

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

2(74) `2021

YAKUT MEDICAL JOURNAL



# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель  
ФГБНУ «Якутский научный центр  
комплексных медицинских проблем»

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

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

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

Редакторы  
Чувашова И.И.,  
Кононова С.И.,  
(англ.яз.) 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*

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## Оригинальные исследования

- Аммосова Е.П., Климова Т.М., Захарова Р.Н., Федоров А.И., Балтахинова М.Е.  
Полиморфный маркер RS 137100 гена *LEPR* и метаболические нарушения у коренного населения Якутии  
Коробейников И.В., Горохова А.В., Андреева Е.О., Коробейникова Л.В., Иноземцев П.О., Лепехова С.А., Апарцин К.А.  
Уровень Д-димера как предиктор неблагоприятных исходов у больных ишемическим инсультом  
Кудрина П.И., Боголепова А.Н., Софронова С.И.  
Атеросклеротические изменения сосудов головного мозга у лиц пожилого и старческого возраста: этнические, гендерные и возрастные особенности  
Кит О.И., Вереникина Е.В., Миндарь М.В., Лукбанова Е.А., Непомнящая Е.М., Меньшенина А.П., Адамян М.Л., Кечерюкова М.М., Арджа А.Ю.  
Создание модели рака яичников на иммунодефицитных мышах линии Balb/c Nude  
Пашинская К.О., Самодова А.В., Добродеева Л.К.  
Взаимосвязь содержания трансферрина, эритроцитов с функциональной активностью лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Европейского Севера РФ

## Методы диагностики и лечения

- Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Таппахов А.А., Андреев М.Е.  
Исследование когнитивного профиля у пациентов с эссенциальным тремором  
Лебедева Н.А., Винокуров М.М., Томин Д.С., Терехина К.Г.  
Иммуномодуляторы в лечении острых респираторных вирусных инфекций  
Догорова О.Е., Винокурова М.К., Павлова Е.С., Александрова В.П.  
Индивидуализированная методика региональной лимфотропной терапии в сочетании с фотофорезом у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью  
Ткачева О.Н., Лядова М.В., Чуловская И.Г., Лядова А.В.  
Принцип лечения переломов дистального метаэпифиза костей предплечья и их последствий у лиц геронтологического профиля  
Ушницкий И.Д., Чахов А.А., Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Юркевич А.В., Винокуров М.М., Колосова О.Н., Саввина И.Л.  
Проведение мандибулярной анестезии по методу Гоу-Гейтса

## Здоровый образ жизни. Профилактика

- Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Зыкова Ю.В.  
Ассоциации рецидивирующих цефалгий с различными видами онлайн-поведения подростков  
Петрова А.Г., Баянова Т.А., Ваняркина А.С., Новикова Е.А., Москалева Е.В., Казанцева Е.Д.  
Приверженность родителей и врачей г. Иркутска вакцинопрофилактике коклюша

## Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

- Гольдфарб Л.Г., Владимирцев В.А., Платонов Ф.А., Ашер Д.М., Ренвик Н.М., Николаева Т.Я.  
Прекращение эпидемии виллюйского энцефаломиелита

## Original research

- 5 Ammosova E.P., Klimova T.M., Zakharova R.N., Fedorov A.I., Baltakhinova M.E.  
Polymorphic marker RS 137100 of the *LEPR* gene and metabolic disorders in the indigenous population of Yakutia  
9 Korobeinikov I.V., Gorokhova A.V., Andreeva E.O., Korobeinikova L.V., Inozemtsev P.O., Lepekova S.A., Apartsin K.A.  
D-dimer level as a predictor of adverse outcomes in patients with ischemic stroke  
13 Kudrina P.I., Bogolepova A.N., Sofronova S.I.  
Atherosclerotic changes in cerebral vessels of the elderly and senile people: ethnic, gender and age characteristics  
17 Kit O.I., Verenikina E.V., Mindar M.V., Lukbanova E.A., Nepomnyashchaya E.M., Menshenina A.P., Adamyan M.L., Kecheryukova M.M., Ardzha A. Yu.  
Creation of a model of ovarian cancer in immunodeficient mice of the Balb / c Nude line  
20 Pashinskaya K.O., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.  
Interrelation of the content of transferrin, erythrocytes with the functional activity of leukocytes of peripheral venous blood in residents of the European North of the Russian Federation

## Diagnostic and Treatment Methods

- 24 Govorova T.G., Popova T.E., Tappakhov A.A., Andreev M.E.  
Study of the cognitive profile in patients with essential tremor  
27 Lebedeva N.A., Tomin D.S., Vinokurov M.M., Terekhina K.G.  
Immunomodulators in the treatment of acute respiratory viral infections  
31 Dogorova O.E., Vinokurova M.K., Pavlova E.S., Aleksandrova V.P.  
Individualized method of regional lymphotropic therapy in combination with photophoresis in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis  
35 Tkacheva O.N., Lyadova M.V., Chulovskaya I.G., Lyadova A.V.  
The principle of fracture treatment of distal metaepiphysis of forearm bones and their effects in gerontological profile  
38 Ushnitskiy I.D., Chakhov A.A., Pinelis I.S., Pinelis Yu.I., Yurkevich A.V., Vinokurov M.M., Kolosova O.N., Savvina I.L.  
Mandibular anesthesia by the Gow-Gates method

## Healthy lifestyle. Prevention

- 43 Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R., Zyкова Yu.V.  
Associations of recurrent cephalalgias with various online behavior of adolescents  
48 Petrova A.G., Bayanova T.A., Vanyarkina A.S., Novikova E.A., Moskaleva E.V., Kazantseva E.D.  
Commitment of parents and doctors of Irkutsk city to vaccine prophylaxis of whooping cough

## Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

- 52 Goldfarb L.G., Vladimirtsev V.A., Platonov F.A., Asher D.M., Renvik N.M., Nikolaeva T.Ya.  
Ending the epidemic of Vilyui encephalomyelitis



- Баянова Т.А., Зайкова З.А., Рыбченко Н.В., Карпова Л.В., Рыбалко М.В.  
 Основные тенденции изменения заболеваемости, инвалидности и смертности от ВИЧ в Иркутской области  
 Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Часнык В.Г., Егорова В.Б., Мунхалов А.А.  
 Оценка физического развития детей и подростков разных этнических групп, проживающих в РС(Я)  
 Готовцев Н.Н., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г., Пак М.В., Лоскутова К.С., Федорова С.А.  
 Распространенность восточноазиатских (East Asian *cagA*) и западных вариантов гена *cagA* (Western *cagA*) *Helicobacter pylori* в Якутии
- 57 Bayanova T.A., Zaikova Z.A., Rybchenko N.V., Karpova L.V., Rybalko M.V.  
 Main trends of HIV morbidity, disability and mortality in the Irkutsk region  
 60 Savvina M.S., Burtseva T.E., Chasnyk V.G., Egorova V.B., Munkhalov A.A.  
 Evaluation of the physical development of children and adolescents of different ethnic groups living in the Sakha Republic (Yakutia)  
 63 Gotovtsev N.N., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Pak M.V., Loskutova K.C., Fedorova S.A.  
 Prevalence of East Asian (East *CagA*) and Western variants of the *cagA* (Western *cagA*) gene of *Helicobacter pylori* in Yakutia

**Актуальная тема****Topical Issue**

- Эверстова А.В., Комзина Е.Н., Дуглас Н.И., Максимова Т.В., Захарова П.Н.  
 Перинатальные исходы при коронавирусной пневмонии у беременных за 2020 г. на базе ГБУ РС (Я) «Поликлиника №1»  
 Кононова И.В., Кириллина М.П., Софронова С.И., Мамаева С.Н.  
 Межрегиональный анализ заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в Сибирской части России (2008-2019 гг.)  
 Павлов Н.Г., Алексеева Г.И., Винокурова М.К., Черных М.В., Яковлева М.В., Иванова Е.И.  
 Сравнительный анализ биологических свойств основных семейств генотипов *M.tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания  
 Гольдерова А.С., Николаева И.Э., Тимофеева Н.Ф., Кириллина М.П., Егоров А.Н.  
 Пролиферация и адгезия фибробластов *in vitro* на полилактидных пленках  
 Иванова А.А., Потапов А.Ф.  
 Смертность и инвалидизация населения Якутии от воздействия низкой температуры окружающей среды  
 Кириллина М.П., Кононова И.В., Софронова С.И., Гольдерова А.С., Иванов П.М.  
 Цитологическое исследование в диагностике патологии шейки матки
- 67 Everstova A.V., Komzina E.N., Duglas N.I., Maksimova T.V., Zakharova P.N.  
 Perinatal outcomes of coronavirus pneumonia in pregnant women for 2020 on the basis of SBI RS (Y) Polyclinic No. 1  
 70 Kononova I.V., Kirillina M.P., Sofronova S.I., Mamaeva S.N.  
 Interregional analysis of cervical cancer morbidity and mortality in Siberia (2008-2019)  
 76 Pavlov N.G., Alekseeva G.I., Vinokurova M.K., Chernykh M.V., Yakovleva M.V., Ivanova E.I.  
 Comparative analysis of biological properties of the main families of *M. tuberculosis* genotypes in newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis  
 82 Golderova A.S., Nikolaeva I.E., Timofeeva N.F., Kirillina M.P., Egorov A.N.  
 Proliferation and adhesion of fibroblasts *in vitro* on polylactide films  
 85 Ivanova A.A., Potapov A.F.  
 Mortality and disability of the population of Yakutia from exposure to low ambient temperatures  
 88 Kirillina M.P., Kononova I.V., Sofronova S.I., Golderova A.S., Ivanov P.M.  
 Cytological examination in the diagnosis of cervical pathology

**Арктическая медицина****Arctic Medicine**

- Евсеева С.А., Бурцева Т.Е., Климова Т.М., Данилов Н.А., Егорова В.Б., Часнык В.Г.  
 Сезонные изменения показателей гипофиз-тиреоидной системы у детей арктических районов Якутии  
 Аверьянова И.В., Вдовенко С.И.  
 Морфологические и функциональные особенности состояния микроциркуляции капиллярного русла и тепловизионного портрета организма у юношей-северян – жителей различных климатогеографических зон Магаданской области  
 Софронова С.И., Климова Т.М., Николаев В.М., Романова А.Н., Кононова И.В.  
 Функциональное состояние почек у коренного населения Якутии с артериальной гипертензией  
 Мартынова А.А., Михайлов Р.Е.  
 Особенности вариабельности сердечного ритма детей коренного и пришлого населения, проживающего в Заполярье европейской части России
- 91 Evseeva S.A., Burtseva T.E., Klimova T.M., Danilov N.A., Egorova V.B., Chasnyk V.G.  
 Seasonal changes in the pituitary - thyroid system in children of the Arctic region of Yakutia  
 93 Averyanova I.V., Vdovenko S.I.  
 Morphological and functional features of the microcirculation state of the capillary bed and thermal imaging of the body in young men of the North - residents of various climatic and geographical zones of the Magadan region  
 97 Sofronova S.I., Klimova T.M., Nikolaev V.M., Romanova A.N., Kononova I.V.  
 The functional state of kidneys in the indigenous inhabitants of Yakutia with arterial hypertension  
 100 Martynova A.A., Mikhailov R.E.  
 Variations of cardiac rhythms in children of the indigenous and newcomer population living in the Arctic of European Russia



## Научные обзоры и лекции

## Scientific Reviews and Lectures

- Синякин И.А., Панова А.А., Баталова Т.А. 104  
Обонятельная дисфункция как ключевой симптом COVID-19:  
обзор, основанный на современных исследованиях  
Чухнина Е.Г., Полина М.Л., Дуглас Н.И. 108  
Роль абберрантной экспрессии генов *HOXA*  
в генезе гинекологических заболеваний  
Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Слепцов С.С., Малов С.И. 113  
HDV-инфекция: предиктор тяжелого фиброза печени  
Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Рукша Т.Г., 116  
Прусова Т.И., Усольцева А.А.  
Клеточные и молекулярные механизмы действия  
нейростероидов в различных отделах  
центральной нервной системы крыс (часть I)

## Точка зрения

## Point of View

- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., 120  
Сивордова Л.Е., Папичев Е.В.  
Взаимосвязь между маркерами костного ремоделирования  
и риском перелома костей у пациентов  
с ревматоидным артритом  
Васильева Т.П., Старостин И.В., Макарова Е.В., 123  
Алленов А.М., Воробьева А.В.  
Перспективы изучения активного долголетия  
у научных сотрудников  
Поливанова Т.В., Вшивков В.А. 129  
Особенности клинических проявлений  
и цитокиновой регуляции при гастрите у школьников  
с семейной предрасположенностью к язвенной болезни

## Случай из практики

## Clinical Case

- Гуляева Н.А., Иванова О.Н., Гурьева О.И., 134  
Харитонов Т.И., Бурцева Т.Е.  
Случай осложненного течения лекарственно-устойчивого  
туберкулеза у подростка 14 лет  
Костромицкий Д.Н., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., 138  
Фесик Е.А., Меньшиков К.Ю., Тарасова А.С.,  
Августинович А.В., Урмонов У.Б.  
Редкий случай хирургического лечения миксомы желудка  
A rare case of surgical treatment of myxoma of the stomach





## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.П. Аммосова, Т.М. Климова, Р.Н. Захарова, А.И. Федоров,  
М.Е. Балтахинова

## ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР RS 137100 ГЕНА *LEPR* И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.01

УДК 616-01/09; 575.875

Целью исследования был поиск ассоциативных связей полиморфного маркера rs 1137100 гена *LEPR* с липидным спектром, метаболическим синдромом и его компонентами у коренного населения Якутии. Обследованы 227 представителей якутской национальности, постоянно проживающих в селе Бердигестях Горного района Якутии. Установлена статистически значимая связь между аллельным вариантом А, генотипами AA/AG гена *LEPR* с гипоальфахолестеринемией. Ассоциации с метаболическим синдромом и его компонентами не выявлено.

**Ключевые слова:** ген *LEPR*, полиморфные маркеры rs 1137100, метаболический синдром, коренное население, Якутия.

The aim of the study was to search for associations of the rs 1137100 polymorphic marker of the *LEPR* gene with the lipid spectrum, metabolic syndrome and its components in the indigenous inhabitants of Yakutia. The study involved 227 representatives of the Yakut nationality, permanently residing in the village of Berdigestyah, Gorny region of Yakutia. A statistically significant relationship was established between allelic variant A, AA / AG genotypes of the *LEPR* gene with hypoalphacholesterolemia. No association with metabolic syndrome or its components was found.

**Keywords:** *LEPR* gene, polymorphic markers rs 1137100, metabolic syndrome, indigenous population, Yakutia.

**Введение.** Лептин - это гормон, который вырабатывается в адипоцитах и участвует в регуляции чувства насыщения, энергетического баланса и в жировом обмене. В последних исследованиях было показано, что лептин стимулирует усвоение глюкозы и окисление жирных кислот, участвует в секреции инсулина через рецепторы *LEPR*, которые локализируются в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, жировой ткани и мышцах [21]. Рецептор лептина - это трансмембранный белок, принадлежащий к суперсемейству цитокиновых рецепторов и имеющий несколько альтернативных изоформ. Рецепторы лептина образуют гомодимеры, способные активировать пути JAK2 / STAT3, которые регулируют потребление пищи и энергетический баланс. Ген *LEPR*, локализованный на 1-й хромосоме (1p31.3), был изучен в различных этнических группах

[8]. Описаны полиморфные варианты гена *LEPR*, ассоциированные с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом (СД), повышением риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [6]. Но результаты исследований в разных этнических популяциях противоречивы.

В полиморфизме rs 1137100 (K109R) лизин заменяется на аргинин (AGG на AAG) в 109-м кодоне, экзон 4 (K109R). В настоящее время имеется много исследований, где изучаются роль и связь полиморфизма K109R с липопротеидами, метаболическим синдромом (МС) [13, 14], ожирением [4, 7, 21, 10], сахарным диабетом [22], повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [15], но результаты исследований неоднозначны.

Данное исследование направлено на изучение ассоциативной связи полиморфного маркера гена *LEPR* (rs1137100, K109R) с липидным спектром, метаболическим синдромом и его компонентами в выборке представителей якутской популяции.

**Материалы и методы исследования.** Выборка была сформирована в ходе одномоментного обсервационного исследования среди неорганизованного населения с. Бердигестях Горного района Республики Саха (Якутия). Генетическое исследование было проведено у 227 представителей якутской национальности, постоянно проживающих в данном населенном пункте. Возраст респондентов от 18 лет и старше, средний возраст составил  $43 \pm 17,5$  года. По полу количественно

преобладали женщины - 156 чел. (68,4%), мужчин было 72 (31,6%). Исследовательский проект был одобрен локальным комитетом по биоэтике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №39 от 26 июня 2014 г.). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для верификации метаболического синдрома использовали критерии Международной Федерации диабета (IDF, 2005г.). Все участники были обследованы по единой программе, включавшей: антропометрическое обследование по стандартной методике, анализ композиционного состава тела на биоимпедансном анализаторе «Tanita» (Япония) SSC 330, двукратное измерение артериального давления (АД), забор венозной крови натощак. Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было определено на экспресс-анализаторе Cardiochek PA (USA). Учитывалось также проводимое специфическое медикаментозное лечение по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета и нарушений липидного спектра. Для диагностики ожирения использовали следующие критерии: индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; величина окружности талии  $>80$  см у женщин и  $>94$  см у мужчин (критерии IDF для европейских популяций) [11].

Для SNP генотипирования использовали TaqMan пробы, специфичные

**АММОСОВА Елена Петровна** - к.м.н., в.н.с. Научно-исследовательский центр Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** - к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ комплексных медицинских проблем, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** - к.м.н., в.н.с. НИЦ МИ СВФУ, ORCID: 0000-0002-1395-8256; **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** - к.б.н., с.н.с. НИЛ молекулярной медицины и генетики человека МИ СВФУ, ORCID: 0000-0002-7973-6103; **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** - врач терапевт, медицинская клиника "Аврора", ORCID: 0000-0003-0986-7754.

участкам, содержащим интересующие SNP. Пробы и праймеры были разработаны при помощи программы Beacon Designer 8 от PREMIER Biosoft. В качестве репортеров были использованы красители FAM и R6G, а в качестве тушителя – BHQ-1. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили в системе CFX96 производства «Bio-Rad». Объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Каждую реакцию проводили в трех повторах. Условия реакции: этап активации проводили при 95°C в течение 3 мин, ход одного цикла состоял из трёх температурно-временных отрезков – 95°C (30 с), 54°C (20 с) и 72°C (20 с). Общее количество циклов составило 40.

Проверка соответствия распределения генотипов закону равновесного состояния Харди-Вайнберга проводилась с использованием онлайн-калькулятора на сайте <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> [9]. Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Манна-Уитни и Пирсона  $\chi^2$ . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

**Результаты и обсуждение.** В исследуемой выборке ожирение было диагностировано у 46 (20,8%) чел. Метаболический синдром был установлен у 36 респондентов, что составило 16,4% от общего числа обследованных. Среди женщин МС встречался значительно чаще, чем у мужчин – 20,7 и 7,2% соответственно (точный критерий Фишера,  $p=0,017$ ).

Распределение аллельных вариантов и генотипов полиморфных маркеров гена *LEPR* (rs137100) в группе лиц якутской национальности представлено в табл. 1.

Распределение генотипов в подгруппах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга. В исследованной выборке чаще встречался генотип GG - 128 (56,4 %), реже генотип AA - 30 (13,2 %).

В табл. 2 приведена частота полиморфного аллельного варианта G в разных этнических популяциях. Данный вариант значительно чаще встречается у монголоидных популяций, чем у европейских. Частота встречаемости аллельного варианта G в якутской популяции схожа с показателем другого монголоидного населения [21].

При сравнении квартильного распределения антропометрических и метаболических показателей в зави-

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100) в группе лиц якутской национальности\*

Группа	n (%)		p	
	Аллель			
	A	G		
Мужчины	28 (30,8)	63 (69,2)	0,515	
Женщины	71 (34,6)	134 (65,4)		
Оба пола	99 (33,4)	197 (66,6)		
20-39 лет	39 (32,5)	81 (67,5)	0,896	
40-59 лет	43 (35)	80 (65)		
60 лет и старше	17 (32,1)	36 (67,9)		
Генотип				
	AA	AG	GG	
Мужчины	8 (11,2)	20 (28,2)	43 (60,6)	0,675
Женщины	22 (14,1)	49 (31,4)	85 (54,5)	
Оба пола	30 (13,2)	69 (30,4)	128 (56,4)	
20-39 лет	9 (10)	30 (33,3)	51 (56,7)	0,453
40-59 лет	13 (14)	30 (32,2)	50 (53,8)	
60 лет и старше	8 (18,2)	9 (20,4)	27 (61,4)	

\* Распределение генотипов во всех группах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$ .

Таблица 2

Частота аллельного варианта G полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100) в разных этнических группах

Авторы, год	Страна	Популяция	N	Пол	Частота аллеля G (95% ДИ)
Данные настоящего исследования, 2017	Россия	якуты	228	Оба пола	0,66 (0,68; 0,72)
Matsuoka et al., 1997 г.	Япония	азиаты	115	Оба пола	0,78 (0,70; 0,85)
Koh et al., 2002	Корея	азиаты	220	Мужчины	0,83 (0,78; 0,88)
Gotoda et al., 1997	Англия	европейцы	322	Оба пола	0,27 (0,22; 0,31)
Mamme's et al., 2001	Франция	европейцы	566	Оба пола	0,25 (0,21; 0,28)
Wauters et al., 2001	Бельгия	европейцы	280	Женщины	0,28 (0,22; 0,33)
Yiannakouris et al., 2001	Греция	европейцы	118	Оба пола	0,12 (0,06; 0,18)

Примечание. N — количество обследованных; ДИ — доверительный интервал.

симости от аллельных вариантов и генотипов rs137100 гена *LEPR* статистически значимых различий не выявлено (табл.3).

В результате анализа частоты метаболических факторов риска в зависимости от носительства аллелей и генотипов rs 137100 гена *LEPR* выявлена ассоциативная связь генотипа AA/AG с гипохолестеринемией ( $p=0,021$ ) (табл. 4). Также частота гипохолестеринемии была выше у носителей аллеля A ( $p=0,038$ ). С другими компонентами метаболического синдрома статистически значимой связи не установлено. Полученные данные отличаются от литературных, где аллелем, сопряженным с патологическими признаками нарушения липидного об-

мена, является G аллель [5, 7, 12, 16], тогда как в настоящем исследовании патологическим является аллель A.

