 раза внутривенно (два курса); Амикацин по 75 мг 2 раза внутривенно.

На фоне лечения отмечалась по-

ложительная динамика. Выписан на 21-й день с улучшением, рекомендациями и диагнозом: Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (Кавасаки-подобный COVID-ассоциированный синдром). Осложнение: Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органическим нарушением; Энцефало-астенический синдром на фоне перенесенной вирусной инфекции. Расстройство сна; Железодефицитная анемия 1-2 степени на фоне инфекционного процесса. Сопутствующие заболевания: U07.1 - COVID-19, вирус идентифицирован (этот код используется, когда COVID-19 был подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов); Состояние после перенесенной коронавирусной инфекции; двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, период разрешения.

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции у детей раннего возраста возможно развитие Кавасаки-подобного COVID-ассоциированного синдрома. Педиатрам необходимо быть внимательными, тщательно проводить диагностику после перенесенной COVID-19 инфекции.

Литература

1. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой

коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантимирова, Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2020. - 17 (3). - С. 219-229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126

Children's multisystem inflammatory syndrome associated with the new coronavirus infection (COVID-19): current information and clinical observation / M.G. Kantimirova, Yu.Y. Novikova, D.Y. Ovsyannikov [et al.] // Pediatric pharmacology. - 2020. - 17 (3). - P. 219-229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126

2. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020) / Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. - 2020; 17 (2). - С. 85-94. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094.

Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID-19) in children (status as of April 2020) / L.S. Namazova-Baranova // Pediatric pharmacology. - 2020; 17 (2). - P. 85-94. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094.

3. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19 / Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2020. - №3 (71). - С. 63-37. DOI 10.25789/YMJ.2020.71.17

The analysis of COVID-19 epidemiological situation / I.E. Popova, O.G. Tikhonova, A.N. Romanova [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2020. - 3 (71). - P. 63-37. DOI 10.25789/YMJ.2020.71.17

4. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children. United States, February 12 – April 2, 2020. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 6. DOI:10.15585/mmwr.mm6914e4.

5. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China / Dong Y, Mo X, Hu Y, [et al.]. Pediatrics. - 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

6. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / Zhu N, Zhang D, Wang W, [et al.] // N Engl J Med. - 2020; 382(8): 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

О.Н. Иванова, С.А. Евсеева, М.Е. Никифорова,
И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У РЕБЕНКА 12 ЛЕТ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.32

УДК 616.401-006.5

В статье описан редкий клинический случай тяжелого тиреотоксикоза на фоне диффузного токсического зоба у ребенка 12 лет. Несистематический прием тиреостатических препаратов привел к развитию тяжелого тиреотоксикоза.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, щитовидная железа, гипертиреоз, трийодтиронин, тиреотропный гормон, некомплаентность.

This article describes a rare clinical case of severe thyrotoxicosis on the background of diffuse toxic goiter in a 12-year-old child. The irregular reception of thyrostatic drugs led to the development of severe thyrotoxicosis.

Keywords: thyrotoxicosis, thyroid gland, hyperthyroidism, triiodothyronine, thyroid-stimulating hormone, incompetence.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., olgadoctor@list.ru; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студентка 2 курса ЛД; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** - д.м.н., проф. **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – с.н.с. Якутского науч. центра комплексных мед. проблем, sarda79@mail.ru; **НИКИФОРОВА Маргарита Егоровна** – зав. отд. Педиатрич. центра Респ. больницы №1-Нац. центра медицины, г. Якутск.

Введение. Республика Саха (Якутия) является эндемичным регионом по содержанию йода в окружающей среде [2]. В эндемичных регионах частота эндемического зоба и заболевания щитовидной железы в целом име-

ет высокую распространенность [4].

Диффузный токсический зоб - это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона, клинически

проявляется поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза. Это достаточно редкое заболевание [1,3,5]. По данным НМИЦ эндокринологии, заболеваемость в РФ за 2018–2020 гг. составляет 1,94:100 000 детского населения, ежегодно диагностируется около 800 новых случаев [5]. Своевременная постановка диагноза, адекватная терапия и неукоснительное выполнение рекомендаций врачей позволяют улучшить качество жизни и здоровья пациентов, а также определяют прогноз заболевания и тактику ведения пациента [1,3,4].

Цель исследования: описание клинического примера тяжелого диффузного токсического зоба с тиреотоксикозом 4 степени у ребенка 12 лет.