**Закключение.** На настоящий момент в мире проведено достаточно много исследований, посвященных изучению полиморфного варианта гена *LEPR* rs1137100 (K109R) в разных этнических группах. Несмотря на это, сведения о роли данного полиморфного варианта в развитии заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, противоречивы. Так, при проведении мета-анализа с включением 7 исследований типа «случай-контроль» не установлено ассоциации данного полиморфного маркера с СД 2-го типа (больные СД 2 – 3319, здоровые – 2844) [22]. Также в мета-анализе 7

Таблица 3

**Антропометрические и метаболические характеристики респондентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100)**

Показатель	Генотип	Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	p	Аллель	Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	p
САД, мм.рт. ст.	AA и AG	112,7 (106,7; 126,7)	0,143	A	112,6 (106,6; 126,6)	0,508
	GG	120 (108,3; 134,0)		G	115,8 (107,3; 130,0)	
ДАД, мм рт. ст.	AA и AG	75,3 (70,0; 82,0)	0,195	A	75,3 (70,0; 82,0)	0,603
	GG	77,7 (70,0; 88,5)		G	76,1 (70,0; 85,0)	
ОХС, ммоль/л	AA и AG	4,2 (3,6; 5,3)	0,358	A	4,1 (3,5; 5,2)	0,452
	GG	4,4 (3,6; 5,2)		G	4,4 (3,5; 5,2)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	AA/AG	1,7 (1,47; 2,1)	0,300	A	1,6 (1,4; 2,0)	0,370
	GG	1,7 (1,4; 2,2)		G	1,7 (1,4; 2,2)	
Триглицериды, ммоль/л	AA / AG	0,9 (0,8; 1,1)	0,683	A	0,8 (0,7; 1,0)	0,810
	GG	0,9 (0,8; 1,118)		G	0,8 (0,7;1,0)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	AA / AG	2,7 (1,7; 4,0)	0,244	A	2,6 (1,6; 4,0)	0,529
	GG	2,3 (1,7; 3,5)		G	2,3 (1,6; 3,8)	
Глюкоза натощак, ммоль/л	AA /AG	5,1 (4,6; 5,5)	0,322	A	5,1 (4,6; 5,5)	0,352
	GG	5,0 (4,6; 5,446)		G	5 (4,5; 5,5)	
Масса тела, кг	AA/AG	59,5 (51,9; 71,7)	0,606	A	59,4 (51,9; 71,6)	0,797
	GG	60,8 (53,8; 70,7)		G	59,8 (53,2; 70,6)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	AA/AG	23,5 (20,3;27,3)	0,550	A	23,5 (20,3; 27,3)	0,816
	GG	23,6 (21,6; 28,3)		G	23,5 (20,9; 27,5)	
Окружность талии, см	AA/AG	85,50 (76,2; 96,2)	0,344	A	85,5 (76,2; 96,2)	0,578
	GG	87,2 (79,8; 96,5)		G	85,9 (77,7; 96,2)	
Индекс атерогенности	AA/AG	1,5 (1,0; 2,2)	0,937	A	1,5 (0,9; 2,2)	0,911
	GG	1,4 (1,0; 1,9)		G	1,4 (1,0; 2,0)	
Процент жира	AA/AG	15,8 (9,5; 22,6)	0,897	A	15,8 (9,5; 22,6)	0,960
	GG	16,6 (10,2; 22,8)		G	16,4 (9,7; 22,6)	

Примечание. p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Манна-Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала в формате Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>).

исследований не установлена четкая связь rs1137100 с ожирением [21]. По данным систематического обзора (проанализировано 10 публикаций с включением в анализ данных 1989 чел. с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 2601 здоровых) не подтверждена ассоциативная связь данного полиморфного варианта с ИБС [15]. Но вместе с тем существуют исследования, в которых обнаружена ассоциативная связь данного полиморфного маркера с ишемическим инсультом [5], ожирением [7, 16], риском развития кардиоваскулярных заболеваний [12].

Противоречивые результаты исследований, вероятно, связаны не только с генетическими особенностями этнических групп, но и с влиянием различных факторов окружающей среды, главным образом климатических условий, физической активности и особенностей питания. В ряде исследований отмечают высокий уровень содержания лептина в крови у популяций, проживающих в северных

широтах, данную особенность авторы объясняют участием лептина в процессах терморегуляции [20]. Также в недавних исследованиях было показано, что при изменении типа питания и повышении физической активности у респондентов, носителей негативного генотипа полиморфного маркера Lys656Asn (rs8179183) гена *LEPR*, повысилась чувствительность к инсулину и изменились в лучшую сторону антропометрические характеристики. В исследованиях последних лет активно изучается роль полиненасыщенных жирных кислот в экспрессии генов лептина. Так, в экспериментах на животных, людях, клеточных культурах продемонстрировано влияние жирных кислот на экспрессию гена и концентрацию лептина [13].

В якутской популяции наблюдается высокая частота встречаемости аллеля G, схожая с данными других монголоидных рас [21]. Интересно, что в исследуемой выборке аллель A является негативным и ассоциирован с гипоаль-

фахолестеринемией, что не совпадает с данными других исследований, в которых патологическим чаще является аллель G [5, 7, 12, 16]. По данным эпидемиологических исследований, якутская популяция, как и многие другие популяции Севера, характеризуется достаточно высоким уровнем ХС ЛПВП [1, 3, 14, 17]. Население Якутии имеет веками сформированный особый генотип, который адаптирован к длительным экспозициям холода, питанию, богатому белками и жирами [2, 18, 19]. Изменение питания и образа жизни сопровождается увеличением частоты метаболических нарушений в популяции, в том числе снижением концентрации ХС ЛПВП, так, гипоальфахолестеринемия является одним из основных компонентов МС в 70% случаев [2, 3]. Возможно, изменение метаболических показателей и увеличение частоты их нарушений в популяции связаны с изменением экспрессии генов под влиянием условий жизни и питания. В этой связи дальнейшее из-

Таблица 4

Частота метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100)

Генотип	Компонент МС, n (%)		$\chi^2$ , p	Аллель	Компонент МС, n (%)		$\chi^2$ , p
	Есть	Нет			Есть	Нет	
Повышенное артериальное давление							
AA/AG	36 (36,7)	62 (63,3)	$\chi^2=0,273$ $p=0,601$	A	36 (36,7)	62 (63,3)	$\chi^2=0,029$ $p=0,865$
GG	51 (40,2)	76 (59,8)		G	74 (37,8)	122 (62,2)	
Гипоальфахолестеринемия							
AA/AG	13 (13,3)	85 (86,7)	$\chi^2=5,304$ $p=0,021$	A	13 (13,3)	85 (86,7)	$\chi^2=4,284$ $p=0,038$
GG	6 (4,7)	122 (95,3)		G	12 (6,1)	184 (93,9)	
Гипертриглицеридемия							
AA/AG	6 (6,1)	92 (93,9)	$\chi^2=0,241$ $p=0,623$	A	6 (6,1)	92 (93,9)	$\chi^2=0,107$ $p=0,743$
GG	10 (7,8)	118 (92,2)		G	14 (7,1)	182 (92,9)	
Гипергликемия натощак							
AA/AG	24 (24,7)	73 (75,3)	$\chi^2=0,224$ $p=0,636$	A	24 (24,7)	73 (75,3)	$\chi^2=0,154$ $p=0,695$
GG	28 (22)	99 (78)		G	44 (22,7)	150 (77,3)	
Ожирение по индексу массы тела							
AA/AG	21 (21,6)	56 (57,7)	$\chi^2=0,284$ $p=0,868$	A	21 (21,6)	76 (78,4)	$\chi^2=0,07$ $p=0,791$
GG	25 (20,3)	69 (56,1)		G	39 (20,3)	153 (79,7)	
Центральное ожирение IDF <sub>1</sub>							
AA/AG	49 (51)	47 (49)	$\chi^2=2,542$ $p=0,11$	A	49 (51)	47 (49)	$\chi^2=1,213$ $p=0,314$
GG	76 (61,8)	47 (38,2)		G	110 (57,9)	80 (42,1)	
Метаболический синдром							
AA/AG	16 (16,5)	81 (83,5)	$\chi^2=0,243$ $p=0,622$	A	16 (16,5)	81 (83,5)	$\chi^2=0,0048$ $p=0,826$
GG	24 (19)	102 (81)		G	34 (17,5)	160 (82,5)	
Высокий индекс атерогенности							
AA/AG	6 (6,1)	93 (93,9)	$\chi^2=0,210$ $p=0,647$	A	6 (6,1)	93 (93,9)	$\chi^2=0,305$ $p=0,581$
GG	6 (4,7)	122 (95,3)		G	9 (4,6)	188 (95,4)	
GG	3 (2,4)	124 (97,6)		G	8 (4,1)	188 (95,9)	

Примечание.  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости.

учение функционирования генов под влиянием факторов среды является особенно актуальным и имеет фундаментальное научное значение в исследованиях, раскрывающих механизм адаптации человека к условиям среды обитания.

*Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ по теме «Широкогеномные исследования генофонда коренного населения арктического побережья Якутии» (номер государственной регистрации FSRG-2020-0017).*

## Литература

1. Гырголька Л. А. Содержание липидов в крови и частота дислипидемий у коренных жителей Чукотки / Гырголька Л. А., Щербанова Л. В., Иванова М. В. // Бюл. СО РАМН. -2011 - Т. 31, № 5 - С. 79–83.

Gyrgolkau L.A. Content of lipids in blood and frequency of dyslipoproteinemia in the indigenous inhabitants of Chukotka / Gyrgolkau L.A., Shcherbakova L.V., Ivanova M.V. // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2011 – Tomsk: 31, No. 5 – P. 79–83.

2. Липидный профиль и дислипидемии у коренного сельского населения Якутии / Климова Т. М. [и др.]. // Сибирский медицинский журнал (Томск) - 2012. - Т. 27 - № 3 - С. 142–146.

Lipid profile and dyslipoproteinemia in the indigenous rural population of Yakutia / Klimova T. M. [et al.] // Siberian Medical Journal (Tomsk) – 2012 – Tomsk: 27 – No. 3 – P. 142–146.

3. Метаболический синдром среди коренной женской популяции Якутии / Климова Т.М. [и др.]. // Якутский медицинский журнал – 2019 -3 (25) - С. 66-70.

Metabolic syndrome among the indigenous female population of Yakutia / T.M. Klimova [et al.] // Yakutsk Medical Journal – 2019 – 3 (25) – P. 66-70.

4. Association between variants of the leptin receptor gene (*LEPR*) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study / Nicole Bender, Noemi Allemann, Diana Marek

et.al // PLoS ONE - 2011 - Volume 6 - Issue 10 – P. 1-14 e26157.

5. Association of leptin receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to ischemic stroke / Hui Tang, Zhen Zhang, Zheng-Ke Li [et. al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases – 2015 - Vol. 24, No. 9 (September) – P. 2128-2133.

6. Association of *LEPR* K109R polymorphisms with cancer risk: a systematic review and pooled analysis / Hui Shi, Hexi Shu, Changjia Huang [et. al.] // JBUON – 2014 - 19(3) – P 847-854.

7. Common variants of *IL6*, *LEPR*, and *PBEF1* are associated with obesity in indian children / Rubina Tabassum, Yuvaraj Mahendran, Om Prakash Dwivedi [et.al.] // Diabetes – 2012 - vol. 61, march – P. 625-631.

8. Cytokine receptor signal transduction and the control of hematopoietic cell development / Watowich SS, Wu H, Socolovsky M, [et al.] // Annu Rev Cell Dev Biol 1996 – 12 – P. 91–128.

9. Equilibrium Hardy-Weinberg [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

10. Food Consumption as a Modifier of the Association between *LEPR* Gene Variants and Excess Body Weight in Children and Adolescents: A



Study of the SCAALA Cohort / Aline dos Santos Rocha, Rita de Cássia Ribeiro-Silva, Gustavo Nunes de Oliveira Costa et. al. // *Nutrients* – 2018 – 10 – 1117 – P. 1-14 doi:10.3390/nu10081117

11. International Diabetes Federation: IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2006. URL: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_fi\\_nal.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_fi_nal.pdf) (accessed 15 August 2012).

12. Lei Wu. Leptin receptor gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis / Lei Wu, Dali Sun // *Int. J. Environ. Res. Public Health* – 2017 – 14 – 375; doi:10.3390/ijerph14040375.

13. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults / Catherine M. Phillips, Louisa Goumidi, Sandrine Bertrais [et. al.] // *The Journal of Nutrition* – 2010 – 140 – P. 238–244.

14. Metabolic syndrome in Yup'ik Eskimos: the Center for Alaska Native Health Research

(CANHR) Study / Boyer B., Mohatt G. V., Plaetke R. [et al.] // *Obesity*. – 2007 - Vol. 15 - N 11. - P. 2535–2540.

15. Peilin Xiao Associations of leptin and leptin receptor genetic variants with coronary artery disease: a meta-analysis / Peilin Xiao, Jianli Shi, Xiaoli Liu // *Bioscience Reports* - 2019 -39 BSR20190466 – P.1-7 <https://doi.org/10.1042/BSR20190466>

16. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia / Pramudji Hastuti, Izza Zukhrufia, Made Harumi Padwaswari [et. al.] // *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* - 2016 –17 – P. 271–276.

17. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries / Young M.D., Bjerregaard P., Dewailly E. [et al.] // *Am. J. Publ. Health*. – 2007. – Vol. 97 (4). – P. 691–695.

18. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / Stephanie B Levy, William R

Leonard, Larissa A Tarskaia [et al.] // *American Journal of Human Biology*. – 2013. - 25(6). – P. 814–820. DOI: 10.1002/ajhb.22457.

19. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / Leonard WR, Levy SB, Tarskaia LA [et al.] // *American Journal of Human Biology*. - 2014. - 26(4). – P. 437–445. DOI: 10.1002/ajhb.22524.

20. The Role of leptin levels in adaptation to cold climates // Alena A. Nikanorova, Nikolay A. Barashkov, Sergey S. Nakhodkin [et. al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health* - 2020, - 17- 1854; doi:10.3390/ijerph17061854.

21. Valentina Paracchini. Genetics of leptin and obesity: A HuGE Review / Valentina Paracchini, Paola Pedotti, Emanuela Taioli // *Am J Epidemiol* - 2005 – 162 – P. 101–114.

22. Yunzhong Yang. Meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R with T2D / Yunzhong Yang, Tianhua Niu / *PLOS ONE* – 2018 - January 2 – P.1-25 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189366>.

И.В. Коробейников, А.В. Горохова, Е.О. Андреева,  
Л.В. Коробейникова, П.О. Иноземцев, С.А. Лепехова,  
К.А. Апарцин

## УРОВЕНЬ Д-ДИМЕРА КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.02

УДК 616.831-005.4

Проведена проверка гипотезы о том, что уровень D-димера, измеренный в первые 96 ч от начала госпитализации, имеет прогностическое значение в отношении летальности у пациентов с острым ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах.

Установлено, что уровень D-димера  $\geq 5$  ВГН является предиктором неблагоприятного исхода в обследованной группе, что может потребовать изменения тактики применения антикоагулянтов, например, назначения лечебных доз антикоагулянтов, а не профилактических.

**Ключевые слова:** уровень D-димера, острый ишемический инсульт, предиктор смертности, неблагоприятный исход.

The hypothesis tested that the level of D-dimer, measured in the first 96 hours from the beginning of hospitalization, has a predictive value in relation to mortality in patients with acute ischemic stroke in the acute and early recovery periods.

It was found that the level of D-dimer  $\geq 5$  VGN is a predictor of an unfavorable outcome in the examined group, which may require a change in the tactics of using anticoagulants, for example, therapeutic doses of anticoagulants, rather than prophylactic ones.

**Keywords:** D-dimer level, acute ischemic stroke, mortality predictor, unfavorable outcome.

**КОРОБЕЙНИКОВ Иван Викторович** – м.н.с. Иркутского научного центра СО РАН, врач невролог, зам. главного врача-руковод. регионального сосудистого центра Иркутской областной клинической больницы, [irk.ivan@gmail.com](mailto:irk.ivan@gmail.com); **ГОРОХОВА Анна Владиславовна** – врач эпидемиолог Иркутской областной клинической больницы, [av.vyivantseva@gmail.com](mailto:av.vyivantseva@gmail.com); **АНДРЕЕВА Елена Орестовна** – к.м.н., врач Иркутской областной клинической больницы, [elsool26@mail.ru](mailto:elsool26@mail.ru); **КОРОБЕЙНИКОВА Лилия Викторовна** – м.н.с. Иркутского научного центра СО РАН, [klv11.07@mail.ru](mailto:klv11.07@mail.ru); **ИНОЗЕМЦЕВ Павел Олегович** – к.фарм.н., с.н.с. Иркутского научного центра СО РАН, [p.inozemcev@rambler.ru](mailto:p.inozemcev@rambler.ru); **ЛЕПЕХОВА Светлана Александровна** – д.б.н., зав. отделом Иркутского научного центра СО РАН, [lerekhova\\_sa@mail.ru](mailto:lerekhova_sa@mail.ru); **АПАРЦИН Константин Анатольевич** – д.м.н., проф., директор Иркутского научного центра СО РАН, [dr.apartsin@yahoo.com](mailto:dr.apartsin@yahoo.com).

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире [6]. Ишемический инсульт, наряду с ишемической болезнью сердца, является ведущим заболеванием сердечно-сосудистой системы, вносящим существенный вклад в летальность и инвалидизацию населения. В Российской Федерации заболеваемость инсультом в 2009 г. составила 3,5‰, в 2010 г. – 3,27, смертность – 1,19 и 0,96‰ соответственно [2]. В течении инсульта выделяют следующие периоды: острейший – первые 3 сут, острый – до 28 сут, ранний восстановительный – до 6 месяцев, поздний восстановительный – до 2 лет, период остаточных явлений – после 2 лет [1].

В последние два десятилетия в российской и общемировой практике существенно изменился подход к лечению и профилактике острых сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Одной из основных «внеозговых» причин летальности при инсульте является развитие венозного тромбоза (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА); большое значение имеют неудовлетворительные результаты профилактики и лечения (в чем это выражается, надо написать переход к ранней диагностике), а также бессимптомное течение у большей части пациентов [29]. В этой связи поиск новых методов антикоагулянтной терапии является обоснованным и актуальным [31].



Существующие стандарты и рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с инсультом регулярно дорабатываются в связи с наличием множества факторов риска [1,13,15,22]. Однако обратная сторона использования антикоагулянтов заключается в рисках развития кровотечений, в т.ч. геморрагической трансформации очага ишемии (ГТ) [12,29].

Перспективным прогностическим показателем коагулограммы является уровень D-димера. По литературным данным, этот показатель имеет прогностическое значение в отношении исходов и летальности при различных заболеваниях: инсультах (ишемическом [24,32,33] и геморрагическом [18]), инфаркте миокарда [17], мезентериальном тромбозе [7], инфекционном эндокардите [9]. D-димер является одним из немногих маркеров тромбоза, который может быть определен непосредственно в стандартных образцах цитратной плазмы, не требует специфической обработки биоматериала и выполняется в короткий срок. Также D-димер – это показатель эффективности антикоагулянтной терапии [3,5,8,30].

На результаты определения уровня D-димера, в отличие от других маркеров активации системы гемостаза, практически не влияет примесь тромбоцитов в плазме крови [14], а влияют такие факторы, как величина тромба, время от начала клинических проявлений до назначения антикоагулянтной терапии, приём антикоагулянтов, на фоне которых уровень D-димера постепенно снижается, тромболитическая терапия, которая вызывает повышение его уровня [11]. Индивидуальные отличия в степени повышения D-димера у некоторых больных могут быть объяснены разной степенью активности системы фибринолиза [26]. Таким образом, в клинической практике D-димер может быть использован как маркер способности организма к гиперкоагуляции и эндогенного фибринолиза, повышенные уровни которых характерны для тромбозов [32].

**Целью** настоящего исследования являлась проверка гипотезы о том, что уровень D-димера, измеренный в первые 96 ч, является прогностически важным фактором у пациентов с острым ишемическим инсультом, в отношении летальности в остром и раннем восстановительном периодах.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 54 мужчины и женщины в возрасте 40 лет и старше.

Острый ишемический инсульт определялся в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [16]. Всем пациентам в первые 40 мин после госпитализации была проведена мультиспиральная компьютерная томография для исключения геморрагического инсульта или внутримозгового кровоизлияния.

Если возраст пациента составлял от 40 до 59 лет, дополнительными критериями для включения в исследование были: уровень D-димера  $\geq 2$  верхние границы нормы (ВГН) и наличие в анамнезе ВТЭ или рака (за исключением немеланогного рака кожи). Если возраст пациента составлял от 60 до 74 лет, дополнительным критерием включения в исследование был уровень D-димера  $\geq 2$  ВГН. Пациенты в возрасте 75 лет и старше были включены в исследование без дополнительных факторов.

Критериями исключения являлись: повышенный риск кровотечения; невозможность выполнить надлежащее билатеральное компрессионное ультразвуковое исследование; наличие противопоказания для проведения антикоагулянтной терапии, беременность, прием пероральных антикоагулянтов в течение 96 ч до начала терапии исследуемым препаратом, гепаринотерапия длительностью больше 96 ч, сопутствующая антиагрегантная терапия двумя препаратами [16].

Все пациенты получали терапию в соответствии со стандартом лечения инфаркта мозга [25]. Пациенты получали антитромбоцитарную терапию в течение 14 дней, но при сохраняющейся строгой иммобилизации прием продолжали до 35 дня.

Были проанализированы следующие факторы риска: возраст, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, наличие инфаркта в анамнезе, лабораторные показатели, индекс массы тела. Для оценки неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта применяли шкалу NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), шкалу мобильности Ривермид (Rivermed mobility index), шкалу Рэнкина (The Rankin Scale). При оценке тяжести инсульта использовали следующую градацию шкалы NIHSS: легкий инсульт – 0-5 баллов, средняя тяжесть – 6-13 баллов, тяжелый – 14 баллов и более [19,25,28]. Для ретроспективного анализа пациенты были разделены на 2 группы: выжившие в течение 65 дней наблюдения (n=37) и умер-

шие в течение наблюдения (n=17).

В ранние сроки (первые 96 ч) после поступления однократно определяли уровень D-димера в плазме крови, полученной из кубитальной вены. Концентрацию D-димера определяли иммунотурбидиметрическим методом (микрولاتексной агглютинации) на калиброванном анализаторе ВСТ (DadeBehring), набор INNOVANCE D-Dimer (Siemens). В 2 наблюдениях анализ выполняли на автоматическом анализаторе ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, USA) с реагентом D-Dimer (Instrumentation Laboratory, USA). Для получения плазмы кровь центрифугировали при 1500-2000 g в течение 15 мин. Результаты определения уровня D-димера были представлены в мг/л FEU (фибриноген-эквивалентных единиц). Референтный диапазон составлял 0-0,49 мг/л для 52 включённых пациентов и 0-0,286 мг/л для 2 субъектов.

Обработку данных проводили методами непараметрической статистики. Количественные переменные: возраст, уровень D-димера, индекс массы тела, временной интервал от поступления до определения уровня D-димера, шкалы NIHSS, Rivermid, Rankin представляли в виде медианы, верхней и нижней квартилей (интерквартильный размах, IQR), статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U), корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена (R). Факторы риска: курение, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, инфекция нижних мочевыводящих путей представляли в виде отношения шансов (OR), с 95% доверительным интервалом (CI). Проводили линейный и логистический регрессионный анализ летальности в зависимости от уровня D-димера, выраженного в количестве верхних границ нормы. Достоверность модели подтверждали с помощью анализа частотных характеристик (ROC-curve) и определяли площади под кривыми (AUC), для оценки точности модели. Поправка Йейтса (Yates) на множественность сравнений применена для сравнительного анализа летальности в зависимости от уровня D-димера. Статистическая значимость была определена как  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 для Windows.

**Результаты и обсуждение.** Возраст пациентов, включённых в исследование, составил 78 (75;82) лет и

66,7% составляли женщины. Значение шкалы NIHSS при поступлении было 9 (5;16). Неблагоприятный исход выявлен у 17 пациентов (31,5%), продолжительность жизни которых составила 22 (14;33) сут наблюдения.

Сформированные группы не имели различий по полу ( $pF = 1,0$ ), наличию факторов риска: курение ( $OR=0,66$ ;  $CI$  0,1-4,4;  $PF = 0,65$ ), инфаркт миокарда в анамнезе ( $OR=0,51$ ;  $CI$  0,1-2,2;  $pF = 0,44$ ), сахарный диабет ( $OR=1,3$ ;  $CI$  0,4-4,5;  $pF = 0,76$ ), фибрилляция предсердий ( $OR=0,88$ ;  $CI$  0,3-2,95;  $pF = 1$ ), наличию инфекции нижних мочевыводящих путей ( $OR=1$ ;  $CI$  0,3-3,6;  $pF = 1$ ) и статистически значимо различались по индексу массы тела: 23,7 (23,1; 26,4) у погибших против 27,3 (26;29,4) у выживших;  $pU=0,0097$  (рис. 1).

Тяжесть ишемического инсульта, оценённая с помощью шкал Rivermid и NIHSS при поступлении пациентов в лечебное учреждение, была существенно выше у пациентов с неблагоприятным исходом. Выявлена корреляция между шкалой NIHSS и уровнем D-димера ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ).