Клинический случай. Девочка И., 12 лет, саха, поступила в Педиатрический центр ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 - Национальный центр медицины» (ПЦ РБ№1-НЦМ) с жалобами на тахикардию, нервозность, возбужденность, головные боли, тошноту, боли в суставах рук и ног.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей гладко. Роды 1-е, в срок, естественные. Вес при рождении 3300 г, рост 51 см. К груди приложена на 1-е сут. БЦЖ и вакцинация против гепатита В в роддоме. На искусственном вскармливании с 1 мес. Профилактические прививки по возрасту.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ОРЗ. Травм и операций не было. Наследственность по линии матери не отягощена. Наследственность по стороне отца неизвестна. Аллергических заболеваний нет.

Из анамнеза заболевания: головные боли, головокружения беспокоят с осени 2021 г. Девочка резко похудела, периодически отмечались тошнота и рвота. Была осмотрена участковым педиатром по месту жительства и направлена в приемно-диагностическое отделение ПЦ РБ№1-НЦМ. Осмотрена дежурным врачом приемно-диагностического отделения.

При поступлении: рост 151 см, вес 36 кг. Состояние тяжелое, обусловлено признаками тиреотоксикоза, эмоциональный тонус лабильный. Пропорционального телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, смуглые, периоральная гиперпигментация, стрий нет. Видимые слизистые чистые. Носовое дыхание не затруднено. Щитовидная железа увеличена до 2-й степени, клинические признаки гипертиреоза. Трemor кистей. Дыхание

Уровень тиреоидных гормонов у пациентки при госпитализации в январе 2022 г.

Тиреоидные гормоны	13.01.2022	22.01.2022
Тиреотропный гормон	0 мМЕ/л (0,4-4,0),	0 мМЕ/л (0,4-4,0),
Свободный тироксин (Т4)	59,15 пмоль/л (9-21)	14,8 пмоль/л (9-21)
Трийодтиронин (Т3)	12,4 пмоль/л (2,6-5,7)	6,08 пмоль/л (2,6-5,7)
Антитела к тиреопероксидазе (ТПК)	493, 87 ед/мл (0-30)	
Антитела к рецепторам тиреотропного гормона (АТрТТГ)	27,4 ед/л (0-1)	

в легких везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, выраженная тахикардия, ЧСС 125 ударов в мин, ясные. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме. НПО по женскому типу, половая формула по Таннеру -1 (препубертат).

Общий анализ крови от 13.01.2022: гемоглобин (HGB) –94 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты (RBC) - $4,1 \times 10^{12}/л$ (РИ: 4,1-5,2 $\times 10^{12}/л$); тромбоциты (PLT) - $428 \times 10^9/л$ (РИ: 150 – $450 \times 10^9/л$); лейкоциты (WBC) - $7,0 \times 10^9/л$ (РИ: 4,5 – $13 \times 10^9/л$); лимфоциты (LYMF) – 41% (РИ 8-10%); моноциты – $6,0 \times 10^9/л$ (РИ: 0,05 – $0,4 \times 10^9/л$); палочкоядерные нейтрофилы – 1% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы – 62% (РИ: 43 – 60 %); эозинофилы – 0% (РИ: 0-5%); определение СОЭ по Панченкову – 25 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). По данным общего анализа крови отмечаются гипохромная анемия, повышенная скорость оседания эритроцитов, лимфоцитоз.

Как показано в табл. 1, у ребенка в анализах от 13.01.2022 отмечается высокий уровень Т3 и Т4, антител к ТПК и антител к рецепторам ТТГ, через неделю на фоне терапии - снижение Т4 и Т3.

Паратгормон от 13.01.2022 44.8 пг/мл (12-95). Соответствует норме.

ЭКГ от 13.01.2022: ритм синусовый, тахикардия, частота сердечных сокращений 120 в мин, нарушение процессов реполяризации.

Эхокг от 21.01.2022: эктопическое крепление хорд МК с минимальной регургитацией, пролапс ТК с регургитацией 1-й степени, дополнительная трабекула ЛЖ, полости не расширены, ФВ 66%.

Электроэнцефалограмма от 19.01.2022: биоэлектрическая активность головного мозга по возрасту, умеренная заинтересованность ствола, очаговой и эпилептической активности нет.

Консультации специалистов. Невролог от 24.01.2022: Сознание ясное. Зрачки округлой формы равные. Нистагма нет. Диплопия. Парезов нет. Мышечный тонус конечностей умеренно снижен. Сухожильные рефлексы с рук и ног равные. Заключение: Резидуальная энцефалопатия.

Медицинский психолог от 25.01.2022: неврозоподобное нарушение на фоне основного заболевания.

Психиатр 24.01.2022: Сознание не нарушено, контактная. Сведения о себе дает, поведение упорядоченное. Внимание не нарушено. Память в норме. Мышление обычного типа. Интеллект сохранный. Заключение: психических отклонений не выявлено.