Сроки от поступления пациентов в стационар до определения уровня D-димера не имели статистически значимых различий в группе выживших и умерших. Геморрагическая трансформация (ГТ) очага ишемии была выявлена только у 2 пациентов из группы выживших, в группе умерших ГТ не было выявлено. В 47,1% случаев причиной смерти явилось ухудшение течения инсульта - нарастание отека мозга и прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности, в 47,1% наблюдений причина была не установлена (летальный исход наступил в больнице сестринского ухода), в 5,8% (1 наблюдение) причиной смерти явилась острая сосудистая болезнь кишечника.

В группе выживших пациентов тяжелый неврологический дефицит (NIHSS 14 и более баллов) был у 4 (10,8%) пациентов, у трех пациентов D-димер был меньше 5 ВГН, у одного больше 5 ВГН. В группе умерших пациентов выраженный неврологический дефицит отмечался у 17 пациентов (100%), из них у 9 (52,9%) уровень D-димера был больше 5 ВГН, у 8 (47,1%) меньше 5 ВГН.

Логит-регрессионная модель, построенная на основании полученных данных, показала, что вероятность смерти составляет 30% при 4 ВГН, 40% – при 5 ВГН и 50% при 7 ВГН (рис. 2).

Построенная ROC-кривая с площадью под кривой (AUC), составляющей

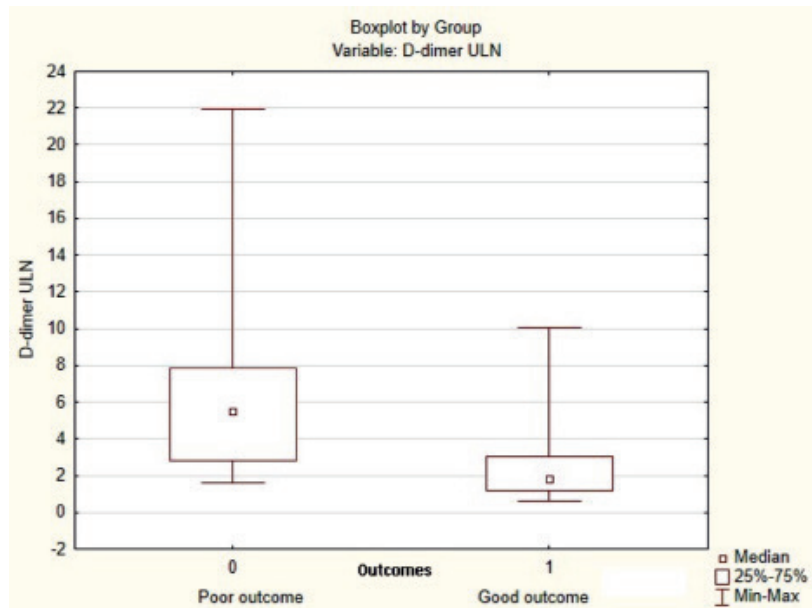


Рис.1. Уровень D-димера, выраженный в верхних границах нормы, в зависимости от исхода

0,79, соответствует хорошему качеству модели с пригодностью для практического использования полученных данных (рис. 3).

Летальность оставалась статистически значимо выше у пациентов с уровнем D-димера  $\geq 5$  ВГН.

**Выводы.** Уровень D-димера был значимо выше у пациентов с неблагоприятным исходом: 5,53 (2,8; 7,84) против 1,84 (1,2; 3,06),  $p = 0,00035$ . Логит-регрессионная модель исходов показала, что вероятность смерти составляет 30% при 4 ВГН, 40% при 5 ВГН и 50% при 7 ВГН. Статистически летальность была значимо выше у пациентов с

уровнем D-димера  $\geq 5$  ВГН;  $OR$  5,813 (1,596-21,174),  $p = 0,05$ .

В работе Yang X.Y. et al. (2014) высокий уровень D-dimer плазмы крови является предиктором летальности у пациентов с ишемическим инсультом [24]. В нашей работе показана целесообразность расчета уровня в ВГН, причем уточнены критерии риска неблагоприятного исхода, который возрастает при значении D-dimer в первые 96 ч от начала госпитализации, превышающем 5 ВГН.

Подтверждена информативность уровня D-димера в прогнозировании летальности в течение 65-дневного

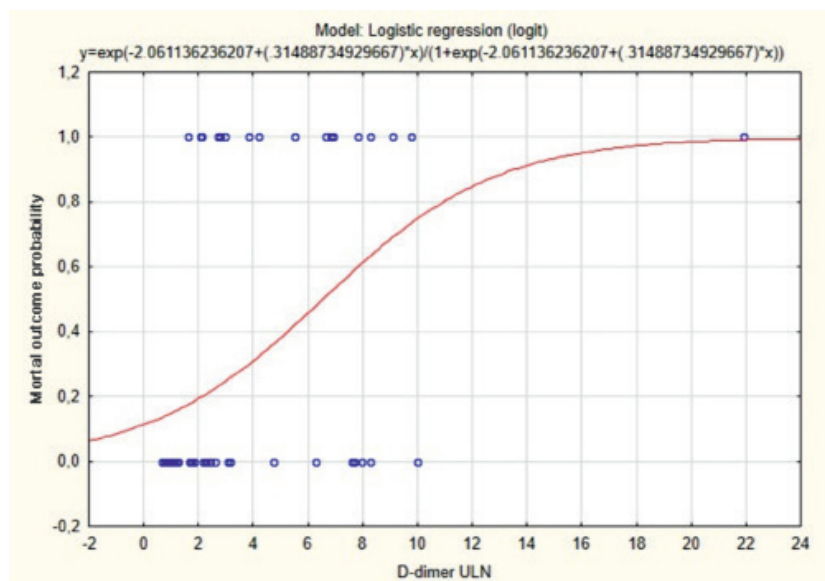
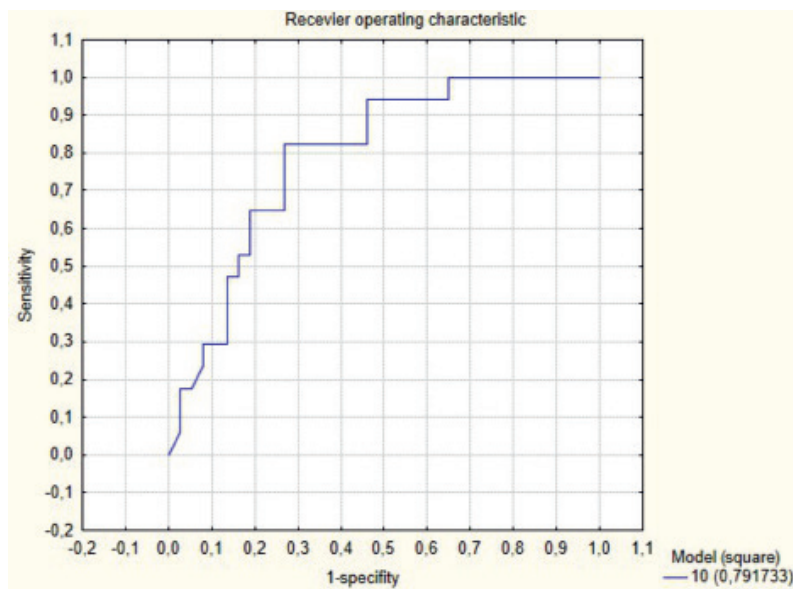


Рис.2. Логистическая регрессионная модель вероятности летального исхода в зависимости от уровня D-димера, выраженного в верхних границах нормы



**Рис. 3.** Receiver operating characteristic (ROC)-curve, показывающий адекватность модели применения уровня D-димера, выраженного в верхних границах нормы, в качестве предиктора летальности

срока наблюдения у пациентов с острым ишемическим инсультом при наличии вынужденной иммобилизации свыше 1 сут. Также показана взаимосвязь между увеличением уровня D-димера и степенью неврологического дефицита, оцененного по шкале NIHSS. Наши результаты согласуются с результатами других исследований, показывающих, что повышенные уровни D-димера связаны с большей тяжестью неврологического дефицита, крупными ишемическими поражениями, и плохим прогнозом у больных, перенесших инсульт [4,23,32].

В соответствии с российским стандартом лечения инфаркта мозга [21], все пациенты, поступающие с инсультом, проводят 24 ч в реанимации или блоке интенсивной терапии, т.е. имеют строгую иммобилизацию, а в раннем восстановительном периоде инсульта не более половины пациентов способны обходиться без посторонней помощи [20]. Таким образом, результаты нашего исследования могут быть применены к основной массе пациентов, госпитализированных с ишемическим инсультом.

Уровень D-димера, не превышающий 1 ВГН, - это редкое явление у больных с тромбозом. В основном, это может быть обусловлено малым размером тромба, запоздалым исследованием при ложноположительных результатах инструментального исследования за счет ошибки на преданалитическом этапе (хранение образцов плазмы более 6 ч), при снижении фибринолитической активности за счет

или дефицита тканевого активатора плазминогена (t-PA), или высокого уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Ложное повышение уровня этого показателя может быть вызвано нарушением техники взятия крови: чрезмерное и длительное наложение жгута выше места венопункции провоцирует активацию свертывающей системы крови и выброс в кровоток тканевого активатора плазминогена, что повышает уровень D-димера при лабораторном исследовании [10].

Вероятность смерти, оцененная с помощью логистической регрессии, при уровне D-димера, равном или превышающем 5 ВГН, составляет 40%. Нами подтверждена значимость этой величины как точки раздела (cut-off) в отношении прогноза летальности у пациентов с острым ишемическим инсультом. Также результаты работы могут свидетельствовать о целесообразности применения терапевтических дозировок антикоагулянтов при уровне D-димера  $\geq 5$  ВГН.

Тем не менее, если высокий уровень D-димера является предиктором смерти, а его снижение в процессе лечения уменьшает вероятность неблагоприятного исхода, то терапевтические дозировки прямых антикоагулянтов имеет смысл сопровождать динамическим контролем уровня D-димера в плазме крови. Тогда переход от антикоагулянтной терапии к профилактическим дозировкам целесообразен при снижении уровня D-димера менее 5 ВГН. Эту гипотезу предстоит проверить в дальнейших исследованиях.

## Литература

1. Гусева Е.И. Неврология / Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт // Национальное руководство. Краткое издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - С. 688.
2. Guseva E.I., Konovalova A.N., Guekht A.B. Neurology // The National Guideline. - Moscow: GEOTAR-Media. - 2018
3. Ключихина О.А. Анализ эпидемиологических показателей 45 инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009-2012 гг. / О.А. Ключихина, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 6-1. С.63-69.
4. Klochikhina O.A. Analysis of epidemiological indicators of 45 strokes according to the data of territorial population registers 2009-2012. / O.A. Klochikhina, L.V. Stakhovskaya // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. - 2014. T.114. No. 6-1. P.63-69.
5. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis / Gardiner C et al. // British Journal of Haematology. - 2005. 128: 842-848. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05394.x.
6. Associations of Inflammatory and Haemostatic Biomarkers with Poor Outcome in Acute Ischaemic Stroke / Welsh P. et al. // Cerebrovascular Diseases. - 2009. 27: 247-253. doi:10.1159/000196823.
7. Brown M. Turbidimetric D-Dimer Test in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Metaanalysis. Clinical Chemistry. - 2003. 49: 1846-1853. doi:10.1373/clinchem.2003.022277.
8. Cardiovascular diseases (CVDs) (2016). World Health Organization. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed 17 May 2017. 1
9. D-Dimer as an Early Marker of Severity in Patients With Acute Superior Mesenteric Venous Thrombosis / Yang S. et al. // Medicine. - 2014 93: e270. doi:10.1097/md.0000000000000270.
10. D-dimer is a marker of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer / Inanc M. et al. // Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology. - 2013. 18: 391-397.
11. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: A prospective single-centre study / Turak O. et al. // Thrombosis Research. 2014. 134: 587-592. doi:10.1016/j.thromres. - 2014.06.015.
12. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy / Palareti G. et al. // New England Journal of Medicine. - 2006. - T. 355. - №. 17. - С. 1780-1789.
13. Early decrease in coagulation activity after myocardial infarction is associated with lower risk of new ischaemic events: observations from the ESTEEM trial / Christersson C et al. // European Heart Journal. - 2007. 28: 692-698. doi:10.1093/eurheartj/ehl564.
14. Early Rivaroxaban Use After Cardioembolic Stroke May Not Result in Hemorrhagic Transformation: Table / Gioia L. et al. // Stroke. - 2016. 47: 1917-1919. doi:10.1161/strokeaha.116.013491.
15. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / Konstantinides S.V. et al. // Eur Heart J. - 2014 ;35:3033-69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
16. Fancher T. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. BMJ. - 2004. 329: 821-0. doi:10.1136/bmj.38226.719803.eb.



15. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / Torbicki A. et al. // *European Heart Journal*. - 2008. 29: 2276-2315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310.
16. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. - 1976. 54: 541-553.
17. Impact of D-dimer level on postinterventional coronary flow and in-hospital MACE in ST-segment elevation myocardial infarction / Sarli B. et al. // *Herz*. - 2015. 40: 507-513. doi:10.1007/s00059-013-4029-2.
18. Juvola Siironen J. D-Dimer as an Independent Predictor for Poor Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. - 2006. 37: 1451-1456. doi:10.1161/01.str.0000221710.55467.33.
19. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / Brodt T et al. // *Stroke*. - 1989. 20: 864-870. doi:10.1161/01.str.20.7.864.
20. Neurological Outcomes in Patients With Ischemic Stroke Receiving Enoxaparin or Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis / Kase C. et al. // *Stroke*. - 2009. 40: 3532-3540. doi:10.1161/strokeaha.109.555003.
21. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 29 December 2012 № 1740n "On approval of the standard of specialized medical care for cerebral infarction" (2016). Rosminzdrav.ru. Available: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-medsitsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>. Accessed 15 December 2016.
22. Parfenov V. Prevention of venous thromboembolic events in ischemic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics*. - 2013. 0: 49. doi:10.14412/2074-2711-2013-2341.7
23. Park Y, Koh E, Choi H. Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. - 2011. 50: 89. doi:10.3340/jkns.2011.50.2.89.
24. Plasma D-Dimer Predicts Short-Term Poor Outcome after Acute Ischemic Stroke / Yang X. et al. // *PLoS ONE*. - 2014. 9: e89756. doi:10.1371/journal.pone.0089756.
25. Predictors of resource use after acute hospitalization: The Northern Manhattan Stroke Study / Rundek T. et al. // *Neurology*. - 2000. 55: 1180-1187. doi:10.1212/wnl.55.8.1180.
26. Smulders Y, Thijs A, Twisk J. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *European Heart Journal*. - 2008. 29: 436-440. doi:10.1093/eurheartj/ehm566.
27. Thrombolytic therapy of acute vascular diseases in Irkutsk region / Gorbachev V et al. // *Klinicheskaya meditsina*. - 2015. 93: 60-63.
28. Utility of the NIH Stroke Scale as a Predictor of Hospital Disposition / Schlegel D. et al. // *Stroke*. - 2003. 34: 134-137. doi:10.1161/01.str.0000048217.44714.02.
29. Venous thromboembolism after acute stroke / Kelly J et al. // *Stroke*. - 2001;32:262-7.
30. Verhovsek M. Systematic Review: d-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*. - 2008. 149: 481. doi:10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008.
31. Vybivantseva A, Apartsin K Evaluation of efficiency and safety of thromboprophylaxis after orthopedic operations. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2012. 4: 31-34.
32. Yuan WShi Z The relationship between plasma D-dimer levels and outcome of Chinese acute ischemic stroke patients in different stroke subtypes. *Journal of Neural Transmission*. - 2013. 121: 409-413. doi:10.1007/s00702-013-1113-y.
33. Zi W. J. Shuai J. Plasma D-Dimer Levels Are Associated with Stroke Subtypes and Infarction Volume in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE*. - 2014. 9: e86465. doi:10.1371/journal.pone.0086465.

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

## АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ЭТНИЧЕСКИЕ, ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.03

УДК 616-056.9(075.83)

Изучены этнические (эвены, якуты и русские) и возрастные (пожилой и старческий возраст) особенности атеросклеротического поражения сосудов головного мозга у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

В ходе исследования выявлено, что наиболее выраженные атеросклеротические изменения экстракраниальных артерий наблюдались у русских, затем у якутов, эвены занимают последнее место по атеросклеротическим поражениям структуры сосудов головного мозга.

**Ключевые слова:** этнос, пожилой и старческий возраст, хроническая ишемия мозга, толщина интимы медиа.

The ethnic (Evens, Yakuts and Russians) and age-related (elderly and senile) features of atherosclerotic cerebrovascular damage in patients with chronic cerebral ischemia were studied. The study revealed that the most pronounced atherosclerotic changes in the extracranial arteries were observed in the Russians, followed by Yakuts, while the Evens are the last ones in atherosclerotic lesions of the cerebral vascular structure.

**Keywords:** ethnosc, elderly and senile age, chronic cerebral ischemia, media intima thickness.

**Введение.** На протяжении многих лет цереброваскулярная патология оставалась одной из самых актуальных проблем медицины, занимая одно из первых мест в структуре смертности и причин инвалидности [5]. На ишемические расстройства приходится

около 75% всех цереброваскулярных заболеваний [1]. Наблюдаемое в мире старение населения и увеличение в его структуре доли пожилых и старческих людей, связанное с увеличением продолжительности жизни, свидетельствует о дальнейшем распространении хронической цереброваскулярной недостаточности и высокой уязвимости мозга к ишемии из-за инволюционного развития [2, 3]. Толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях является одним из независимых факторов риска развития транзиторных ишемических атак и инсультов. Чем он

больше, тем выше вероятность развития острого ишемического инсульта. В то же время результаты некоторых исследований позволяют сделать вывод, что важность толщины этого комплекса как фактора риска развития сосудистых катастроф требует дополнительных доказательств [6-8]. В связи с этим изучение этнических особенностей атеросклеротических изменений у лиц пожилого и старческого возраста имеет большое значение в планировании профилактических, лечебных мероприятий цереброваскулярных заболеваний.

**КУДРИНА Полина Ивановна** – к.м.н., врач РБ№2-ЦЭМП, н.с. ЯНЦ КМП, г. Якутск, rkudrina@bk.ru; **БОГОЛЕПОВА Анна Николаевна** – д.м.н., проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.-н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, sara2208@mail.ru.

Таблица 1

**Распределение больных хронической ишемией мозга по гендерной и этнической принадлежности**

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

**Целью** исследования явилось изучение этнических и возрастных особенностей атеросклеротического поражения сосудов головного мозга у пациентов с хронической ишемией головного мозга в Республике Саха (Якутия).

**Материал и методы исследования.** Опрос был проведен среди 522 чел. от 60 до 89 лет. Все пациенты были разделены на три этнические группы. В I группу наблюдений вошли 174 пациента - представители коренных малочисленных народов Севера, проживающие в арктической зоне. Подгруппу с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) I составили 87 чел., ХИМ II - 87. Во II группу вошли 177 пациентов якутской национальности (ХИМ I - 90, ХИМ II - 87), проживающих в Вилюйском районе, III группу - 171 пациент русской национальности (ХИМ I - 86, ХИМ II - 85), проживающий в Якутске (табл. 1). Эти зоны не одинаковы по своим природным и экологическим характеристикам, и население, которое проживает в них, различается по образу жизни, пищевым привычкам, характеру основных занятий.

Клиническое исследование включало в себя тщательный и углубленный сбор анамнеза, изучение амбулаторных карт из поликлинических учреждений по месту жительства, архивных историй болезни, выписок, справок. В процессе наблюдения все пациенты были осмотрены неврологом, психиатром, терапевтом, кардиологом.

С целью определения и уточнения стадии хронической ишемии мозга были проанализированы анамнез, жалобы больных, а также проводилось клиническое определение неврологического статуса. Для систематизации полученных данных о состоянии здоровья каждого пациента была разработана анкета.

Диагноз хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) ставился в соответствии с классификацией сосудистых повреждений головного мозга Института неврологии РАМН (1985 г.), постановкой диагноза в соответствии с МКБ-10 [4]. Критерием диагностики служило подтвержденное инструментальное поражение сосудов головного мозга с соответствующей клинической картиной стадий ХИМ по классификации Е.В. Шмидта - пациенты с хронической ишемией головного мозга I стадии (ХИМ I) и пациенты с хронической ишемией головного мозга II стадии (ХИМ II).

Возраст пациентов составил от 60 до 89 лет (средний возраст обследованных составил  $72,7 \pm 7,2$  года, у мужчин -  $72,9 \pm 7,2$ , у женщин -  $72,6 \pm 7,2$  года). Как видно из табл. 2, в подгруппе ХИМ I статистически значимо чаще встречались пожилые лица (60-74 лет) якутской и русской национальности, в отличие от лиц I группы, у которых значимых различий по возрасту не отмечалось. ХИМ II значимо чаще регистрировалась у представителей якутской национальности в возрасте 60-74 лет.

Основным методом исследования церебральной гемодинамики в данной работе было ультразвуковое доплеровское исследование (УЗИ). Доплеровское исследование с цветным сканированием и спектральным доплеровским анализом брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне проводилось по стандартной методике на ультразвуковых системах ACUSON «Sequoia-512» с использованием преобразователя линейного формата с

частотой генерируемого ультразвукового сигнала 4 и 8 МГц в режиме непрерывной волны.

Для оценки структурно-функционального состояния артериального кровоснабжения головного мозга при работе дуплексного сканирования проводилась качественная информация о структурном состоянии сосудов в виде изображений утолщений интимы и комплекса средней мембраны, атеросклеротические бляшки и патологические извилины. ICIM определяли в трех точках обеих общих сонных артерий в дистальном сегменте 1,0 см с расчетом среднего значения. Значения ТКИМ менее 0,9 мм считались нормальными.

Распространенность атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонной артерии оценивали по следующему принципу: степень 0 - бляшки нет, степень I - одна или несколько бляшек с площадью поверхности менее 10 мм<sup>2</sup>,

Таблица 2

**Распределение больных хронической ишемией мозга по возрасту**

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



степень II - бляшки с площадью 10 мм<sup>2</sup> и более. Объем бляшки рассчитывали как разницу между объемом сосуда и объемом просвета.

Статистическая обработка результатов поиска проводилась с помощью программного пакета SPSS 19.0. Для описания количественных данных было рассчитано среднее значение со стандартным отклонением. Качественные характеристики представлены в виде частотных таблиц, содержащих абсолютные значения и относительное участие характеристики (в процентах). Законы распределения количественных характеристик проверяли на соответствие нормальному закону с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты тестирования показали, что распределение исследуемых показателей существенно отличается от нормального распределения. Исходя из этого, для дальнейшего статистического анализа были исполь-

зованы непараметрические тесты. Для сравнения средних значений исследуемых показателей использовался парный критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух исследуемых групп использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для изучения сопряженности качественных характеристик был рассчитан классический критерий хи-квадрат Пирсона, а в случаях, когда ожидаемая частота в более чем 20% ячеек в таблицах сопряженности была меньше 5, применялся критерий хи-квадрат Пирсона, рассчитанный с поправкой Йейтса на непрерывность. Чтобы установить величину факторного вклада в общую картину таблиц непредвиденных обстоятельств, мы руководствовались величиной нормализованного остатка в ячейках. При условии, что стандартизованный клеточный остаток был равен или больше 2,0, был сделан вывод, что вклад этой

клетки был статистически значимым с  $p < 0,05$ . Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовался для оценки взаимосвязи между количественными переменными.

**Результаты и обсуждение.** Известно, что атеросклероз - мультифокальное заболевание, поражающее 2-3 сосудистых бассейна, и в то же время наиболее опасным местом расположения атеросклеротических бляшек является их расположение в сосудах сердца и головного мозга, особенно в сонных артериях.

Нарушение стенки магистральных артерий головы проявляется утолщением интима-медиа в первую очередь сонных артерий, как следствие прогрессирования атеросклероза.