Клинический диагноз: Диффузный токсический зоб. Тиреотоксикоз III-IV степени (E05.0).

Проведено лечение: режим палатный, стол №15, тиреостатическая терапия - тиамазол (тирозол) 15 мг в сут по 1 табл. 3 раза в день, анаприлин 40 мг 2 раза в день, преднизолон 60 мг на глюкозе 250 мл внутривенно капельно №5, глицин 0,1 мг под язык 3 раза в день.

При выписке клинические признаки тиреотоксикоза купированы, лабильность эмоционального фона меньше. Выписана домой с улучшением в удовлетворительном состоянии. В отделении отмечена некомплаентность пациента – периодический отказ от процедур и исследований. Рекомендуется продолжить тиреостатическую терапию в поддерживающей дозе под наблюдением эндокринолога, педиатра по месту жительства.

Рекомендации. Диспансерное наблюдение у педиатра, эндокринолога, невролога. Охранительный режим. Сон не менее 9 ч. Тиреостатическая терапия: тиамазол (тирозол) 10 мг в сут по 1 табл. 2 раза в сутки утром и вечером, дальнейшее снижение дозы до 5 мг 2 раза в сут под контролем эндокринолога. Контроль уровня ТТГ, свободного Т4 через 2 месяца, затем

Таблица 1

ежеквартально. Контроль УЗИ щитовидной железы через 6 месяцев. Контроль Эхогк через 6 месяцев.

20.04.2022 с жалобами на тахикардию, гипервозбудимость, пастозность век, гипертонию, головокружения, головные боли, пациентка поступила повторно. При сборе анамнеза выявлен прием тиамазола (тирозол) в дозе 5 мг 1 раз в сут несистематически.

При поступлении: рост 150 см, вес 35 кг. Состояние средней степени тяжести, самочувствие не нарушено. Пропорционального телосложения, умеренного питания, физическое развитие среднее. Кожные покровы чистые, смуглые, легкая периоральная гиперпигментация. Видимые слизистые чистые. Носовое дыхание не затруднено. Щитовидная железа уве-

а



б



Диффузный токсический зоб у девочки 12 лет: а – вид сбоку, б – вид спереди

личена диффузно, видна невооруженным глазом (рисунок, а, б), безболезненна. Трemor кистей. Легкий экзофтальм. Дыхание в легких везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, выраженная тахикардия, ЧСС 120 ударов в мин, ясные. АД 120/75 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме. НПО по женскому типу, половая формула по Таннеру -1-2 (препубертат). Стул, диурез не нарушены.

Общий анализ крови от 22.04.2022: гемоглобин (HGB) – 92 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты (RBC) - $4,11 \times 10^{12}/л$ (РИ: 4,1-5,2 $\times 10^{12}/л$); тромбоциты (PLT) - $482 \times 10^9/л$ (РИ: 150–450 $\times 10^9/л$); лейкоциты (WBC) - $5,4 \times 10^9/л$ (РИ: 4,5 – 13 $\times 10^9/л$); лимфоциты (LYMF) – 56% (РИ 8-10%); моноциты – $6,0 \times 10^9/л$ (РИ: 0,05 - 0,4 $\times 10^9/л$); палочкоядерные нейтрофилы - 0% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы - 34% (РИ: 43 - 60%); эозинофилы – 1,0% (РИ: 0-5%); определение СОЭ по Панченкову - 16 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). По данным общего анализа крови отмечаются гипохромная анемия, лимфоцитоз.

Биохимический анализ крови от 22.04.2022: АЛТ – 8,1 Ед/л (РИ: 00-39,00), АСТ – 22,9 Ед/л (РИ: 00-47,0), альбумин – 39,1 г/л (РИ: 38,0-54,0); билирубин общий – 5,5 мкмоль/л (РИ: 3,4-17,1), общий белок – 63,6 г/л (РИ: 60,00-80,00), глюкоза – 4,9 ммоль/л (РИ: 3,3-5,60), креатинин – 38,2 мкмоль/л (РИ: 27,00-62,00). Заключение: анализ соответствует норме.

УЗИ щитовидной железы от 4.05.2022: Щитовидная железа V=2,6 мл. Правая доля V=21,6 см³, длина 5,0 см, толщина 2,4 см, ширина 1,8 см. Контур ровный. Эхоструктура неоднородная. Эхоплотность средняя, в ЦДК кровотоков не изменен. Левая доля V=21,6 см³, длина 5,0 см, толщина 2,4 см, ширина 1,8 см. Контур ровный.