При исследовании толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в зависимости от стадии ХИМ и этнической принадлежности нами получены следующие результаты (табл.3). У зве-

Таблица 3

Толщина комплекса интима-медиа в зависимости от стадии ХИМ

Показатель	I группа (n=174)			II группа (n=177)			III группа (n=171)		
	стадия ХИМ		p	стадия ХИМ		p	стадия ХИМ		p
	I (n=87)	II (n=87)		I (n=90)	II (n=87)		I (n=86)	II (n=85)	
ТКИМ справа, мм (M ± SD)	1,12±0,15	1,07±0,23	0,240	1,19±0,18	1,16±0,18	0,292	1,24±0,19	1,25±0,24	0,492
ТКИМ справа >0,9 мм, n (%)	79 (90,8%)	66 (75,9%)	<b>0,008</b>	84 (93,3%)	80 (92%)	0,725	82 (95,3%)	81 (95,3%)	1,0
ТКИМ слева, мм (M ± SD)	1,10±0,20	1,15±0,19	0,086	1,13±0,21	1,21±0,22	<b>0,035</b>	1,21±0,23	1,27±0,23	0,122
ТКИМ слева >0,9 мм, n (%)	68 (78,2%)	80 (92%)	<b>0,011</b>	80 (88,9%)	80 (92%)	0,489	78 (90,7%)	82 (96,5%)	0,124
ТКИМ >0,9 мм с обеих сторон, n (%)	66 (75,9%)	63 (72,4%)	0,603	80 (88,9%)	77 (88,5%)	0,936	77 (89,5%)	79 (92,9%)	0,431
Наличие АСБ, n (%)	33 (37,9%)	37 (42,5%)	0,536	50 (55,6%)	46 (52,9%)	0,720	47 (54,7%)	45 (52,9%)	0,823

Таблица 4

Характеристики атеросклеротической бляшки сосудов головного мозга с ХИМ в зависимости от стадии

Показатель, n (%)	I группа (n=70)			II группа (n=96)			III группа (n=92)		
	стадия ХИМ		p	стадия ХИМ		p	стадия ХИМ		p
	I (n=33)	II (n=37)		I (n=50)	II (n=46)		I (n=47)	II (n=45)	
Плотность АСБ: гипоэхогенные гипогетерогенные эхогетерогенные эхогомогенные	3 (9,1)	6 (16,2)	0,485	18 (36)	4 (8,7)	<b>0,001</b>	5 (10,6)	6 (13,3)	0,690
	7 (21,2)	24 (64,9)	<b>&lt;0,001</b>	10 (20)	22 (47,8)	<b>0,004</b>	10 (21,3)	23 (51,1)	<b>0,003</b>
	16 (48,5)	7 (18,9)	<b>0,009</b>	11 (22)	14 (30,4)	0,347	19 (40,4)	9 (20)	<b>0,033</b>
	7 (21,2)	0	<b>0,004</b>	11 (22)	6 (13)	0,251	13 (27,7)	7 (15,6)	0,159
Размер АСБ: ≤10 мм >10 мм	25 (75,8)	19 (51,4)	<b>0,035</b>	46 (92)	12 (26,1)	<b>&lt;0,001</b>	37 (78,7)	14 (31,1)	<b>&lt;0,001</b>
	8 (24,2)	18 (48,6)		4 (8)	34 (73,9)		10 (21,3)	31 (68,9)	
Форма АСБ: Локализованная Полуконцентрическая Концентрическая	8 (24,2)	26 (70,3)	<b>&lt;0,001</b>	22 (44)	21 (45,7)	0,871	9 (19,1)	23 (51,1)	<b>0,001</b>
	1 (3)	5 (13,5)	0,203	9 (18)	9 (19,6)	0,844	6 (12,8)	6 (13,3)	0,936
	24 (72,7)	6 (16,2)	<b>&lt;0,001</b>	19 (38)	16 (34,8)	0,744	32 (68,1)	16 (35,6)	<b>0,002</b>
Поверхность АСБ: Гладкая Неровная	4 (12,1)	26 (70,3)	<b>&lt;0,001</b>	25 (50)	22 (47,8)	0,831	12 (25,5)	24 (53,3)	<b>0,006</b>
	29 (87,9)	11 (29,7)		25 (50)	24 (52,2)		35 (74,5)	21 (46,7)	

нов со II стадией ХИМ значения ТКИМ слева значимо выше по сравнению с I стадией ХИМ. У якутов статистически значимые различия получены в сравнении средних значений ТКИМ слева, которые были выше у лиц со II стадией ХИМ. У русских значимых различий по основным ультразвуковым характеристикам сосудов головного мозга между стадиями ХИМ нами не получено.

По наличию АСБ в сосудах головного мозга в трех исследуемых группах статистически значимых различий не обнаружено. Характеристики АСБ сосудов головного мозга в зависимости от стадии ХИМ продемонстрированы в табл. 4. Как у эвенов, так и у русских со II стадией ХИМ статистически значимо чаще выявляли гипогетерогенные и реже – эзогетерогенные, чаще обнаруживали АСБ локализованной формы и реже – концентрической, чаще находили крупные (>10 мм) АСБ с гладкой поверхностью. Дополнительно к описанному у эвенов встречались значимо реже эзогомогенные АСБ. У якутов со II стадией ХИМ чаще выявляли гипогетерогенные и реже – гипозохогенные АСБ, чаще обнаруживали крупные (>10 мм) АСБ.

В ходе исследования выявлено, что национальная принадлежность является одним из факторов, влияющих на размер ( $\chi^2=18,459$   $p=0,001$  и  $r=0,181$  у русских), плотность ( $\chi^2=30,379$   $p=0,000$  и  $r=0,144$  у якутов), форму ( $\chi^2=27,159$   $p=0,000$  и  $r=0,195$  у эвенов) и поверхность бляшек, обследованных ( $\chi^2=23,146$   $p=0,000$  и  $r=0,192$  у эвенов).

Существует также значительная ассоциативная связь между возрастом и всеми характеристиками бляшек:

плотностью ( $\chi^2=38,050$ ,  $p=0,000$   $r=0,228$   $p=0,041$ ), размером ( $\chi^2=38,067$   $p=0,000$   $r=0,247$   $p=0,042$ ), формой ( $\chi^2=42,380$   $p=0,000$ ,  $r=0,224$ ,  $p=0,042$ ) и поверхностью бляшек ( $\chi^2=29,571$   $p=0,000$ ,  $r=0,223$ ,  $p=0,041$ ). Результаты статистического анализа также выявили зависимость свойств бляшек от половой принадлежности. При этом статистическая связь более сильная между гендерной принадлежностью и плотностью бляшек ( $\chi^2=9,425$   $p=0,051$   $r=0,117$ ,  $p=0,04$  у мужчин), их размером ( $\chi^2=7,570$ ,  $p=0,032$ ,  $r=0,028$ ,  $p=0,044$  у мужчин) и формой ( $\chi^2=8,109$ ,  $p=0,044$ ,  $r=-0,092$ ,  $p=0,044$  у женщин).

Нарушение стенки магистральных артерий головы проявляется утолщением интима-медиа в первую очередь сонных артерий, как следствие прогрессирования атеросклероза.

При исследовании гипертрофии и начальной атеросклеротической трансформации эластических сосудов (табл. 5) среднее значение ТИМ в I группе имело статистически значимое различие и составило  $1,0 \pm 0,34$  мм у больших ХИМ I, ХИМ II –  $1,1 \pm 0,28$ , что было значимо ниже аналогичного показателя других групп. Максимальное среднее значение ТИМ было обнаружено у пациентов III группы, у которых были поражены несколько основных артерий головы (в подгруппе ХИМ I –  $1,15 \pm 0,33$  и ХИМ II –  $1,18 \pm 0,34$ ). Пациенты II группы по этому показателю занимают промежуточное место ( $1,13 \pm 0,24$  и  $1,15 \pm 0,27$  соответственно). В ходе исследования выявлено влияние этнической принадлежности на ТКИМ со средней корреляционной силой ( $\chi^2=11,374$ ,  $r=0,118$ ,  $p=0,044$ ).

Пожилые пациенты чаще имеют толщину интима-медиа 0,9 см, а лица

старческого возраста – толщину более 0,9 см. Возрастное распределение показало, что чем старше исследуемые, тем выше степень уплотнения интима-медиа.

Таким образом, возрастной фактор усиливает степень ремоделирования сосудистой стенки каротидных артерий, что согласуется с работами других авторов [3,4].

Сравнительный анализ ТИМ как функции пола показывает, что ТИМ у мужчин в среднем статистически значимо выше, чем у женщин ( $1,11 \pm 0,31$ ;  $1,18 \pm 0,31$  против  $1,08 \pm 0,31$  и  $1,14 \pm 0,30$ ,  $p=0,04$ ).

**Заключение.** Выявлена изменчивость толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в зависимости от этнической принадлежности у лиц пожилого и старческого возраста, жителей Республики Саха (Якутия). Косвенные изменения церебрального кровотока, которые повлияли на формирование и развитие цереброваскулярных нарушений, обусловлены этническими, возрастными и гендерными особенностями.

Анализ величины толщины интима-медиа показал, что у якутов и русских эта толщина значимо больше по сравнению с эвенов. Во всех подгруппах ХИМ II наиболее часто встречались гипогетерогенные и крупные атеросклеротические бляшки. При гендерном сравнении у мужчин статистически значимо больше. С возрастом также отмечается ремоделирование и утолщение этого показателя в виде увеличения и уплотнения бляшек.

## Литература

1. Верещагин Н.В. Нейронаука в рамках программы «Десятилетие мозга» / Н.В. Верещагин // Неврол. вестник. - 2001; 1-2: 5-8.
2. Vereshchagin N.V. Neuroscience in the framework of the "Decade of the Brain" program // Neurol. Bulletin. - 2001; 1-2: 5-8. [1, 6]
3. Мониторинг кровотока в средней мозговой артерии при окклюзирующих поражениях внутренних сонных артерий / Л.И. Пышкина, А.А. Кабанов, М.Р. Бекузарова [и др.] // Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии. - 2007; 3: 26-31.
4. Pyshkina L.I., Kabanov A.A., Bekuzarova M.R., etc. Monitoring of blood flow in the middle cerebral artery in occlusive lesions of the internal carotid arteries. Neurodiagnostics and high biomedical technologies. - 2007; 3: 26-31.
5. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / И.В. Дамулин, В.А. Парфенов, А.А. Скоромец, Н.Н. Яхно // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М: Медицина 2003; 1: 231-302.
6. Damulin I.V. Circulatory disorders in the brain and spinal cord / I.V. Damulin, V.A. Parfenov, A.A. Skoromets, N.N. Yakhno // Diseases of the nervous system. A guide for doctors. Edited by N. N.

Таблица 5

Толщина комплекса интима-медиа у больных хронической ишемией мозга в зависимости от возраста и этнической принадлежности (мм)

Категория	ХИМ I			ХИМ II		
	ТКИМ	$\chi^2$	p	ТКИМ	$\chi^2$	p
Этнос						
I группа	1,0±0,34	228,21	0,001	1,1±0,28	246,29	0,001
II группа	1,13±0,24	274,82	0,001	1,15±0,27	262,63	0,001
III группа	1,15±0,33	281,58	0,001	1,18±0,34	274,29	0,001
Пол						
Женщины	1,08±0,31	13,079	0,001	1,14±0,30	13,054	0,001
Мужчины	1,11±0,30	68,949	0,001	1,16±0,31	89,332	0,001
Возраст						
60-74	0,99±0,30	293,61	0,001	1,00±0,29	298,85	0,001
75->	1,21±0,28	317,93	0,001	1,28±0,30	322,4	0,001

Yakhno, D. R. Shtulman. - M: Medicine. - 2003; 1: 231-302.

4. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журн. невропатол. Психиат. 1985; 9: 1281-1288.

Shmidt E.V. Classification of vascular diseases of the brain and spinal cord / E.V. Schmidt // Journal of Neuropathol. Psychiat. - 1985; 9: 1281-1288.

5. Эпидемиология инсульта в России / Е.И.

Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская [и др.] // Consiliummedicum 2003; 5-7.

Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., etc. Epidemiology of stroke in Russia // Consiliummedicum. - 2003; 5-7, [3, 7].

6. Argentine C., Prencipe M. The Burden of stroke: a need for prevention. In: Prevention of Ischemic Stroke. Eds. C.Fieschi, M.Fischer. London: Martin Dunitz. - 2000; 1-5.

7. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et

al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke. - 1992; 23: 12: 1752-1760.

8. Touboul P.J., Elbaz A., Koller C. et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain stroke: the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. Circulation. - 2000; 102: 313.

О.И. Кит, Е.В. Вереникина, М.В. Миндарь, Е.А. Лукбанова, Е.М. Непомнящая, А.П. Меньшенина, М.Л. Адамян, М.М. Кечерюкова, А.Ю. Арджа

## СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ РАКА ЯИЧНИКОВ НА ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШАХ ЛИНИИ BALB/C NUDE

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.04

УДК 618.11-089.87: 57.084.1

Целью данной работы являлось создание *in vivo* модели рака яичников, которая позволила бы обеспечить возможность контроля динамики роста опухоли и получение адекватных данных о ее размерах. Для создания модели использовали мышей линии Balb/c Nude. Выведение яичника мыши с имплантированным в него фрагментом опухоли под кожу облегчило визуализацию и возможность контроля динамики роста ксенографта.

**Ключевые слова:** рак яичников, PDX-модель, patient derived xenograft, Balb/c Nude, ксенографт, модели *in vivo*.

The purpose of this study was to create an *in vivo* model of ovarian cancer allowing control of the dynamics of tumor growth and adequate data on its size. As a model Balb/c Nude mouse lines were used. Removal of the mouse ovary with an implanted tumor fragment under the skin made it easier to visualize and to control the dynamics of xenograft growth.

**Keywords:** ovarian cancer, PDX model, patient-derived xenograft, Balb/c Nude, xenograft, *in vivo* models.

**Введение.** Рак яичников (РЯ) является злокачественным новообразованием, занимающим пятое место среди онкологических заболеваний женского населения в возрасте от 55 до 69 лет и четвертое место среди возрастной категории от 40 до 54 лет. В соответствии с данными о мировой заболеваемости, РЯ регистрируется в 9,1 случаев заболевания на 100 тыс. женского населения. По статистике Росстата, в 2016 г. в среднем было зарегистрировано 17,8 случая на 100 тыс. женского населения. Рак яичников является одной из лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной

системы в России: в 2018 г. от данного заболевания умерло 7 616 женщин [6].

РЯ представлен несколькими гистологическими и молекулярными подтипами. Основную группу злокачественных эпителиальных опухолей яичников составляют серозные карциномы. Серозная карцинома низкой степени злокачественности состоит из кистозного, папиллярного и солидного компонентов [11,13]. Ввиду отсутствия возможности ранней диагностики и недостаточной эффективности терапии рака яичников актуально изучение природы данного заболевания и разработки способов его лечения, с применением различных биологических моделей [7,8].

На сегодняшний день одной из задач исследователей при создании животных опухолевых моделей различных нозологий является воспроизведение сложности микросреды опухоли. У различных экспериментальных моделей есть свои преимущества и недостатки, которые могут повлиять на последующие результаты трансляционных исследований новых препаратов для химио- и иммунотерапии [9].

Разработка PDX-моделей (patient derived xenograft – ксенотрансплантат, полученный от пациента) для исследова-

ний онкологических заболеваний основывается на предположении, что эти модели приближены к исходным донорским опухолям. Раковые клетки или ткани можно имплантировать гетеротопически или ортотопически, и каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки. Так, гетеротипический способ характеризуется простотой имплантации и точным мониторингом размера опухоли. Ортотопическая имплантация является более сложной с технической точки зрения и часто требует ультразвукового исследования или исследовательской лапаротомии для контроля динамики роста опухолевого узла; однако преимуществом данного способа является сохранение микросреды опухолей человека. [3]. Сходство микроокружения и туморогенеза ксенографта с тканью донора обеспечивает возможность оценки эффективности исследуемых препаратов, с помощью определения уровня торможения роста опухоли, путем изучения динамики опухолевого роста [2]. Одной из основных сложностей в создании адекватной PDX-модели РЯ является визуализация опухоли. При невозможности прижизненной визуализации опухоли некоторые исследователи по окончании

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ: **КИТ Олег Иванович** – д.м.н. генеральный директор, m.v.mindar@gmail.com, **ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна** – к.м.н. зав. отделением, **МИНДАРЬ Мария Вадимовна** – м.н.с., **ЛУКБАНОВА Екатерина Алексеевна** – н.с., **НЕПОМНЯЩАЯ Евгения Марковна** – д.м.н., врач-патологоанатом, **МЕНЬШЕНИНА Анна Петровна** – к.м.н., в.н.с., **АДАМЯН Мери Людвиговна** – к.м.н., н.с., **КЕЧЕРЮКОВА Мадина Мажитовна** – аспирант, **АРДЖА Анна Юрьевна** – к.м.н., врач-онколог.

эксперимента проводили некропсию и измеряли выделенные фрагменты ксенографтов [10,15]. Такой способ измерений не дает возможности зарегистрировать индивидуальную динамику роста ксенографтов.

Поэтому **целью** данной работы являлось создание *in vivo* модели РЯ, которая позволила бы обеспечить возможность контроля динамики роста опухоли и получение адекватных данных о ее размерах.

**Материалы и методы исследования.** Перед проведением эксперимента было получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 30.06.2020 г. № 4/82.

**Опухолевый материал.** Донором опухолевого материала была пациентка В. с диагнозом серозная карцинома яичников в стадии Gx T2-3NxM0. От больной было получено письменное согласие на передачу биологического материала. При хирургическом удалении опухоли яичников ее фрагмент помещали в питательную среду RPMI с добавлением антибиотика гентамицин (5%), после чего очищали полученный материал от элементов некротических масс и соединительной ткани и разделяли на фрагменты объемом 8 мм<sup>3</sup>. Время от момента резекции опухолевого материала до момента его трансплантации не превышало 20 мин, что является важным условием для успешного приживания трансплантата.

**Животные.** Эксперимент проводился в соответствии с руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [1]. Для создания ортотопической модели рака яичников было использовано 20 самок мышей линии Balb/c Nude. Ключевой особенностью данной линии является наличие частичного иммунодефицита у животных [5]. Возраст мышей составлял 5 нед, средняя масса 22-24 г. Животные содержались в SPF виварии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, в индивидуально вентилируемых клетках при t 21-23 °С, в условиях свободного доступа к корму и воде.

**Создание PDX-модели РЯ.** Перед имплантацией фрагмента опухоли животных вводили в наркоз. Данная процедура состоит из двух этапов – премедикация ксилазином (вводили в дозе 1,5 мл/кг массы тела мышей Balb/c Nude) и наркотизация золетилом (вводили в дозе 67,5 мг/кг массы тела мышей Balb/c Nude) [4]. После того, как мышь вошла в хирургическую стадию наркоза, ее располагали на операционном столе в положении на

животе. Далее рассекали кожу животного параллельно позвоночнику, ниже реберной дуги, для удобства манипулирования делали второй разрез кожи, длиной 10 мм, перпендикулярный первому. Приподнимали лоскут кожи и визуализировали яичник (рис. 1, А), который находился между селезенкой, поджелудочной железой (располагались выше яичника) и почкой (располагалась ближе к позвоночнику).

Далее рассекали брюшную стенку параллельно позвоночнику и выводили яичник в операционную рану, после чего надсекали скальпелем серозную оболочку по краю, противоположному сосудистой ножке, на протяжении 2 мм в зоне имплантации. Яичник фиксировали сверху к брюшине лигатурой, оставляя его, таким образом, между брюшной стенкой и кожей. Фрагмент опухоли имплантировали в разрез яичника, подшивая его при помощи лигатуры 6-0 под контролем операционного микроскопа (рис. 1, Б). Брюшную стенку и кожу ушивали скорняжным швом, лигатурой 4-0.

Подкожный рост опухоли наблюдали в течение 8 нед. после ксено-трансплантации, замеры проводили дважды в неделю, с использованием

штангенциркуля (GRIFF,Россия). Далее была проведена некропсия. Рецидивированный яичник исследовали гистологически.

**Гистологическое исследование.** Опухолевые фрагменты фиксировали в 10%-ном растворе формалина, в течение 24 ч, после чего проводили через батарею спиртов и ксилола с целью обезвоживания. Далее опухоль заключали в парафин, изготавливали микропрепараты. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали в световом микроскопе. Проведено гистологическое исследование первичной опухоли, PDX и интактного яичника мыши.

**Результаты и обсуждение.** В ходе наблюдения за мышами с имплантированным раком яичника отмечали рост опухоли у 17 из 20 прооперированных мышей, что составило 85% приживляемости ксенографта (рис. 2). Спустя 8 нед. с момента имплантации определялись опухолевые узлы, объем которых составил от 130,43 до 170,1 мм<sup>3</sup>.

При некропсии опухоль была отделена от яичника с целью создания последующих пассажей. При гистологическом исследовании было выявлено,



**Рис. 1.** Хирургические манипуляции при создании модели. А – визуализация под брюшиной яичника мыши линии Balb/c Nude; Б – имплантация опухолевого материала в яичник иммунодефицитной мыши.

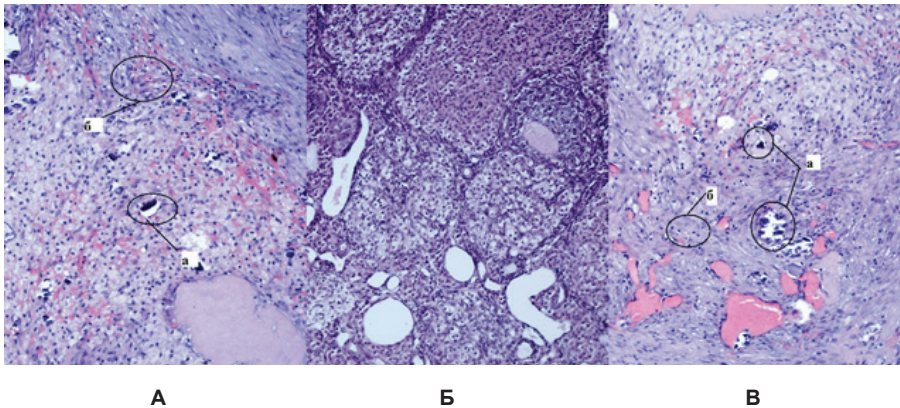


**Рис. 2.** Динамика роста ортотопического ксенографта рака яичника в течение 8 нед. наблюдения. Данные представлены в виде средних.



что донорская опухоль имела строение серозной карциномы с наличием псаммомных тел. В опухоли определялись участки солидного строения. Очаги некроза обнаружены не были (рис. 3, А).

При исследовании фрагмента ксенографта наблюдали единичные опухолевые клетки и их скопления различной величины и формы, инфильтрующие строму яичника. Малигнизированные клетки характеризовались наличием четких мелких ядрышек и умеренным ядерным полиморфизмом. В ткани отмечены очаги клеток с кариорексисом и кариолизисом, а также довольно обширные некротические участки. Данные были получены при использовании метода световой микроскопии и исходя из них было определено, что в созданной PDX-модели была воспроизведена опухоль, идентичная донорской. В экспериментально воспроизведенной опухоли гистологическая картина соответствовала серозной карциноме и в ней определялись сосочковые и солидные структуры. Кроме того, в солидном компоненте имелись мелкие псаммомные тела (рис. 3, Б, В).



**Рис. 3.** Гистологические препараты опухоли пациента, контрольной ткани яичника и ксенотрансплантата: А – серозная карцинома яичника (донор): а – псаммомные тельца, б – опухолевые клетки; Б – нормальная ткань яичника мыши (контроль); В – ткань ксенографта рака яичника после первого пассажа в животном-реципиенте при подкожном расположении яичника с опухолью: а – псаммомные тельца, б – опухолевые клетки. Окр. гематоксилин-эозин. Ув.: x200.