Таблица 2

Уровень тиреоидных гормонов у пациентки в апреле-мае 2022 г.

Тиреоидные гормоны	20.04.2022	26.04.2022	11.05.2022
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	0 (0,4-4,0)	0 (0,4-4,0)	3,56 (0,4-4,0),
Свободный тироксин (Т4), пмоль/л	23,82 (9-21)	13,95 (9-21)	13,06 (9-21)
Трийодтиронин (Т3), пмоль/л	11,6 (2,6-5,7)	7,64 (2,6-5,7)	7,64 (2,6-5,7)
Антитела к тиреопероксидазе (ТПК), ед/мл	644,93 (0-30)		2,02 (0-30)
Антитела к рецепторам тиреотропного гормона (АТрТТГ), ед/л	27,4 (0-1)		

Эхоструктура неоднородная. Эхоплотность средняя. В ЦДК кровотоков не изменен. Перешеек 1,0 см. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: Диффузный зоб III степени. Неоднородность ткани железы. Хронический тиреоидит.

ЭКГ от 21.04.2022: ритм синусовый с ЧСС 100 ударов в мин, умеренная тахикардия, нарушение процессов реполяризации.

Назначена тиреостатическая терапия - тиамазол в дозе 0,42 ед/кг/сут (согласно клиническим рекомендациям, 2021), В-адреноблокатор в дозе 40 мг в сут.

На фоне терапии достигнуто купирование признаков тиреотоксикоза. Пациентка чувствует себя хорошо, спокойна, сон нормализовался, тахикардия исчезла (частота сердечных сокращений до 112 в мин). Динамика тиреоидного профиля представлена в табл. 2.

Выводы. В статье четко показана зависимость тяжести заболевания и частоты его обострений от адекватной терапии. Назначение адекватной дозы тиреостатических препаратов и неукоснительное выполнение рекомендаций врача являются обязательным условием успешного лечения. Для создания комплаентности больного необходимы беседы с пациентом и его родителями специалистами и контроль участкового педиатра.

Литература

- Иванникова Т.Е. Клинические проявления диффузного токсического зоба у детей / Т.Е. Иванникова, Е.В. Нагаева, О.В. Васюкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 324.
- Ivannikova, I.E. Clinical manifestations of diffuse toxic goiter in children / T. E. Ivannikova, E. V. Nagaeva, O. V. Vasyukova // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2020. – Vol. 65. – No. 4. – p. 324.
- Иоддефицитные состояния у детей арктических районов Республики Саха (Якутия) / Т.Е. Бурцева, Т.Е. Уварова, Г.Г. Дранаева [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2008. - № 4 (24). - С. 55-56. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13009165>
- Iodine deficiency conditions in children of the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) T.E. Burtseva, T.E. Uvarova, G.G. Dranaeva [et al.]//Yakut Medical Journal.- 2008.- No. 4 (24). - P. 55-56.
- Особенности клинической картины диффузного токсического зоба у детей Воронежской области / В.С. Чернышова, Т.Г. Стольникова, О.В. Евтухова//Медицина: теория и практика. -2019. -Т. 4, № 5.- С. 601.
- Features of the clinical picture of diffuse toxic goiter in children of the Voronezh region / V.S. Chernyshova, T.G. Stolnikova, O.V. Evtukhova// Medicine: theory and practice. -2019. -Vol. 4.- No. 5.- 601 p.

4. Прогресс в профилактике и устранении йододефицитных заболеваний (ИДЗ) в регионе Европы и Центральной Азии (ЕЦАР) в 2010–2020 годах / Л.Цуркан, Г.А. Герасимов, И. Парванта [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2021.-17(4).- С.4-16.

Progress in the prevention and elimination of iodine deficiency diseases (IDD) in the region of Europe and Central Asia (ECAR) in 2010-2020/L. Tsurkan, G.A. Gerasimov, I. Parvanta [et al.]// Clinical and experimental thyroidology.- 2021.- 17(4). - P.4-16.

5. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей/ Т.Е. Иванникова, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Нагаева [и др.] // Проблемы эндокринологии.- 2022.-68(2).-С.104-111.

Radical treatment of diffuse toxic goiter in children / Т.Е. Ivannikova, Т.Ю. Shiryayeva, Е.В. Nagaeva [et al.]// Problems of Endocrinology. - 2022.- 68(2). - P.104-111.

5. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей/ Т.Е. Иванникова, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Нагаева [и др.] // Проблемы эндокринологии.- 2022.-68(2).-С.104-111.



Выход в свет 30.09.2022. Формат 60x84 1/8. Физ.л.16. Тираж 200 экз.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.