Одной из главных отрицательных сторон создания ортотопической модели рака яичника является сложность визуализации роста опухолевого узла [14]. В нашей работе для решения этой проблемы был использован новый подход создания модели РЯ, при котором яичник был выведен под кожу животного. Возможность доступа нашей лаборатории к резецированным донорским опухолям обеспечила своевременную доставку биологического материала. Это давало возможность приживления ксенографта в 85% слу-

чаев. Согласно данным литературы, приживление ксенографта рака яичника в организме животного-реципиента зависит от типа опухоли, сайта трансплантации и линии иммунодефицитных мышей и в среднем составляет от 2 до 4 мес., а приживаемость трансплантата в среднем составляет около 50% [3,12]. В нашем эксперименте отмечался высокий процент приживаемости ксенографта и уже по истечении 8 нед. опухолевый узел достигал средних размеров, достаточных для последующей трансплантации, что позволило создать модель рака яичников с адаптированным ростом для дальнейшего использования ее в экспериментальных исследованиях.

**Заключение.** В ходе работы была создана PDX-модель рака яичника с ортотопической трансплантацией опухолевого материала. Новизна данной работы состоит в нестандартном решении, заключающемся в выведении яичника мыши с фрагментом опухоли под кожу экспериментального животного, что обеспечило наблюдение за развитием ортотопического ксенографта без необходимости проведе-

ния лапаротомии и использования дополнительного дорогостоящего оборудования. Данное достижение способствует применению такой модели во многих исследованиях.

## Литература

1. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. / Гарбер Д. С., Барби Р., Билицки Д.Т. [и др.] – М.: «ИРБИС», 2017. -304.
2. Guidelines for keeping and laboratory animals / Garber D. S., Barbi R., Bilitski D.T. [et al.] // 8th edition Moscow: IRBIS. - 2017; 304.

2. О расширении вариантов использования мышей balb/c nude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека in vivo / Жукова, Г.В., Шихлырова, А.И., Сагакянц, А.Б. [и др.] // Южно-российский онкологич. журнал. - 2020; 1: 28-35

On expanding the options for using balb / c nude mice for experimental study of human malignant tumors in vivo / Zhukova, G.V., Shikhlyrova, A.I., Sagakyants, A.B., [et al.] // South-Russian journal of oncology. 2020; 1: 28-35. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-4.

3. Особенности роста пациентоподобных подкожных и ортотопических ксенографтов кардиоэзофагеального рака человека на иммунодефицитных мышах / Кит С.О., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. - 2020; 2.

Growth features of patient-like subcutaneous and orthotopic xenografts of human cardioesophageal cancer in immunodeficient mice / Kit S.O., Maksimov A.Yu., Goncharova A.S., [et al.] // Modern problems of science and education. 2020; 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29573> DOI: 10.17513/spno.29573.

4. Способ проведения наркоза у мышей Balb/c Nude при оперативных вмешательствах / Колесников Е.Н., Лукбанова Е.А., Ванжа Л.В., [и др.]: Патент на изобретение РФ №2712916. // Бюлл. от 03.02.2020.

Method of carrying out anesthesia in Balb/c Nude mice during surgical interventions / Kolesnikov E.N., Lukbanova E.A., Vanzha L.V., [et al.]: RF patent for invention №2712916// Bulletin from 03.02.2020.

5. Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии / Миндарь М.В., Лукбанова Е.А., Кит О.С., [и др.] // Сибирский науч. медицин. журнал. -2020; 40: 10-20.

The value of immunodeficient mice for experimental and preclinical research in oncology / Mindar' M.V., Lukbanova E.A., Kit O.S., [et al.] // Siberian Scientific Medical Journal. - 2020; 40: 10-20. DOI: 10.15372/SSMJ20200302.

6. Румянцев А. А. Современные возможности первой линии терапии рака яичников: фокус на поддерживающей терапии/ А.А. Румянцев // Медицинский совет. -2020; 20: 62-68.

Rumyantsev A. A. Modern first-line treatment options for ovarian cancer: focus on supportive care. // Medical advice.- 2020; 20: 62-68. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-62-68.

7. Некоторые усовершенствования лекарственной терапии рака яичников / Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2019;7(1):6-15.

Some improvements in drug therapy for ovarian cancer / Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., [et al.] // Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2019; 7 (1): 6-15. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11001

8. PDX-модель высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы на иммунодефицитных мышах линии Balb/c Nude / Трифанов В.С., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., [и др.] // Альманах клинич. медицины. - 2020; 48(2): 117-124.

PDX-model of highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor in immunodeficient Balb / c Nude mice / Trifanov V.S., Maksimov A.Yu., Goncharova A.S., [et al.] // Almanac of Clinical Medicine. 2020; 48(2): 117-124. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-026.

9. Mouse Models of Peritoneal Carcinomatosis to Develop Clinical Applications / Bella Á., Di Trani C.A., Sendin M.F., [et al.] // Cancers. 2021; 13: 963. DOI: 10.3390/cancers13050963.



10. Epithelial/mesenchymal heterogeneity of high-grade serous ovarian carcinoma samples correlates with miRNA let-7 levels and predicts tumor growth and metastasis / Chirshv E., Hojo N., Bertucci A., [et al.] // *Molecular oncology*. 2020; 14: 2796–2813. DOI: 10.1002/1878-0261.12762.

11. Revising the WHO classification: female genital tract tumours / Cree I.A., White V.A., In-dave B.I., [et al.] // *Histopathology*. 2020; 76:151-156. DOI: 10.1111/his.13977.

12. Patient-derived xenograft models of epithelial ovarian cancer for preclinical studies / Heo, E.J., Cho, Y.J., Cho, W.C., [et al.] // *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2017; 49: 915. DOI: 10.4143/crt.2016.322.

13. Karakashev S., Zhang R. G. Mouse models of epithelial ovarian cancer for preclinical studies. *Zoological Research*. 2021: 1-8 . DOI: 10.24272/zj.issn.2095-8137.2020.382

14. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma / Lee N.P., Chan C.M., Tung L.N., [et al.] // *Journal of biomedical science*. 2018; 25: 66.

15. Preclinical assessment of the VEGFR inhibitor axitinib as a therapeutic agent for epithelial ovarian cancer / Paik E.S., Kim T.H., Cho Y.J., [et al.] // *Scientific reports*. 2020;10:1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-61871-w.

## К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ТРАНСФЕРРИНА, ЭРИТРОЦИТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РФ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.05

УДК 613.11:[577.151.45]:612.017.1

Изучена взаимосвязь содержания трансферрина, эритроцитов с функциональной активностью лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Европейского Севера РФ. Установлено, что у 49,21% обследованных лиц содержание трансферрина увеличивается на фоне снижения уровня количества клеток с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+), что отражает известные конкурирующие взаимоотношения рецептора, уровня его шеддинга и субстрата (транспорта). Увеличение содержания трансферрина ассоциировано с повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов IgG в 44,21% случаев. При увеличении концентрации трансферрина в крови в 27,95% снижается содержание тромбоцитов и в 24,08% - концентрация гемоглобина, преимущественно у мужчин с увеличением возраста. У 8,06 % обследованных лиц повышение уровня трансферрина взаимосвязано с увеличением концентрации реагинов. В 5,12 % случаев повышение содержания трансферрина ассоциировано с активизацией клеточно-опосредованной цитотоксичности, которая поддерживается преимущественно провоспалительным цитокином IL-6. Не установлено взаимосвязи увеличения транспортного белка с концентрацией IL-10.

**Ключевые слова:** трансферрин, эритроциты, гемоглобин, лимфоциты, цитокины, иммуноглобулин E, циркулирующие иммунные комплексы.

The relationship between the content of transferrin and erythrocytes and the functional activity of leukocytes of peripheral venous blood in residents of the European North of the Russian Federation have been studied. It was found that in 49.21% of the examined individuals the content of transferrin increases against the background of a decrease in the level of the number of cells with a membrane receptor for transferrin (CD71+), which reflects the known competing relationships of the receptor, the level of its shedding and substrate (transport). An increase in transferrin content is associated with an increase in the concentration of circulating IgG immune complexes in 44.21% of cases. With an increase in the concentration of transferrin in the blood in 27.95%, the content of platelets decreases and in 24.08% - the concentration of hemoglobin, mainly in men with increasing age. In 8.06% of the examined individuals, an increase in the level of transferrin is interrelated with an increase in the concentration of reagins. In 5.12% of cases, an increase in the transferrin content is associated with the activation of cell-mediated cytotoxicity, which is mainly supported by the pro-inflammatory cytokine IL-6. The relationship between the increase in transport protein and IL-10 concentration has not been established.

**Keywords:** transferrin, erythrocytes, hemoglobin, lymphocytes, cytokines, immunoglobulin E, circulating immune complexes.

**Введение.** Функции железотранспортного белка не ограничиваются участием в гомеостазе железа [5]. В физиологических условиях референсный диапазон содержания трансферрина в сыворотке крови составляет 170–340 мг/дл, в кровотоке находится в состоянии апо-, моно-, или бижеле-

зистого трансферрина [15], период полураспада составляет 8-12 дней [4]. В норме трансферрин насыщен железом на 20–30% [14, 16], следовательно, железосвязывающая способность используется всего на 1/3. Железотранспортный белок при частичной насыщенности, являясь компонентом антиоксидантной системы, связывает железо плазмы крови и предохраняет клетки от нарушения структур клеточных мембран, снижения энергообеспечения клеток при усилении процессов перекисного окисления липидов [7]. Помимо этого, железо связывается в комплексы с альбуминами, низкомолекулярными органическими соединениями, образуя пул нетрансферрин-связанного железа [18, 19]. Содержание

железосвязывающего белка взаимосвязано с содержанием клеток с мембранным рецептором к трансферрину [3, 11]. Кроме этого, при связывании с рецепторами на поверхности клеток трансферрин участвует в транспорте металлов: Zn, Co, Ga, Al. Стоит принимать во внимание, что содержание транспортных белков у жителей Севера колеблется в широких пределах в связи с выраженной фотопериодичностью и напряженностью геомагнитного поля [2, 8].

**Цель** исследования – установить взаимосвязь содержания трансферрина, эритроцитов с функциональной активностью лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Европейского Севера РФ.

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА им. акад. Н.П. Лаврова УрО РАН, г. Архангельск: **ПАШИНСКАЯ Ксения Олеговна** – аспирант 2 года обучения, м.н.с., nefksu@mail.ru, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., annapoletaeva2008@yandex.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, dobrodeevalk@mail.ru.

**Материал и методы.** Проанализированы иммунологические результаты преаналитического и аналитического этапов обследования 765 людей, включая 553 женщин в возрасте 18-89 лет и 212 мужчин в возрасте 18-84 лет, проживающих в г. Архангельске, обратившихся в Центр профессиональной диагностики «Биолам». Критериями включения являются проживание обследованных лиц в г. Архангельске и добровольное согласие на обследование.

Все этапы клинического лабораторного обследования были выполнены медицинскими работниками лаборатории центра «Биолам»: инструктаж по правилам подготовки к лабораторному исследованию, взятие биоматериала и его предварительная обработка, применение аналитической технологии с использованием соответствующих реагентов и оборудования, получение результатов обследования. Клинико-диагностическая интерпретация результатов обследования, выявление факторов риска и причин заболевания, формирование протоколов рекомендаций осуществлялись д.м.н., профессором, иммунологом Л.К. Добродеевой. Результаты обследования, протоколы рекомендаций хранятся у лечащего врача с соблюдением требований законодательства Российской Федерации по защите конфиденциальной информации и персональных данных. Перед проведением лабораторного обследования все добровольцы были информированы о возможности использования результатов обследования в исследовательских целях сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ-КИА УрО РАН с сохранением конфиденциальности результатов.

Была сформирована база данных, включающая данные добровольца: дата рождения, дата обследования, возраст, пол и показатели иммунного фона. Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограмма с 5-компонентной дифференциацией лейкоцитов), фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза. Методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция) из-

учены фенотипы лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD71+, CD95+). Содержание трансферрина, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) и цитокинов (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-6, IL-10) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Реакции оценивали с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия) и автоматического иммуноферментного анализатора «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов определяли стандартным методом преципитации с использованием 3,5%; 4%; 7,5% ПЭГ-6000.

Первоначальный анализ результатов обследования проводился на основе формирования групп сравнения в зависимости от пола и возраста (18-50 лет и 50-89 лет относительно медианного значения возраста). Уровень трансферрина является стабильной величиной с менее выраженными различиями по полу и возрасту [12], поэтому дальнейший анализ результатов обследования проводился случайным образом на основе статистического анализа концентрации трансферрина в выборке, с последующим формированием групп сравнения на основе распределения количественных значений относительно референсного диапазона (170-340 мг/дл): 1-я группа

– содержание трансферрина ниже референсного предела содержания <170 мг/дл (n=68), 2-я группа – уровень содержания трансферрина в пределах 170-340 мг/дл (n=441), 3-я группа – содержание трансферрина выше референсного предела содержания >340 мг/дл, (n=256). Средний возраст в каждой группе составил соответственно: 44,73 $\pm$ 1,81; 48,02 $\pm$ 0,71 и 48,99 $\pm$ 0,92 лет. Группы сравнения неравномерные, что является следствием разных механизмов регуляции пониженного и повышенного уровня содержания трансферрина.

Проверка на нормальность распределения количественных показателей осуществлялась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова как при полном объеме выборки, так и при разделении наблюдений на группы сравнения, поскольку результаты проверки характера распределения с помощью статистических критериев чувствительны к объему выборки. В сформированных группах сравнения распределение значений большинства показателей подчинялось закону нормального распределения. Значения количественных показателей представлены в виде M $\pm$ sd, оценку различий в группах сравнения (1-2; 2-3; 1-3) проводили с помощью критерия t-Стьюдента и U-критерия Манна Уит-

#### Взаимосвязь содержания трансферрина и параметров гемограммы в зависимости от возраста у мужчин и женщин

Показатель	Референсные пределы содержания	Возраст		p – достоверность различия
		18-50 лет n=106	50-84 лет n=106	
Мужчины				
Трансферрин, мг/дл	170-340	284,06 $\pm$ 9,78	299,75 $\pm$ 10,01	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,0-5,1	4,98 $\pm$ 0,05	4,59 $\pm$ 0,06	
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	180-320	198,02 $\pm$ 5,01	197,0 $\pm$ 8,24	
Гемоглобин, г/л	130-160	149,13 $\pm$ 1,75	135,0 $\pm$ 1,98**	0,01
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,0-8,8	6,30 $\pm$ 0,16	6,32 $\pm$ 0,16	
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,09-0,6	0,46 $\pm$ 0,02	0,50 $\pm$ 0,02	
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,5-4,0	1,97 $\pm$ 0,05	1,98 $\pm$ 0,06	
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	2,0-5,2	3,68 $\pm$ 0,14	3,64 $\pm$ 0,11	
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,02-0,3	0,19 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,01	
Женщины				
Трансферрин, мг/дл	170-340	296,15 $\pm$ 5,84	298,01 $\pm$ 6,31	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,0-5,1	4,35 $\pm$ 0,02	4,39 $\pm$ 0,03	
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	180-320	228,13 $\pm$ 3,53	218,64 $\pm$ 4,39	
Гемоглобин, г/л	130-160	124,21 $\pm$ 0,97	127,48 $\pm$ 0,91	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,0-8,8	6,42 $\pm$ 0,22	6,21 $\pm$ 0,12	
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,09-0,6	0,46 $\pm$ 0,01	0,47 $\pm$ 0,01	
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,5-4,0	1,98 $\pm$ 0,03	2,04 $\pm$ 0,04	
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	2,0-5,2	3,61 $\pm$ 0,07	3,53 $\pm$ 0,09	
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,02-0,3	0,17 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,01	

ни в случаях асимметричного распределения значений показателей. Для изучения взаимосвязи между показателями определяли коэффициент корреляции г-Пирсона и Спирмена в зависимости от характера распределения значений показателей. Статистический анализ данных был проведен с применением пакета прикладных программ Statistics 21.0.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что у 27,95% обследованных лиц увеличение концентрации трансферрина в крови (с  $153,56 \pm 1,85$  до  $422,04 \pm 2,94$  мг/дл) ассоциировано со снижением содержания тромбоцитов (с  $232,54 \pm 8,09$  до  $209,68 \pm 3,98 \times 10^9$  кл/л;  $p = 0,008$ ). В литературе появляются данные о железозависимой функции трансферрина в поддержании коагуляционного баланса. Дисбаланс коагуляции связан с повышенным уровнем трансферрина, который взаимодействует с тромбином и фактором XIIa (FXIIa), усиливая их ферментативную активность, и с ингибиторами свертывания, блокируя инактивирующей эффект, тем самым индуцирует гиперкоагуляцию [13, 23]. При повышении содержания трансферрина в 24,08% случаев снижается концентрация гемоглобина (с  $134,76 \pm 3,01$  до  $129,34 \pm 1,18$  г/л;  $p = 0,048$ ) в референсных пределах содержания без изменения со стороны содержания эритроцитов ( $4,53 \pm 0,06$  и  $4,61 \pm 0,13 \times 10^{12}$  кл/л) и лейкоцитов ( $6,40 \pm 0,17$  и  $6,20 \pm 0,11 \times 10^9$  кл/л). При этом наиболее выраженное снижение содержания гемоглобина (с  $149,13 \pm 1,75$  до  $135,0 \pm 1,98$ ,  $p = 0,01$ ) происходит у мужчин с увеличением возраста, без изменения у женщин (таблица). Снижение уровня содержания гемоглобина взаимосвязано с уменьшением концентрации в крови эритроцитов ( $r = 0,661$ ,  $p < 0,001$ ).

Между эритро- и лейкопозом существует конкурентная связь в красном костном мозге [9], что стало основополагающим в установлении взаимосвязи содержания трансферрина с лейкоцитарным рядом. Несмотря на то, что в зависимости от уровня содержания трансферрина не установлено изменение общего содержания лейкоцитов в крови, в структуре гемограммы выявлено снижение уровня лимфоцитов. Так, при увеличении концентрации в крови железотранспортного белка снижается содержание лимфоцитов (с  $2,15 \pm 0,06$  до  $1,87 \pm 0,03 \times 10^9$  кл/л,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,137$ ,  $p < 0,001$ ) преимущественно за счет зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) (с  $1,03 \pm 0,02$  до  $0,92 \pm 0,01$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,160$ ,  $p < 0,001$ ), активиро-

ванных Т-лимфоцитов к рецептору трансферрина (CD71+) (с  $0,62 \pm 0,01$  до  $0,37 \pm 0,01$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,644$ ,  $p < 0,001$ ) и клеток к программируемой клеточной гибели (CD95+) (с  $0,50 \pm 0,01$  до  $0,41 \pm 0,01$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,202$ ,  $p < 0,001$ ). Обращает внимание, что у 49,21% обследованных лиц увеличение концентрации железосодержащего белка на фоне снижения содержания клеток с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+) отражает известную закономерность изменения активности мембранных рецепторов и субстрата к нему путем изменения экспрессии или шеддинга в межклеточную среду [17]. Шеддинг CD71 обеспечивает устранение избыточного накопления  $Fe^{3+}$  и активных форм кислорода (АФК) во время созревания ретикулоцитов [24]. В условиях гипоксии увеличивается регенерация супероксид-радикала в клетках с последующей реоксигенацией [10].

Экспрессия рецепторов CD71+ зависит от уровня внутриклеточного железа [12] и обеспечивает дальнейшую дифференцировку и созревание Т-лимфоцитов, поскольку CD71+ обеспечивает активированную клетку железом. При повышенной потребности внутриклеточного железа или дефиците железа увеличивается экспрессия рецептора к железосодержащему белку. При различных лимфопролиферативных процессах лимфоциты начинают автономный синтез CD71+ или утилизируют железо трансферринезависимым путем [22].

На экспрессию рецепторов к железотранспортному белку отрицательно влияют провоспалительные цитокины. При увеличении содержания трансферрина в крови повышается концентрация провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$  (с  $11,23 \pm 0,67$  до  $17,93 \pm 1,36$  пг/мл,  $p = 0,002$ ), IL-6 (с  $9,11 \pm 0,76$  до  $15,28 \pm 0,89$  пг/мл,  $p = 0,001$ ), INF- $\gamma$  (с  $11,22 \pm 0,82$  до  $13,62 \pm 0,53$  пг/мл,  $p = 0,026$ ). Наиболее сильная корреляционная связь наблюдается между содержанием трансферрина и IL-6 (г-Спирмена =  $0,222$ ,  $p < 0,001$ ) и между содержанием IL-6 и клеток с мембранным рецептором к железотранспортному белку (г-Спирмена =  $-0,197$ ,  $p < 0,001$ ). Не установлено взаимосвязи железосодержащего белка с противовоспалительным цитокином IL-10, концентрация которого не меняется ( $7,05 \pm 0,29$  и  $6,45 \pm 0,26$  пг/мл) при увеличении содержания трансферрина.

Увеличение содержания железосодержащего белка ассоциировано с повышением концентрации циркулирую-

щих иммунных комплексов IgG (ЦИК) в 44,21% случаев. Известно, что образование ЦИК направлено на удаление из организма генетически чужеродных агентов [1]. Механизмом увеличения ЦИК является активизация кининовой системы, а также экзоцитоз биологически активных веществ гранулоцитов и макрофагов. Повышение образования различных протеолитических ферментов и активных форм кислорода, кислых гидролаз, катепсинов и коллагеназ способствует усилению процессов повреждения, разрушения клеток с последующим увеличением компонентов, субстанций во внутрисосудистой среде, требующих связывания и транспорта [6].

У 8,06% обследованных лиц повышение концентрации трансферрина ассоциировано с увеличением содержания IgE (с  $45,58 \pm 4,92$  до  $57,54 \pm 5,07$  МЕ/мл,  $p = 0,011$ ) без изменения со стороны содержания IgA ( $2,10 \pm 0,31$  и  $2,34 \pm 0,56$  г/л), IgM ( $2,70 \pm 0,84$  и  $1,85 \pm 0,07$  г/л) и IgG ( $17,93 \pm 0,56$  и  $18,00 \pm 0,24$  г/л). Данная закономерность объясняется тем, что IgE являются наиболее чувствительными и реагируют с очень малыми концентрациями антигена, распознавая конформационные эпитопы, в отличие от иммуноглобулинов других классов, способных распознавать только линейные эпитопы белков [20].

У 5,12% обследованных лиц повышение концентрации трансферрина (с  $153,56 \pm 1,85$  до  $422,04 \pm 2,94$  мг/дл) ассоциировано с увеличением активизации клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8+), которая поддерживается преимущественно провоспалительным цитокином IL-6 (г-Спирмена =  $0,145$ ,  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Установлено, что у 49,21% обследованных лиц содержание трансферрина увеличивается на фоне снижения уровня количества клеток с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+), что отражает известные конкурирующие взаимоотношения рецептора, уровня его шеддинга и субстрата (транспорта). Известно, что рецепторы к трансферрину могут реагировать с Fc Ig и даже с IgA [21]. Так, увеличение содержания трансферрина ассоциировано с повышением концентрации ЦИК, содержащих IgG, в 44,21% случаев. У 27,95% обследованных лиц увеличение концентрации железосодержащего белка в крови ассоциировано со снижением содержания тромбоцитов ( $r = -0,073$ ;  $p = 0,05$ ), что, возможно, свидетельствует об участии трансферрина в под-



держании коагуляционного баланса. У 24,08% людей при повышении уровня трансферрина снижается концентрация гемоглобина ( $r = -0,275$ ;  $p = 0,043$ ), что подтверждает повышенную потребность эритропоэза в железе. На более выраженное снижение содержания гемоглобина выявлено у мужчин с увеличением возраста. Остальные приведённые взаимосвязи имеют малую значимость и могут быть случайными. Так, у 8,06% обследованных лиц повышение уровня трансферрина взаимосвязано с увеличением концентрации реактинов ( $r = 0,084$ ;  $p = 0,011$ ). В 5,12% случаев повышение содержания транспортного белка трансферрина ассоциировано с активизацией клеточно-опосредованной цитотоксичности, которая поддерживается преимущественно провоспалительным цитокином IL-6 ( $r = 0,195$ ;  $p < 0,001$ ). Не установлено взаимосвязи увеличения транспортного белка с концентрацией IL-10. Повышение цитотоксичности способствует усилению процессов повреждения, разрушения клеток с последующим увеличением компонентов, субстанций во внутрисосудистой среде, требующих связывания и транспорта. Увеличение концентрации не только ЦИК, но и трансферрина направлено на реализацию данной задачи.

*Работа выполнена в соответствии с планом НИР по теме «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ ААААА17-117033010123-0).*

## Литература

1. Бельченко Д.И. Функциональная система не лимфоидных клеток в эритроцитарном клиренсе циркулирующих иммунных комплексов / Д.И. Бельченко // Иммунология. – 2013. – Т. 34, №2. – 88–90.  
Belchenko D.I. The functional system of non-lymphoid cells in the erythrocyte clearance of circulating immune complexes / D.I. Belchenko // Immunology. – 2013. – T. 34. No. 2. – P.88-90.
2. Деряпа Н.Р. Адаптация человека в полярных районах Земли / Н.Р. Деряпа, И.Ф. Рябинин. – Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1977. – 296 с.  
Deryapa N.R. Human adaptation in the polar regions of the Earth / N.R. Deryapa, I.F. Ryabinin.

– Л.: Медицина. Ленинград. department, – 1977. – 296 p.

3. Добродеева Л.К. Взаимосвязи в системе иммунитета / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – 200 с.

Dobrodeeva L.K. Interrelationships in the immune system / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, O.E. Karyakina. – Yekaterinburg: RIO UrO RAS, 2014. – 200 p.

4. Ермоленко В.М. Физиология метаболизма железа / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Анемия. – 2004. – № 1. – С. 3–10.

Ermolenko V.M. Physiology of iron metabolism / V.M. Ermolenko, N.N. Filatova // Anemia. – 2004. – No. 1. – P. 3–10.

5. Леонов В.В. Железо и микроорганизмы / В.В. Леонов, А.Ю. Миронов. – Ханты-Мансийск:ООО «Печатный мир г. Ханты-Мансийск», 2016. – 178 с.

Leonov V.V. Iron and microorganisms / V.V. Leonov, A.Yu. Mironov. Khanty-Mansiysk: LLC "Printing world of Khanty-Mansiysk", 2016. – 178 p.

6. Логинов С.И. Иммунные комплексы животных и человека: норма и патология / С.И. Логинов, П.Н. Смирнов, А.Н. Трунов. – Новосибирск: ИЭВС и ДВ, 1999. – 143 с.

Loginov S.I. Immune complexes of animals and humans: norm and pathology / S.I. Loginov, P.N. Smirnov, A.N. Trunov. – Novosibirsk: IEVS and DV, 1999. – 143 p.

7. Метаболический иммунитет / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Земскова [и др.] // Вестник ВГУ; Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 2. – С. 41–49.

Metabolic immunity / A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, V.A. Zemskova [et al.] // Vestnik VSU; Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2016. – No. 2. – P. 41–49.

8. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт / В.П. Казначеев, В.Ю. Куликов, Л.Е. Панин [и др.]. – Л.: Медицина, 1980. – 200 с.

Mechanisms of human adaptation in conditions of high latitudes / V.P. Kaznacheev, V.Yu. Kulikov, L.E. Panin [and others]. – L.: Medicine, 1980. – 200 p.

9. Нормальное кроветворение и его регуляция / О.К. Гаврилов, И.Л. Чертков, Г.И. Козинец [и др.]: под ред. акад. Н.А. Федорова. – М.: Издво «Медицина», 1976. – 543 с.

Normal hematopoiesis and its regulation / O.K. Gavrilov, I.L. Chertkov, G.I. Kozinets [and others]: ed. acad. N.A. Fedorov. – M.: Publishing house "Medicine", 1976. – 543 p.

10. Поживалова Е.В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки / Е.В. Поживалова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, № 2. – С. 13–21.

Pozhivalova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2015; 14(2): 13-21.

11. Участие рецепторов к трансферрину в метаболических процессах / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, И.С. Зубаткина [и др.] // Российский аллергологиче-

ский журнал. – 2013. – № 2 (2). – С. 84– 85;

Participation of transferrin receptors in metabolic processes / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodov, I.S. Zubatkina [et al.] // Russian Allergy Journal. – 2013. – No. 2 (2). – P. 84–85

12. Ярец Ю.И. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. – Ч. II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков / Ю.И. Ярец. – Гомель, 2015 – 47 с.

Yarets Yu.I. Specific proteins: a practical guide for doctors: in 2 parts. – Part II. Clinical and diagnostic value of the determination of specific proteins / Yu.I. Yarets. – Gomel, 2015 – 47 p.

13. Alvin H. Schmaier Transferrin: a blood clotting modifier / Schmaier H Alvin // Cell Research. – 2020. – Vol. 30(2) – P. 101–102.

14. Andrews N.C. Iron homeostasis / N.C. Andrews, P.J. Schmidt // Annual Review of Physiology. – 2007. – N. 69. – P. 69–85.

15. Crichton R. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration / R. Crichton, B. Danielson, P. Geisser. – London– Boston: UNI-MED Verlag AG, 2008. – 128 p.

16. De Domenico I. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron linked disorders / I. De Domenico, D. McVey Ward, J. Kaplan // Nature Reviews Molecular Cell Biology – 2008. – N. 9. – P. 72–81.

17. Demaria S. Soluble beta 2-macroglobulin-free class I heavy chains are reased from that surface of activated and leukemia cells by a metalloprotease / S. Demaria, R. Schwab, S.R. Gottensman, Y. Buskin // Journal of Biological Chemistry. – 1994. – Vol. 269. – P. 6689–6694.

18. Edison E.S. Iron homeostasis: new players, newer insights / E.S. Edison, A. Bajel, M. Chandy // European Journal of Hematology. – 2008. – N. 81. – P. 411–424.

19. Lawen A. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, trans" port and molecular mechanisms of action / A. Lawen, D.J.R. Lane // Antioxidants and Redox Signaling. – 2013. – N. 18. – P. 2473–2507.

20. Masaki H. The High affinity receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation / H. Masaki, C. Ebner, B. Reininger // The journal of immunology. – 1995. – Vol. 154. – P. 6285–6290.

21. Moura I.C. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy / I.C. Moura, M.N. Centelles, M. Arcos Fajardo, D.M. Malheiros, Collawn, M.D. Cooper, R.C. Monteiro // The Journal of Experimental Medicine. – 2001. – Vol. 194. – P. 417–425.

22. Shau H. The role transferrin in natural killer cell and IL-2 induced cytotoxic cell function / H. Shau, D. Shen, S.H. Golub // The journal of immunology. – 1986. – Vol. 97. – P. 121–139.

23. Tang X. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors / X. Tang, Z. Zhang, M. Fang et al. // Cell Research. – 2020. – Vol. 30. – P. 119–132.

24. Zhang Qi Uncoupling of CD71 shedding with mitochondrial clearance in reticulocytes in a subset of myelodysplastic syndromes / Qi Zhang, D.P. Steensma, J. Yang, T. Dong, M. X. Wu // Leukemia. – 2019. – Vol. 33(1). – P. 217–219.



## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, М.Е. Андреев

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНЫМ ТРЕМОРОМ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.06

УДК 616-009.12

Клиническая картина эссенциального тремора помимо моторных симптомов включает широкий спектр немоторных проявлений. В статье представлены результаты исследования когнитивного статуса у пациентов с эссенциальным тремором с использованием шкалы 3-КТ. Нами установлено, что пациенты с эссенциальным тремором характеризуются более низкими показателями семантической и фонетической речевой активности, спонтанного и отсроченного узнавания без различий по отдельными подгруппам (семейная и спорадическая формы, варианты классический ЭТ и ЭТ-плюс). Таким образом, у пациентов с эссенциальным тремором диагностируются когнитивные нарушения дизрегуляторного профиля.

**Ключевые слова:** эссенциальный тремор, дрожательный гиперкинез, немоторные симптомы, когнитивные нарушения.

Resume. The clinical of essential tremor, in addition to motor symptoms, includes a wide range of non-motor manifestations, which includes cognitive disorders, psychiatric and other disorders. This article presents the results of a study of the cognitive status in patients with essential tremor using the 3 CT scale. As a result of the study, it was shown that patients with essential tremor are characterized by lower indicators of semantic and phonetic speech activity, spontaneous and delayed recognition without differences between subgroups (family and sporadic forms, variants of classical ET and ET-plus). Thus, in patients with essential tremors cognitive disorders of the dysregulatory profile are diagnosed.

**Keywords:** essential tremor, trembling hyperkinesia, non-motor symptoms, cognitive impairment.

**Введение.** Эссенциальный тремор (ЭТ) – это хроническое, медленно прогрессирующее заболевание экстрапирамидной системы, основным проявлением которого является дрожательный гиперкинез [2]. Первоначальное мнение, что ЭТ представляет собой относительно простое и моносимптомное заболевание, оказалось ошибочным: в настоящее время все чаще ЭТ рассматривается в аспекте нейродегенеративного заболевания с гетерогенной клинической картиной и широким спектром немоторных симптомов (НМС) [10]. Среди них активно обсуждаются когнитивные, психиатрические, сенсорные и другие нарушения [7-9]. НМС эссенциального тремора наряду с облигатными симптомами составляют общий, достаточно сложный фенотип болезни [14]. Многочисленные исследования, проведенные в Северной Америке, Европе и Азии, демонстрируют когнитивный дефицит у пациентов с ЭТ от легкого и умеренного когнитивного расстройства до деменции [8]. При этом когнитивные нарушения могут наблюдаться не только у пожилых, но и у пациентов молодого возраста. В некоторых случаях было показано, что

изменения когнитивного статуса могут предшествовать моторным проявлениям болезни [12]. Исследования демонстрируют, что легкий когнитивный дефицит затрагивает в первую очередь исполнительные функции, такие как беглость речи, способность к решению проблем и торможению реакций [4, 6]. В развитии когнитивных нарушений также рассматривается роль нейродегенеративного процесса в мозжечке, в частности дисфункция его связи с префронтальной корой [11]. Кроме того, у пациентов с быстрым прогрессированием когнитивных нарушений предполагается распространение нейродегенеративного процесса за пределы мозжечка [15].

**Целью** данного исследования являлась оценка частоты и характеристик когнитивных нарушений у пациентов с эссенциальным тремором.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом эссенциальный тремор согласно диагностическим критериям Международного общества по изучению болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS, 2017), наблюдающиеся в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова. Согласно критериям исключения в исследование не включались пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями и сопутствующей сосудистой патологией головного мозга. Классический ЭТ выставлялся при выявлении двустороннего кинетико-постурального тремора рук в сочетании с тремором другой ло-

кализации. В случае сочетания классического ЭТ с легкими мозжечковыми знаками, другими экстрапирамидными проявлениями диагностировался ЭТ-плюс.

Для оценки когнитивного профиля пациентов с ЭТ и лиц контрольной группы применялся тест «3 когнитивных теста» (3-КТ) [1]. Проводилась оценка следующих когнитивных сфер:

1. Тест рисования часов [3]. Исследуемому давалось задание нарисовать циферблат, расставить цифры и показать стрелками заданное время. Результат оценивался по 3-балльной шкале, за каждую ошибку вычитался 1 балл.

2. Оценка памяти проводилась с использованием теста на зрительную память из шкалы SKT [5]. Пациенту давалась инструкция запомнить 12 знакомых рисунков. Оценивалось немедленное и отсроченное воспроизведение, а также узнавание ранее увиденных рисунков из 48 изображений. Каждый правильный ответ оценивался в 1 балл. Показателем снижения кратковременной памяти считалось воспроизведение менее 5 рисунков.

3. Исследование семантической и фонетической речевой активности [13]. За 1 мин исследуемых просили называть животных (семантическая речь) и слова на букву «Л» (фонетическая речь). Каждый правильный ответ оценивался на 1 балл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 22. Описательная статистика для количественных данных приведе-

**ГОВОРОВА Татьяна Гаврильевна** – к.м.н., зав. лаб. Клиники СВФУ М.К. Аммосова, govogovatatyana@mail.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, зам. директора ЯНЦ КМП; **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Мединститута СВФУ; с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП; **АНДРЕЕВ Мичил Егорович** – н.с., врач-невролог Клиники СВФУ.



на в виде медианы и 25-го и 75-го квантилей (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух независимых групп анализ проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных данных применяли  $\chi^2$ . Критический уровень статистической значимости для двух групп определен при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В основную группу были включены 53 пациента с ЭТ в возрасте от 21 до 89 лет, медиана возраста – 67 [55,5; 72,5] лет. Распределение по гендерным признакам было следующим: 19 (35,8 %) мужчин и 34 (64,2 %) женщины. Классический ЭТ был выявлен у 8 (15,1%) чел., а вариант ЭТ-плюс – у 45 (84,9 %). Пациенты с ЭТ были распределены на 2 подгруппы: первую подгруппу составили 22 (41,5 %) пациента якутской, вторую подгруппу – 31 (58,5 %) пациент русской этнической принадлежности. Контрольную группу составили 34 лица без ЭТ, а

также отягощенной наследственностью по экстрапирамидным заболеваниям. Возраст в контрольной группе варьировал от 30 до 86 лет, медиана возраст

та – 65,0 [59,0; 69,0] лет. Основная и контрольная группы статистически не отличались по возрасту и гендерному распределению.

Таблица 1

Структура когнитивных нарушений по шкале 3 - КТ

Параметр	Основная группа, n = 53	Контрольная группа, n = 34	p-уровень
Тест рисования часов	3,0	3,0	-
Копирование куба	49 (92,5%)	34 (100%)	0,15
Семантическая речевая активность	16,0 [13,5; 19,5]	19,5 [16,0; 25,0]	<b>0,001</b>
Фонетическая речевая активность	9,0 [6,5; 10,5]	9,5 [7,7; 14,0]	<b>0,03</b>
Немедленное воспроизведение	6,0 [6,0; 8,5]	9,0 [6,7; 10,0]	<b>0,002</b>
Отсроченное воспроизведение	5,0 [5,0; 8,0]	7,0 [6,0; 9,0]	<b>0,01</b>
Истинные узнавания	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,7; 12,0]	0,4
Ложные узнавания	0	0	-

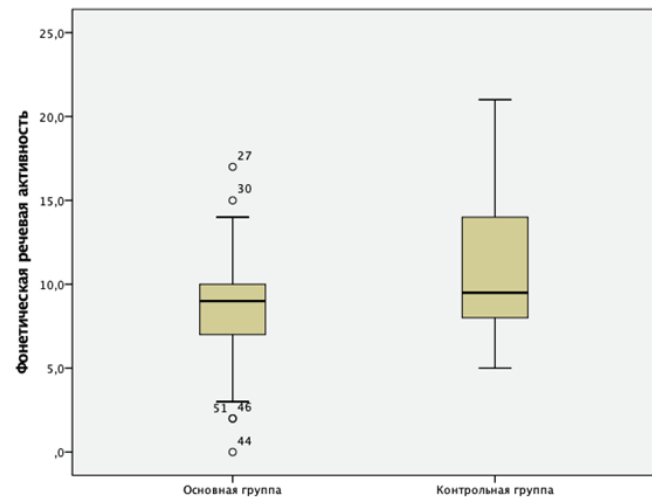
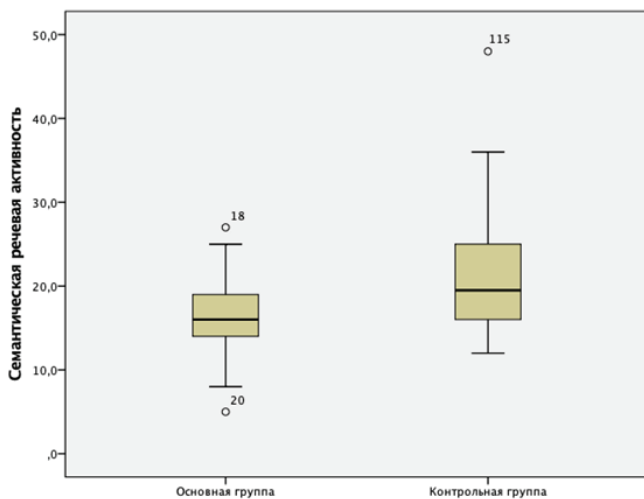


Рис. 1. Оценка речевой активности у пациентов с ЭТ и контрольной группой

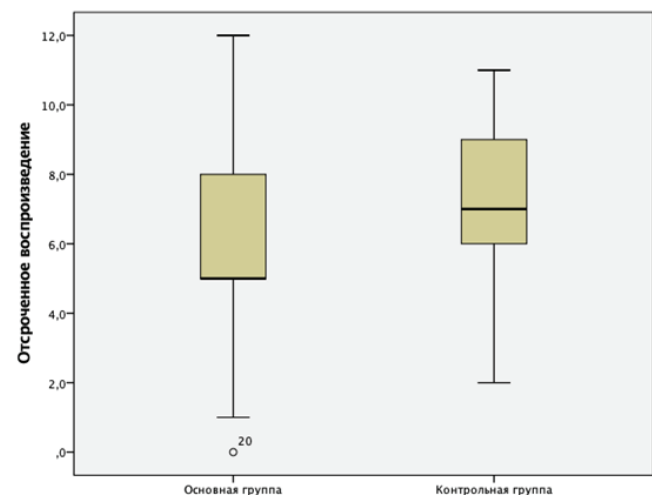
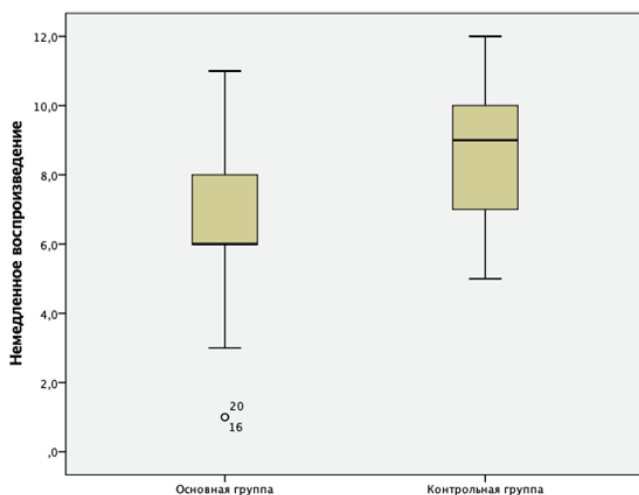


Рис. 2. Сравнительная оценка зрительной памяти в группе пациентов с ЭТ и лицами контрольной группы

Таблица 2

**Структура когнитивных нарушений по субшкалам 3-КТ в зависимости от клинического варианта и формы ЭТ, Me [Q25; Q75] баллов**

Параметр	Форма заболевания					
	Классический ЭТ, n = 8	ЭТ-плюс, n = 45	p-уровень	Семейная, n=28	Спорадическая, n=25	p-уровень
Семантическая речевая активность	16,0 [13,0; 16,0]	16,0 [13,8; 20,3]	0,59	16,0 [14,25; 22,0]	15,0 [11,5; 18,0]	0,08
Фонетическая речевая активность	9,0 [9,0; 14,0]	9,0 [6,0; 10,0]	0,1	9,0 [8,0; 10,75]	9,0 [6,0; 10,5]	0,48
Немедленное воспроизведение	6,0 [6,0; 7,0]	6,0 [6,0; 9,0]	0,82	6,0 [6,0; 8,75]	6,0 [6,0; 8,5]	0,83
Отсроченное воспроизведение	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 8,0]	0,35	5,0 [5,0; 7,75]	5,0 [5,0; 8,0]	0,89
Истинные узнавания	12,0 [12,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	0,25	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	0,42
Ложные узнавания	0	0	-	0	0	0,55

С тестом рисования часов справились все исследуемые. Трудности при копировании куба были выявлены у 6 (11,3%) пациентов с ЭТ вследствие нарушения письма из-за тремора. Статистически значимые различия в исследуемых группах были получены при оценке речевой активности и кратковременной памяти ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Медиана баллов семантически и фонетически опосредованных ассоциаций составила в основной группе 16,0 [13,5; 19,5] и 9,0 [6,5; 10,5] баллов соответственно и была статистически значимо ниже аналогичных показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Результаты сравнительного анализа зрительной памяти представлены на рис. 2. Пациенты с ЭТ по сравнению с лицами контрольной группы статистически значимо хуже справлялись с немедленным и отсроченным воспроизведением. В то же время не выявлено различий по истинному узнаванию ранее представленных рисунков. Ложных воспоминаний не было ни у пациентов с ЭТ, ни у лиц контрольной группы.

Сравнительная оценка выполнения теста 3-КТ у пациентов с ЭТ якутской и русской групп статистически значимых различий в структуре когнитивных нарушений в этническом аспекте не выявила ( $p > 0,05$ ). Также не выявлено статистически значимых различий при анализе выраженности когнитивных нарушений в зависимости от клинического варианта ЭТ (классический ЭТ и ЭТ-плюс) и формы заболевания (семейная, спорадическая) (табл. 2).

**Заключение.** Анализ результатов теста показал, что у пациентов с ЭТ частота и тяжесть когнитивных нарушений не различается в зависимости от этнической принадлежности, формы, варианта болезни, а также от возраста дебюта. Оценка тестов на зрительно-пространственную ориентацию, рисование часов, речевую активность и зрительную память выявила у пациентов с ЭТ снижение речевой активности и кратковременной памяти. Таким образом, при ЭТ выявлялся дисрегуляторный профиль когнитивных нарушений.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90007.*

### Литература

1. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции: метод. рекоменд. / Левин О.С., Васенина Е.Е. - М.: МЕДпресс-информ. - 2015; 80 с.
2. Levin O.S., Vasenina E.E. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia: method. recommendations. - M.: Medpress-inform. - 2015; 80 p.
3. Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor: Handbook of Clinical Neurology. 1st ed. - Elsevier B.V. 2018; 147:229–239. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4
4. Clock-drawing and dementia in the community: A Longitudinal Study / K. Shulman, G.D. Pushkar, C. Cohen [et al.] // J Geriatr Psychiatry. 1993; 8(6):487–496.
5. Evidence of the Cross-Cultural Stability of the Factor Structure of the SKT Short Test for Assessing Deficits of Memory and Attention / H.

Lehfeld, G. Rudinger, C. Rietz [et al.] // Int Psychogeriatr. - 1997; 9(2):139–153. DOI: 10.1017/S1041610297004304

6. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study / Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E [et al.] // J Neurol. 2001; 248(5):399–402. DOI: 10.1007/s004150170181

7. Hearing impairment in essential tremor / W.G. Ondo, L. Sutton, K.D. Vuong [et al.] // Neurology. - 2003; 61(8):1093–1097. DOI: 10.1212/01.wnl.0000086376.40750.af

8. Janicki S.C., Cosentino S., Louis E.D. The cognitive side of essential tremor: what are the therapeutic implications? // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2013; 6(6):353–368 DOI: 10.1177/1756285613489591

9. Louis E.D. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. // Parkinsonism Relat. Disord. 2016; 22:115–118. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.034

10. Louis E.D. The evolving definition of essential tremor: What are we dealing with? // 2018; 46:87–91. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.004

11. Rapoport M, van Reekum R, Mayberg H, The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. - 2000; 12(2): 193–8. DOI: 10.1176/jnp.12.2.193

12. Rate of cognitive decline during the premotor phase of essential tremor: a prospective study / J. Benito-León, E.D. Louis, A. Sanchez-Ferro [et al.] // Neurology. - 2013; 81: 60–66. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318297ef2b

13. Short test of semantic and phonological fluency: Normal performance, validity and test-retest reliability / J. Harrison, P. Buxton, M. Husain [et al.] // Br. J. Clin. Psychol. 2000; 39(2):181–191. DOI: 10.1348/014466500163202

14. Waltherfang, M, van de Warrenburg Cognitive impairment in "Other" movement disorders: Hidden defects and valuable clues. // Mov. Disord. - 2014. 29(5):694–703. DOI: 10.1002/mds.25849

15. White matter microstructural changes are related to cognitive dysfunction in essential tremor / Benito-León J, Mato-Abad V, Louis ED [et al.] // Sci Rep. - 2017; 7(1):2978. DOI: 10.1038/s41598-017-02596-1

Н.А. Лебедева, М.М. Винокуров, Д.С. Томин, К.Г. Терехина

## ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.07

УДК 614.40:615.7

В обзоре представлен анализ современных исследований способов лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с использованием препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, доступных на российском рынке, а также рациональности использования данного вида лекарственных средств с позиции доказательной медицины.

**Ключевые слова:** иммуномодулятор, ОРВИ, грипп, дети, взрослые.

The survey contains an analysis of current research on the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) using immunomodulatory drugs available on the Russian market, and the rationality of the use of this type of medicine from the standpoint of evidence-based medicine.

**Keywords:** immunomodulatory, ARVI, flu, children, adults.

**Введение.** Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – широко распространенная группа воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП), встречающаяся у лиц всех возрастов, с различными по форме и тяжести клиническими проявлениями. На данный момент ОРВИ остается одной из актуальных и приоритетных проблем мирового здравоохранения, объединяет и является актуальным вопросом для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, оториноларингологов и иммунологов [23]. Несмотря на большое количество исследований, доказывающих эффективность и/или выбор определенного препарата для лечения, ОРВИ продолжает занимать ведущую позицию в структуре заболеваемости населения. Выбор средств для лечения является предметом дискуссий в медицинском сообществе, поскольку ОРВИ – это нозологическая группа со схожими клиническими признаками, но с широким спектром вероятных возбудителей [10].

По данным ВОЗ, острые респираторные вирусные инфекции являются одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью. Однако текущие данные эпидемиологического надзора за ОРВИ (на 9-ю неделю 2021 г. уровень заболеваемости ОРВИ и гриппом в целом по РФ составил 61,8 на 10 000 населения) следует интерпретировать с

осторожностью, ввиду повышенной обращаемости за медицинской помощью, как результат продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (к сравнению, на 9-й неделе 2019 г. уровень заболеваемости по стране составлял 82,6 на 10 000 населения). Следует учесть, что меры гигиены и физического дистанцирования, принятые государствами, сыграли существенную роль в снижении передачи вируса гриппа [8, 9]. Тем не менее высокая доля больных, не обращающихся за медицинской помощью в период активного заболевания, подтверждает, что заболеваемость ОРВИ имеет достаточно широкую распространенность [35].

При лечении ОРВИ на территории постсоветского пространства врачами многих специальностей активно назначаются иммуномодуляторы – терапевтические препараты, устраняющие дисбаланс различных звеньев иммунной системы. Действие этих препаратов направлено на нормализацию показателей иммунитета. Для классификации препарата в группу терапевтических иммуномодулирующих средств, в период доклинического и клинического исследования, должна быть доказана способность изменять иммунологическую реактивность организма в зависимости от ее исходного состояния [11]. Количество статей, посвященных изучению активности иммуномодуляторов, написанных русскоязычными авторами, значительное. Но следует отметить, что, по данным зарубежных исследователей, понятие «иммуномодуляторы» является довольно размытым. Многие препараты обладают потенциальными, но часто виртуальными иммуномодулирующими свойствами. Таких препаратов очень много в Российской Федерации, их свободно можно приобрести в аптеках. Роль им-

муномодуляторов до конца не изучена и их использование может быть небезопасным [25, 30].

**Целью** работы является анализ литературных данных, посвященных исследованию лекарственной активности иммуномодуляторов при лечении ОРВИ.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить литературные данные об особенностях и эффективности применения иммуномодуляторов при острых респираторных инфекциях.
2. Оценить результаты исследований с позиции доказательной медицины.

В обзор включены публикации из следующих баз данных: eLibrary, CyberLeninka, PubMed. Поисковые запросы формировались со следующими критериями: дата публикации: последние 10 лет; ключевые слова, используемые для поиска: иммуномодулятор, ОРВИ, грипп, дети, взрослые.

Современная медицина располагает изобилием фармакологических препаратов, применяемых для лечения вирусных инфекций. Существенным различием в лечении ОРВИ во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, является бесконтрольное использование и продажа иммуномодулирующих средств без учета принципов доказательной медицины. В международных (европейских и американских) клинических рекомендациях описывается нецелесообразность лечения неспецифическими противовирусными препаратами в силу отсутствия доказанных данных, говорящих о лучшем эффекте и безопасности применения таких средств, по сравнению с применением плацебо. Например, препараты с действующим веществом имидазолилэтанамидпентандиовая кислота не подвергались рандомизированным плацебо-контро-



лируемым клиническим исследованиям, их применение не выходит за пределы России. Существует мнение, что раннее назначение антибиотиков при ОРВИ снижает риск активации условно-патогенной бактериальной флоры верхних дыхательных путей. Но, в данном случае, предписание антибиотиков не только неоправданно, но и влечет за собой снижение неспецифического иммунитета, способности организма вырабатывать эндогенный ИФН, что напрямую связано с течением и исходом заболевания [31]. Более того, продолжительный прием индукторов интерферона может приводить к IFN-опосредованному синдрому высвобождения цитокинов. Решение о целесообразности назначения системной антибиотикотерапии врач должен принимать, опираясь на степень тяжести заболевания и риск развития осложнений.

В практике врача вопрос назначения иммуномодуляторов остается наиболее дискуссионным. Зарегистрировано большое количество иммуномодулирующих препаратов, фармакодинамический эффект которых, по данным фармакологических компаний, направлен не только для лечения ОРВИ, но и для ее профилактики. В многочисленных работах о комплексном лечении заболеваний содержатся противоречивые выводы – от призывов полностью отказаться от данной группы препаратов до неоправданно частого их назначения [2]. Чаще всего назначение врачами и рекомендации фармацевтическими специалистами лекарственных средств (ЛС) для лечения ОРВИ и гриппа продиктовано преимущественно положительной оценкой их рекламной эффективности и безопасности [5]. Для утверждения об эффективности и безопасности иммуномодуляторов необходимо проведение мультицентровых клинических исследований [15]. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности иммуномодуляторов, проводимые в России, чаще всего проводятся без соблюдения общепринятых мировых стандартов, принципов рандомизации и клинических протоколов лечения [16].

Согласно некоторым исследованиям, назначение иммуностимулирующих препаратов оправдано при развитии вторичной иммунной недостаточности (ВИН) ВДП. Одними из проявлений ВИН являются частые заболевания [2, 7].

Одним из препаратов, широко распространенных на территории РФ, является Полиоксидоний (азоксимера

бромид) относящийся к синтетическим иммуномодуляторам. Данному препарату посвящено большое количество статей с описанием проводимых исследований, при этом выборка пациентов является небольшой, некоторые статьи сопровождаются описанием одного клинического случая [2, 7]. Стоит упомянуть, что согласно основным нормам доказательной медицины, работы, в которых исследуется один препарат, не могут считаться и иметь высокий уровень доказательности, тем более когда в них содержится прямая реклама того или иного препарата [2, 3, 6, 7, 17, 22, 27, 28].

Механизм действия таких препаратов описан неполностью, точнее его практически нет, в фармакодинамическом описании только кратко названы оказываемые эффекты, что уже заставляет усомниться в целесообразности данных терапевтических средств [34].

Более серьезное исследование представлено в статье С.М. Харит и А.Н. Галустьян, где отражены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования II и III фазы препарата Полиоксидоний [29]. В нем приняло участие в общей сложности 228 детей в возрасте от 3 до 14 лет. Полученные данные показали, что комплексная терапия ОРВИ значительно сокращает срок нормализации температуры тела по сравнению с приемом плацебо и способствует нормализации показателей иммунитета.

В статье Т.И. Гаращенко и соавт. описывается многоцентровое двойное плацебо-контролируемое исследование [4]. В него включены 155 детей в возрасте от 1 до 12 лет. По результатам исследования авторы констатировали превосходство применения Азоксимера бромида (АБ) по сравнению с плацебо в комплексной терапии, а включение Полиоксидония в состав комплексной терапии ОРВИ у детей дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, уменьшить их выраженность к 5-му дню терапии, увеличить в 2 раза число пациентов с отсутствием симптома «выделение из носа» к 3-му и 5-му дню терапии, снизить тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса. Однако применение Полиоксидония сопровождалось использованием жаропонижающих препаратов. Отсутствовал контроль начала заболевания ОРВИ.

В мета-анализе, проводимом А.В. Карауловым и А.В. Гореловым, отобраны 5 исследований, сравниваю-

щих эффективность комплексного лечения вирусных заболеваний с использованием АБ и стандартной симптоматической терапии [13]. В общей сложности в исследовании приняло участие 542 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет. По результатам работы авторы заключили, что добавление АБ к терапии ОРВИ с первого дня лечения позволяет уменьшить срок нормализации температуры, сокращает продолжительность симптомов лихорадки и интоксикации, снимает головную, мышечную и суставную боли. При этом продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей уменьшается в общем на 1,23 дня.

Исследование использования Полиоксидония в зарубежной литературе описывается в единственной статье Р. Pruzinес и соавт. [33]. Выборка состояла из 502 пациентов, результаты подтверждают безопасность применения и отсутствие воздействия на почки, однако исследования эффективности фармакологического действия не описано.

Еще один, достаточно популярный препарат – Циклоферон. Исследования его эффективности значительно меньше. Одно из них - исследование В.А. Исакова и Д.В. Исакова [12], в котором изучается эффективность таблетированной формы Циклоферона в комплексной терапии вирусных инфекций дыхательных путей у взрослых. Результаты показали, что продолжительность лихорадки в 1,8, а интоксикации в 1,4 раза была короче, чем в группе сравнения. Менее продолжительными оказались катаральный синдром и общий срок заболевания, реже развивались осложнения.

Результаты систематического обзора и мета-анализа Н.К. Мазина и соавт. утверждают о более легком течении ОРВИ при применении таблетированного Циклоферона в качестве профилактического и лечебного средства, как у взрослых, так и у детей [19].

В исследовании А.В. Карауловой менее популярного иммуномодулирующего препарата Гроприносин заключается, что он является эффективным иммуномодулятором даже в случае аллергических заболеваний [14]. Целью иммунотерапии является ликвидация патологического очага, снижение выраженности воспалительной реакции, улучшение клинической картины основного заболевания, уменьшение потребности в антибактериальной и противовоспалительной терапии.

В работе М.С. Савенкова и соавт.

также исследуется лекарственное действие препарата Гроприносин (инозин пранобекс), реклама которого занимает значительную часть всей статьи, на заболевания дыхательных путей [26]. Однако акцент делается на сопутствующую герпес-вирусную инфекцию, и как отмечают авторы, терапия лечения таких заболеваний многогранна и требует дальнейшего изучения.

При оценке эффективности Гроприносина в исследовании Т.А.Крючковой описывается длительность приема не менее 7 дней, при этом принимали данный препарат еще 2 дня, даже после исчезновения симптомов [18]. Учитывая среднестатистический срок течения ОРВИ, составляющий меньше недели, подвергать ребенка излишней лекарственной нагрузке не имеет смысла.

Работа О.Ю. Филатова и соавт. описывает терапию 220 больных со среднетяжелой формой острых респираторных инфекций иммуномодулирующим препаратом Деринат [27]. Отмечают, что вводимый препарат успешно используется как у пациентов с активным воспалительным процессом, так и при осложнениях после перенесенного простудного заболевания.

В статьях Ю.В. Марушко и соавт., Бабкина А.П. и соавт. применение препарата Деринат оценивается как эффективное в комплексном лечении ОРВИ, при этом подтвержденную эффективность препарат оказывает лишь на 5-е сут, когда, по заверениям авторов, увеличивает секрецию иммуноглобулинов А в слизистых носовых путях в 3 раза [1, 20].

Мета-анализ эффективности Дерината, проведенный В.И. Моерчуком и соавт., включает несколько исследований, выполненных в период с 2010 по 2015 г. Выборка пациентов, их количество не позволяют назвать статью в полной мере мета-анализом [21]. Новых исследований, доказывающих эффективность препарата в отношении заболеваний верхних дыхательных путей, нет.

Приоритет в лечении ОРВИ отдается симптоматической терапии, эффект которой направлен на купирование симптомов и снижение дискомфорта пациента [32]. Превалирующими симптомами заболевания являются повышение температуры тела, заложенность носа и кашель. С целью уменьшения отека слизистой носа и, следовательно, улучшения функции дыхания рекомендовано применение деконгестантов, коротким курсом до 5-7 дней [16]. Патогенез кашля при

ОРВИ обусловлен механическим раздражением слизистой оболочки задней стенки глотки и гортани назальным секретом. Следует помнить, что противокашлевая терапия у детей должна влиять на улучшение дренажа бронхов, следовательно целесообразно назначение муколитиков (ацетилцистеин, карбоцистеин) [24].

**Заключение.** Для Республики Саха (Якутия), имеющей суровые климатические условия, а также высокую сезонную заболеваемость населения ОРВИ, подбор адекватной иммуномодулирующей терапии имеет ключевое значение. Поиск адекватных способов лечения ОРВИ, на сегодняшний день остается актуальным, несмотря на большое количество доступных препаратов, продающихся в аптечных сетях. Проведенный обзор литературы еще раз подтвердил востребованность научных исследований по поиску эффективных иммуномодуляторов при ОРВИ, необходимость проведения рандомизированных научных исследований, а также востребованность на рынке лекарственных препаратов иммуномодуляторов и адаптогенов из местного северного сырья.

## Литература

1. Бабкин А.П. Оценка клинической эффективности препарата Деринат в форме спрея в практике участкового терапевта / А.П. Бабкин, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноручка // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.9, №384. – С. 38-46. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-9(384)-38-46
2. Babkin A.P. Evaluation of clinical efficacy of Derinat in form of spray in practice of district therapist / A.P. Babkin, A.A. Zuykova, O.N. Krasnorutskaya // Medical alphabet. – 2019. – V.9, No 384. – P. 38-46
3. Булгакова В.А. К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактики респираторных вирусных инфекций у детей / В.А. Булгакова // Медицинский совет – 2016. – № 17. – С. 56-61. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-56-61
4. Bulgakova V.A., On issue of immune modulators application in therapy and prevention of respiratory viral infections in children / V.A. Bulgakova // Medical advice– 2016. – No 17. – P. 56-61.
5. Варфоломеева М.И. Обоснование назначения и применение Полиоксидония в лечении и профилактике ОРВИ / М.И. Варфоломеева, Б.В. Пинегин // Трудный пациент. – 2011. – Т.6, №9. – С. 38-42.
6. Varfolomeeva M.I. Rationale for use of Polyoxidonium for treatment and prevention of acute respiratory viral infection / M.I. Varfolomeeva, B.V. Pinegin // Difficult patient. – 2011. – V.6, No9. – P. 38-42.
7. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования / Т.И. Гаращенко, О.В. Карнеева, Г.Д. Тарасова [и др.] // Consilium Medicum, - 2020. – Т22, №3. – С. 80-86. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200091

Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: result of multicenter double-blind placebo-controlled study / T.I. Garaщенко, O.V. Karneeva, G.D. Tarasova [et al.] // Consilium Medicum. - 2020. – V22, №3. – P. 80-86.

5. Ганичева Л.М. Анализ предпочтений врачей и фармацевтических специалистов в выборе лекарственных средств для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа у детей раннего возраста / Л.М. Ганичева, М.Л. Клишкова // Вестник ВолгГМУ – 2013. – №2. – С.49-52.

6. Glushkova E.F. Вопросы лечения инфекций верхних дыхательных путей: новые подходы / Е.Ф. Глушкова, Т.Н. Суворенко // Педиатрия. Consilium Medicum, - 2019. - №1. - С. 52-56. DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190193

7. Глушкова Е.Ф. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов / Е.Ф. Глушкова, Т.Н. Суворенко // Медицинский совет – 2016. - №16. – С. 52-56. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-80-86

8. Глушкова Е.Ф. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов / Е.Ф. Глушкова, Т.Н. Суворенко // Медицинский совет – 2016. - №16. – С. 52-56. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-80-86

9. Глушкова Е.Ф. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов / Е.Ф. Глушкова, Т.Н. Суворенко // Medical advice– 2016. - No16. – P. 52-56.

10. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. 9 неделя. - 2019.

Weekly National Newsletter Flu and ARVI 9 week, - 2019.

11. Там же. - 2021.

Ibid. - 2021.

12. Запруднов А.М. Детские болезни / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т3. – 752 с.

Zaprudnov A.M. Childhood diseases / A.M. Zaprudnov, K.I. Grigorev, L.A. Charitonova. — M.: GEOTAR-Media, 2013. -V3. - 752p.

13. Иммунотерапия: руководство для врачей. / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с.

Immunotherapy: Guidelines for doctors / Haitova R.M., Ataulhanova R.I. —M.: GEOTAR-Media, 2011. - 640 p.

14. Исаков В.А. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Антибиотики и химиотерапия. -2014. - №59. – С. 11-12.

Isakov V.A. Immunomodulators in Therapy of Respiratory Infections / V.A. Isakov, D.V. Isakov // Antibiotics and Chemotherapy. - 2014. - No59. – P. 11-12.

15. Караулов А.В. Применение азоксиме-рабромиды в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований / А.В. Караулов, А.В. Горелов // Журнал инфектологии, - 2019.– Т4, №11. – С. 31-41. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41

Karaulov A.V. Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies/ A.V. Karaulov, A.V. Gorelov//

Infectology magazine.- 2019. – V4, No11. – P. 31-41.

14. Караулов А.В. Иммуномодулирующая терапия и респираторные вирусные инфекции: взгляд иммунолога / А.В. Караулов // Пульмонология. - 2015. – Т25, №1. – С.106-111. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-106-111

Karaulov A.V. Immunomodulating therapy and respiratory viral infections: an immunologist's point of view / A.V. Karaulov // Pulmonology, - 2015. – V25, No1. – P. 106-111.

15. Колбин А. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиции доказательной медицины / А.Колбин, А. Харчев // Педиатрическая фармакология. - 2007. – Т4, №3. – С.26-34.

Kolbin A. Use of immunostimulatory drugs in therapy of Children Respiratory Infections. An Evidence-Based Medicine Perspective/ A. Kolbin, A. Kharchev // Pediatric Pharmacology. - 2007. – V4, No3. – P.26-34.

16. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей»/ А.И. Мартынов, А.Г. Мальявин, М.В. Журавлева [и др.] // Профилактическая медицина. - 2019. – Т.22, №4. – С. 144-151. DOI 10.17116/profmed201922041144

Result improving in Therapy of Respiratory Infections / A.I. Martynov, A.G. Malyavin, M.V. Juravleva [et al.] // Preventive medicine - 2019. - V22, No4. – P. 144-151.

17. Кривопапов А.А. Роль современных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха / А.А. Кривопапов, К.Ю. Щербань // Медицинский совет. - 2017. - №16. - С. 68-72. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-16-68-72

Krivopalov A.A. The role of modern immunomodulators in treatment and prevention of upper respiratory tract and diseases / A.A. Krivopalov, K.Ju. Sherban // Medical advice. - 2017. - No16. - P. 68-72.

18. Крючкова Т.А. Гроприносин – современные возможности клинического применения в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний в группе часто и длительно болеющих детей / Т.А. Крючкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. - Т24, №195. – С. 27-29 УДК 616-053.2-039.41:615.37

Krjuchkova T.A. Groprinosin for modern possibilities of clinical use in the therapy and prevention of acute respiratory diseases in a group of often and long-term ill children/ T.A. Krjuchkova // Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. – 2014. - V24, No195. – P. 27-29

19. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и мета-анализа/ Н.К. Мазина, И.В. Шешунов, П.В. Мазин [и др.] //Терапевтический архив. – 2017. - №11. – С. 84-92. DOI: 10.17116/terarkh2017891184-92

Clinical efficacy of the immunomodulatory agent cycloferon (tablets) in viral respiratory infections: Results of a systematic review and meta-analysis / N.K.Mazina, I.V. Sheshunov, P.V. Mazin[et al.] //Therapeutic archive.– 2017. - No11. – P. 84-92.

20. Марушко Ю.В. Использование препарата Деринат в комплексе лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей с аллергопатологией / Ю.В. Марушко, О.С. Мовчан, Н.Г. Бычкова // Современная педиатрия. – 2012. – Т.1, №41. – С. 28-32.

Marushko J.V. The use of the drug Derinat in a complex of therapeutic and prophylactic measures in frequently ill children with allergic pathology/ J.V. Marushko, O.S. Movchan, N.G. Bychkova //Modern Pediatrics. – 2012. – V.1, No41. – P. 28-32.

21. Моерчук В.И. Мета-анализ эффективности применения отечественного иммуномодулирующего препарата Деринат в комплексной терапии острой респираторной вирусной инфекции у детей / В.И. Моерчук, В.С. Борницкий, А.А. Генкель //Актуальные аспекты импортозамещения зарубежных препаратов отечественными с позиции доказательной медицины. – 2016; - С. 59-66

Moerchuk V.I. Meta-analysis of the effectiveness of the use of the domestic immunomodulatory drug Derinat in the complex therapy of acute respiratory viral infection in children/ V.I. Moerchuk, V.S. Bortnickiy, A.A. Genkel //Actual aspects of import substitution of foreign drugs by domestic ones from the standpoint of evidence-based medicine. – 2016. - P. 59-66

22. Мустафаев Д.М. Иммуномодулирующая терапия в ЛОР-практике /Д.М.Мустафаев, В.И.Егоров //Медицинский совет. - 2016.- №18. – С. 94-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-18-94-100

Mustafaev D.M. Immunomodulatory therapy in ENT practice/ D.M. Mustafaev, V.I.Egorov // Medical advice. - 2016. - No18. – P. 94-100.

23. Оториноларингология: национальное руководство /под ред. В.Т. Пальчуна. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1024 с.

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

24. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости/ Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексеева А.А. [и др.] //ВСП– 2015; №1. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-18-94-100

Approaches to the treatment of acute respiratory infections and influenza with a seasonal increase/ Nisevich L.L., Volkov K.S., Alekseeva A.A. [et al.] //VSP – 2015. - No1.

25. Резолюция совета экспертов «Актуализация клинических рекомендаций по острому риносинуситу и адаптация их к EPOS 2020».

Expert council resolution Actualization of clinical guidelines for acute rhinosinusitis and their adaptation for EPOS 2020.

26. Савенкова М.С. Клинический опыт лечения заболеваний дыхательных путей пре-

паратом Гроприносин (инозин пранобекс) в педиатрической практике /М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, Г.М. Балакирева // Педиатрия. ConsiliumMedicum, - 2018; - №4.– С. 32-36. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180112

Savenkova M.S. Clinical experience in the treatment of respiratory diseases with Groprinosin (inosinpranobex) in pediatric practice/ M.S. Savenkova, A.A. Afanasyeva, G.M. Balakireva // Pediatrics. ConsiliumMedicum, - 2018. - No4.– P. 32-36.

27. Терапия ОРВИ и гриппа иммуномодулирующим препаратом Деринат/ О.Ю. Филатов, О.В. Кашаева, М.А. Гордеева [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2012. - Т2, №4. – С. 30-34.

Immunomodular therapy o fARVI and Fluby the Derinatdrug/ Filatov O.J., Kashaeva O.V., Gordeeva M.A. [et al.] // Archive of Internal Medicine. – 2012. - V2, No4. – P. 30-34.

28. Учайкин В.Ф. К вопросу о расширении показаний применения иммуномодулирующего препарата в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных инфекций у детей раннего возраста/ В.Ф.Учайкин //Детские инфекции. – 2017. - Т3, №16. – С. 54-58. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-3-54-58

Uchaikin V.F. On the issue of Expanding the indications of the use of an immunomodulating Drug in the Treatment and Prevention of influenza and acute respiratory infections in Young Children / V.F.Uchaikin //Children's infections. – 2017. - V3, No16. – P. 54-58.

29. Харит С.М. Азоксимерабромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы / С.М. Харит, А.Н. Галустян // Педиатрия. ConsiliumMedicum, - 2017.- №2:- С. 55-61.

Kharif S.M. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III /S.M. Kharif, A.N. Galustyan //ConsiliumMedicum. Pediatrics – 2017. - No2:- P. 55-61.

30. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) DOI: 10.4193/rhin19.080

31. Family Medicine Residency/ Fashner J., Ericson K., Werner S. [et al.] //Mishawaka, Indiana// Am Fam Physician. – 2012. - V86. – No2. – P.153-159

32. Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis / Kenealy T., Arroll B. // Cochrane Database Syst Rev. - 2013

33. Pruzinec P.The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia / Pruzinec P., Chirun N., Sveikata A. – 2018.

34. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_6942.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6942.htm)

35. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru>



О.Е. Догорова, М.К. Винокурова, Е.С. Павлова,  
В.П. Александрова

## ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ МЕТОДИКА РЕГИОНАЛЬНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ФОТОФОРЕЗОМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.08

616.24-002.5+576.852.2:615

В статье представлена индивидуализированная методика региональной лимфотропной терапии (РЛТТ) в сочетании с фотофорезом в комплексном лечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ). Методика разработана для лечения больных с низкой степенью устойчивости (1 мкг/мл) МБТ к изониазиду у лиц со слабым и средним типом инактивации препарата. В результате применения разработанной методики отмечается повышение эффективности лечения в сроки до 6 мес.

**Ключевые слова:** туберкулез, степень устойчивости к изониазиду, инактивация изониазида, региональная лимфотропная терапия, фотофорез, эффективность.

The article presents an individualized method of regional lymphotropic therapy (RLTT) in combination with photophoresis in the complex treatment of newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis (MDR MBT). The technique was developed for the treatment of patients with a low degree of resistance (1 µg / ml) of MBT to isoniazid in patients with a weak and medium type of drug inactivation. As a result of applying this methodology, an increase in the effectiveness of the treatment is noted within the period of up to 6 months.

**Keywords:** tuberculosis, degree of resistance to isoniazid, isoniazid inactivation, regional lymphotropic therapy, photophoresis, efficacy.

**Введение.** Идея персонализации и необходимости индивидуального подхода к лечению каждого пациента существовала с самого начала развития медицины.

В основе эффективности лечения больных туберкулезом лежит длительность циркуляции, а также уровень концентрации химиопрепаратов в крови и очаге поражения. При назначении лечения следует учитывать региональные особенности бактериологической характеристики возбудителя туберкулеза и особенности метаболизма коренных жителей Севера [1, 5, 11]. По данным Винокуровой М.К., в РС (Я) множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в 92,4% случаев характеризуется минимальной степенью

устойчивости к изониазиду (1 мкг/мл), минимальной и выраженной степенью устойчивости к рифампицину (40 и 80 мкг/мл соответственно), а частота выраженной степени устойчивости к изониазиду (10 мкг/мл) и рифампицину (80 мкг/мл) встречается в 7,6% случаев [11].

Известно, что одной из биологических особенностей МБТ является её лимфотропность [2, 3, 15]. Еще в 30-х гг. XX в. было установлено, что возбудитель туберкулеза, попадая в лимфатическое русло, подвергается бактерицидному воздействию лимфы. Позднее были получены данные о том, что лимфатическая система лёгкого это не только путь распространения туберкулёзной инфекции, но и отдел лёгкого, где начинается процесс заживления [3, 13]. Под руководством профессора Левина Ю.М. был разработан метод региональной лимфотропной терапии (РЛТТ) – метод введения лекарственных препаратов в лимфатическую систему, теперь уже более 30 лет применяющийся в различных лечебно-профилактических учреждениях. При введении препарата в зону лимфатических сосудов и узлов достигается высокая терапевтическая эффективность, которая обусловлена наличием связей между органами/

тканями и лимфатической системой, сохранением оптимальной концентрации препарата в очаге в течение 24 ч [4, 9].

В исследованиях Гаврильева С.С. и соавт. среди жителей Якутии установлено превалирование слабых инaktivаторов изониазида при различных методах введения и создание в крови высокой бактерицидной концентрации препарата [5]. Ряд исследователей отмечали, что у сильных инaktivаторов изониазида наблюдался меньший терапевтический эффект, а у слабых – больший [16]. Для ускорения процессов заживления успешно применялся метод фотофореза (лазерная терапия), оказывающий положительное влияние на ход биохимических реакций и повышение активности обменных процессов, улучшение микроциркуляции, проявление антиоксидантного эффекта [6-8, 10]. В дальнейшем Гаврильев С.С. и соавт. доказали, что при межреберном внутримышечном введении и последующем локальном воздействии фотофореза происходит усиление диффузии изониазида в патологически измененный очаг, сопровождающееся повышением частоты заживления деструкции легочной ткани и прекращением бактериовыделения в более короткие сроки [6]. Все вы-

**ДОГОРОВА Оксана Егоровна** – к.м.н., врач-фтизиатр ГБУ РС (Я) «Жиганская центральная районная больница им. О.Г. Захаровой», dogorova2904@mail.ru; **ВИНОКУРОВА Мария Константиновна** – д.м.н., зам. директора ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия»; проф. ФПОВ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ПАВЛОВА Екатерина Сергеевна** – к.м.н., ученый секретарь НПЦ «Фтизиатрия»; доцент ФПОВ МИ СВФУ; **АЛЕКСАНДРОВА Валентина Павловна** – н.с. НПЦ «Фтизиатрия».

шесказанное позволило разработать метод РЛТТ туберкулёза легких с МЛУ МБТ, включающий в IV режим химиотерапии лимфотропное введение изониазида, усиленное действием фотофореза.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. В связи с отсутствием нормального распределения большинства изучаемых переменных и небольшими размерами групп, меры центральной тенденции и рассеяния представлены в виде медианы (Me) и квартильного распределения (Q1; Q3). При сравнении групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса, по качественным признакам – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

**Материалы и методы исследования.** Для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) к изониазиду использовали метод абсолютных концентраций в моче – 1 мкг/мл и 10 мкг/мл на плотных питательных средах.

Исследование мочи на ацетилирование изониазида по методу Волленберга в модификации Л. И. Гребенника (1961, 1965) проведено 189 пациентам. Согласно описанию метода, различают следующие типы: слабые, средние и сильные инактиваторы (ацетилаторы). Результат определяли по количеству выделенного с мочой активного изониазида. До 10% определены как сильный инактиватор, 11-15 – средний, свыше 16% – слабый.

Методом ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) определение уровня и оценки динамики изменения концентрации изониазида в сыворотке крови проведено 96 пациентам, являвшимся слабыми и средними инактиваторами изониазида, при различных путях введения: 1 – региональном лимфотропном (32 чел.), 2 – внутривенном капельном (28), 3 – внутримышечном (19), 4 – пероральном пути введения (17 чел.). Для изучения концентрации изониазида в сыворотке крови больных проводили забор крови в определенное время: через 1,5 ч (проба 1), через 6 ч – (проба 2), через 9 ч – (проба 3) после введения лекарственного препарата различными путями: 1-4. Данная методика предполагает использование лекарственных препаратов и медицинской аппаратуры, имеющих государственную регистрацию, стандартное оборудование процедурного кабинета и кабинета лазерной терапии.

1. Лазерный аппарат терапевтический 2-канальный с магнитными насадками «Узор А-2К». ТУ: ТВО.290.001. Производитель – ГП «Восход», г. Калуга. Регистрационный № 94271-122. Длина волны излучения - 0,89 мкм; число каналов излучения - 2 шт; импульсная мощность одного канала - 4 Вт; частота следования импульса - 80-300 Гц; масса - 5,5 кг; длительность лазерного импульса - 300нс.

2. Используемые лекарственные препараты: р-р изониазида (амп.) 10%-5,0; р-р для инъекций новокаин (амп.) 0,5%; р-р для инъекций Гепарин (амп.) 5000 ЕД/мл.

Методика защищена патентом РФ №2650633 «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью» [12].

**Результаты и обсуждение.** У всех пациентов в бактериологической характеристике возбудителя определен низкий уровень резистентности к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл. Как видно из табл. 1, сильные инактиваторы преобладают среди пришлого населения Якутии (43,7 %), средние встречаются одинаково часто как среди пришлого (47,9), так и среди коренного населения (48,2), слабые инактиваторы достоверно чаще встречаются среди коренного населения (45,4 %).

Концентрация изониазида в сыворотке крови определена пациентам со средним и слабым типом инактивации изониазида.

Как видно из табл. 2, в крови больных у исследуемых групп через 1,5 ч выявлены достоверные отличия по концентрации изониазида в сыворотке, введенного лимфотропным путём в сравнении с внутримышечным и пероральным введениями, и внутривенно-капельным в сравнении с пероральным путем. Наименьшие концентрации изониазида в сыворотке

крови больных зафиксированы при лимфотропном введении этого препарата, наибольшая – при пероральном приеме.

Через 6 ч после приема изониазида между различными путями введения достоверные различия содержания препарата в сыворотке крови не выявлены. При всех путях введения изониазида в сыворотке крови больных сохраняется терапевтическая концентрация препарата, но фиксируется тенденция к понижению его при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном путях введения по сравнению с лимфотропным введением.

Через 9 ч после приема изониазида различными путями отмечаются достоверные различия концентрации препарата в сыворотке крови при лимфотропном введении в сравнении с остальными группами наблюдения. Лимфотропный путь обеспечивает сохранение в сыворотке крови больных терапевтической концентрации изониазида, тогда как при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном введениях отмечается снижение концентрации препарата менее 1 мг/л.

Показания к проведению РЛТТ в сочетании с фотофорезом: впервые выявленный распространенный деструктивный туберкулез легких с МЛУ МБТ при установлении минимальной степени устойчивости МБТ к изониазиду в 1мкг/мл и слабой (свыше 16%) или средней (11-15%) степени инактивации изониазида.

Противопоказания к РЛТТ: индивидуальная непереносимость/аллергическая реакция на используемые препараты; гнойно-воспалительные заболевания кожи и подкожной клетчатки; выраженный болевой синдром на введение препаратов.

Противопоказания к фотофорезу: кровотечение и кровохарканье; тяже-

Таблица 1

Характер инактивации изониазида в моче среди коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера

Население	Тип инактиватора изониазида						Всего	
	сильные		средние		слабые		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Коренное	9	6,4	68	48,2	64	45,4	141	100
Пришлого	21	43,7	23	47,9	4	8,4	48	100
Всего	30	15,9	91	48,1	68	36,0		
p*	$\chi^2 = 31,87$ df = 1 p = 0,001		$\chi^2 = 0,01$ df = 1 p = 0,894		$\chi^2 = 18,29$ df = 1 p = 0,001		189	100

p\* – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 2

Изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения, мг/л (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>))

Время	Концентрация изониазида мг/л при различных путях введения				p*
	1	2	3	4	
Проба 1	4,2 (3,4; 5,0)	8,0 (5,3; 10,7)	12,5 (9,4; 15,6)	17,1 (23,8; 10,3)	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> = 0,030
Проба 2	3,1 (2,0; 4,2)	2,2 (0,9; 3,5)	2,4 (1,0; 3,8)	2,2 (1,0; 3,4)	p = 0,321
Проба 3	2,2 (1,7; 2,7)	0,8 (0,2; 1,4)	0,8 (0,4; 1,2)	0,8 (0,6; 1,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,003 p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>1-4</sub> = 0,008
Снижение уровня концентрации изониазида, %					
Через 6 ч	27,5 (13,6; 41,4)	74,0 (63,7; 84,3)	79,0 (67,7; 90,3)	78,0 (66,3; 89,7)	p <sub>1-2</sub> = 0,012 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> = 0,002
Через 9 ч	48,5 (39,6; 57,4)	84,3 (74,7; 93,9)	92,6 (88,6; 96,6)	93,7 (89,2; 98,2)	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001

Примечание. Пути введения 1-4 см. в тексте. Критерий Краскела – Уоллиса.

лые сопутствующие заболевания и осложнения (легочно-сердечная недостаточность IIБ-III стадии, новообразования, органические поражения ЦНС, тиреотоксикоз II-III стадии, заболевания кроветворной системы); беременность; заболевания, сопровождающиеся выраженными обменными (декомпенсированный сахарный диабет) нарушениями, дистрофией; заболевания крови.

Метод РЛТТ изониазида в сочетании с фотофорезом применяется в интенсифицированной фазе IV режима химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ. При проведении РЛТТ используется противотуберкулезный препарат изониазид, обладающий высокой лимфотропностью и способный в наибольшей степени проникать и обратимо связываться с клеточными структурами тканей лимфатической системы. Для проникновения изониазида в лимфатическое русло необходимо введение проводника лекарственного препарата и лимфостимулятора, ускоряющего ток лимфы. В качестве проводника используется гепарин (1,0 мл-5000 МЕ), растворенный в 4,0 мл 0,5%-ного новокаина.

Раствор изониазида в суточной дозе 10 мг/кг вводится в подкожную клетчатку путем чередования региональных зон (подмышечное пространство, область пятого межреберья у края грудины, подключичная область в проекции соединения первого ребра с грудиной) 5 раз в неделю с последующим воздействием фотофореза, курсом 25 дней.

РЛТТ проводится в процедурном кабинете при строгом соблюдении асептики и антисептики.

Зоны введения (подмышечное пространство, область V межреберья, подключичная область) ежедневно чередуются с учетом распространенности специфического процесса. Также ежедневное чередование зон введения препятствует развитию уплотнений подкожной клетчатки на месте инъекций.

В первый шприц набирается 1,0 мл (5000 МЕ) гепарина и 4,0 мл 0,5% раствора новокаина, во второй - 10%-ный раствор изониазида в суточной дозе 10 мг/кг и 0,5%-ный раствор новокаина до общего объема 10,0 мл. После обработки соответствующей зоны спиртовым раствором производится подкожная инъекция гепарина с последующим введением в ту же иглу раствора изониазида.

Введение препарата в подмышечную область производится в положении сидя. Пациент сидит на стуле, рука, на стороне которой будет вводиться лекарственный препарат, отведена за голову. Иглу нужно вводить горизонтально, параллельно к реберной поверхности на 2/3 ее длины, отступая от дна подмышечной ямки на 4-5 см и от края большой грудной мышцы (*musculus pectoralis major*) на 1,5-2 см.

Введение препарата в область пятого межреберья производится в положении лежа на спине. После пальпации области пятого межреберья у края грудины, отступив от нее на 1-1,5 см, игла вводится подкожно, под острым углом параллельно ребру, на половину ее длины.

При введении препарата в подключичную область пациент также находится в положении лежа на спине, повернув голову в противоположную

от инъекции сторону. После пальпации области соединения первого ребра с рукояткой грудины, отступив на 1-1,5 см, игла вводится в подкожную клетчатку под острым углом параллельно ребру, на половину ее длины.

После окончания процедуры на область инъекции накладывается спиртовая повязка и фиксируется пластырем.

Место введения препарата подвергается последующему фотофорезу через 15-20 мин после инъекции. Фотофорез проводится в кабинете лазеротерапии. Частота следования импульсов 150 Гц, импульсная мощность излучения 2 Вт, экспозиция 256 с, 25 сеансов, 5 дней в неделю.

В вечернее время (18.30) пациентам в зависимости от веса больного дополнительно назначается изониазид перорально в дозе 0,3 г.

В выходные дни и после окончания курса РЛТТ с фотофорезом изониазид вводится в утреннее время (10.00) внутримышечно в суточной дозе 10 мг/кг и в 18.30 перорально в дозе 0,3 г в зависимости от веса больного.

Рентгено-томографический контроль проводится через 21 день после окончания курса. По показаниям возможно назначение повторного курса РЛТТ в сочетании с фотофорезом.

Анализ эффективности предложенного лечения впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ по срокам прекращения бактериовыделения показал, что прекращение бактериовыделения происходит достоверно чаще (89,1%), чем в контрольной группе (61,5%) (p<0,05), через 6 мес. лечения.



При оценке рентгенологической динамики у слабых и средних инактиваторов с низким уровнем лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду в 1 мкг/мл при РЛТТ изониазидом в сочетании с фотофорезом в стандартном IV режиме химиотерапии отмечено, что заживление полостей распада через 6 мес. лечения наблюдается достоверно чаще (74,5%), чем в контрольной группе (46,2%) ( $p < 0,05$ ).

#### Выводы.

1. В бактериологической характеристике возбудителя *M. tuberculosis* у всех пациентов определен низкий уровень резистентности к изониазиду - 1 мкг/мл.

2. Коренные жители Якутии чаще являются слабыми (45,4%) и средними (48,2%) инактиваторами изониазида ( $\chi^2 = 18,29$  df = 1  $p = 0,001$ ).

3. При региональном лимфотропном введении изониазида с последующим фотофорезом обеспечивается содержание бактерицидной концентрации препарата в сыворотке крови больных более продолжительное время (2,2 (1,7; 2,7) мг/л) через 9 ч от исходного (4,2 (3,4; 5,0) мг/л) по сравнению с другими методами введения ( $p < 0,001$ ).

4. При включении лимфотропного введения изониазида в сочетании с фотофорезом в интенсивную фазу IV режима химиотерапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с низкой степенью резистентности к изониазиду значительно повышается эффективность лечения через 6 мес.: по срокам ликвидации клинических проявлений в 1,3 раза (ОШ 6,31; 95 % ДИ 1,31–30,37); по прекращению бактериовыделения в 1,4 (ОШ 5,1; 95 % ДИ 1,85–14,09); по закрытию полостей распада – в 1,6 раза (ОШ 3,42; 95 % ДИ 1,51–7,72) и до 1,2 раза ( $p < 0,01$ ) сокращаются сроки стационарного этапа лечения для проведения интенсивной фазы химиотерапии.

#### Литература

1. Аликова С.К. Гемодинамические типы микроциркуляции и лазерная терапия при хроническом панкреатите в сочетании с метаболическим синдромом / Аликова С.К., Ранюк Л.Г., Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я. // Терапия - 2019. №3 – С. 60-66.

Alikova S.K. Hemodynamic types of microcirculation and laser therapy for chronic pancreatitis in combination with metabolic syndrome / Alikova S.K., Ranyuk L.G., Burduli N.M., Tadtayeva D.Ya. // Therapy - 2019. No. 3 - P. 60-66.

2. Бородин Ю.И. Институт лимфологии и проблемы лимфологии / Ю.И. Бородин // Бюллетень СО РАМН. - 2001. – No. 4. - P. 5-11.

Borodin Yu.I. Institute of Lymphology and Problems of Lymphology/Yu.I. Borodin // Bulletin SB RAMS. - 2001. - No. 4. - P. 5-11.

3. Винокуров А.С., Клинико-рентгенологические особенности лимфогенной диссеминации при туберкулезе легких / Винокуров А.С., Соколова И.А., Винокурова О.О. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. Т. 101, № 4 - С. 253-262

Vinokurov A.S., Clinical-radiological features of lymphogenic dissemination in pulmonary tuberculosis / Vinokurov A.S., Sokolina I.A., Vinokurova O.O. // Bulletin of Radiology and Radiology. - 2020. Т. 101, NO. 4 - P. 253-262

4. Выренков Ю.Е. Клиническая лимфология. Итоги и перспективы развития / Ю.Е. Выренков, В.И. Карандин // Вестник лимфологии. - 2009. - № 3. - С. 25-30.

Vyrenkov Yu.E. Clinical lymphology. Results and Prospects of Development / Yu.E. Vyrenkov, V.I. Karandin // Bulletin of Lymphology. - 2009. - No. 3. - P. 25-30.

5. Гаврильев С. С. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких / С. С. Гаврильев, М. К. Винокурова, Т. С. Илларионова. – Якутск, 2003. – 128 с.

Gavriliev S.S. Individualized chemotherapy of pulmonary tuberculosis / S.S. Gavriliev, M.K. Vinokurova, T.S. Illarionova. - Yakutsk, 2003. - 128 p.

6. Гаврильев С.С. Полупроводниковые лазеры во фтизиатрии. Новые технологии лечения / С.С. Гаврильев, М.К. Винокурова, Л.И. Мордовская. - Новосибирск, 2004. - 150 с.

Gavriliev S.S. Semiconductor lasers in phthisiology. New Treatment Technologies / S.S. Gavriliev, M.K. Vinokurova, L.I. Mordovskaya. - Novosibirsk, 2004. - 150 p.

7. Григорьев Ю.Г. Противофиброзная электромагнитная и лазерная терапия во фтизиатрии / Ю.Г. Григорьев // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. - 4. - С.68-74

Grigoriev Yu.G. Anti-fibrosis electromagnetic and laser therapy in phthisiology / Yu.G. Grigoriev // Tuberculosis and socially significant diseases. - 2018. - 4. - P.68-74

8. Григорьев Ю.Г. Квантовая терапия при туберкулезе легких / Григорьев Ю.Г., Мишин В.Ю., Григорьев А.Ю. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 1. – 2019. – С.65-71

Grigoriev Yu.G. Quantum therapy for pulmonary tuberculosis / Grigoryev Yu.G., Mishin V.Yu., Grigoriev A.Yu. // Tuberculosis and socially significant diseases. - 1. - 2019. - P.65-71

9. Губкина М.Ф. Химиотерапия туберкулеза легких у подростков с применением регионального лимфотропного метода лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Губкина Марина Федоровна; ЦНИИТ РАМН. - М., 1996. - 20 с.

Gubkina M.F. Lung tuberculosis chemotherapy in adolescents using a regional lymphotropic method of treatment: autoref. dis.... edging. honey. sciences: 14.00.26 / Gubkina Marina Fedorovna; TsNIIT RAMS. - M., 1996. - 20 p.

10. Малиев Б.М. Лазерные технологии в лечении больных туберкулезом лёгких с сопутствующей патологией / Б.М. Малиев, И.Л. Егорова, И.А. Сорокина // Проблемы туберкулеза. - 1998. - № 3. - С. 36-41.

Maliev B.M. Laser technologies in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with concomitant pathology / B.M. Maliev, I.L. Egorova, I.A. Sorokina // Tuberculosis problems. - 1998. - No. 3. - P. 36-41.

11. Оптимизация организации мониторинга эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия): метод. пособие / М.К. Винокурова [и др.]. –

Якутск: ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС(Я), 2012. – 27 с.

Optimizing the organization of monitoring of the effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in the Republic of Saza (Yakutia): method. Manual / M.K. Vinokurova [et al.]. - Yakutsk: State Research Center "Ftiziatria" MZ RS (Ya), 2012. – 27 p.

12. Патент № 2650633 Российская Федерация, МПК А61К 31/4409 (2006.01); А61Р 31/06 (2006.01). Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: № 2016121956: заявл. 22.10.07; опубл. 16.04.18, Бюл. № 11 / Догорова О.Е., Винокурова М.К.; патентообладатель Научно-практический центр "Фтизиатрия". - 8 с.

Patent No. 2650633 of the Russian Federation, IPC A61K 31/4409 (2006.01); A61P 31/06 (2006.01). Method of treating infiltrative pulmonary tuberculosis with multidrug resistance: No. 2016121956: declared. 22.10.07; publ. 16.04.18, Bull. No. 11 / Dogorova O.E., Vinokurova M.K.; patent holder Scientific and Practical Center "Phthisiatria". - 8 p.

13. Пеленева И.М. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации технологий лимфологического профиля в лечении больных туберкулезом легких: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26, 14.00.02 / Пеленева И.М.; Перм. гос. мед. акад. - Пермь, 2005. - 302с.

Peleneva I.M. Clinical-experimental rationale for optimizing lymphological technologies in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis: dis.... Dr. med. sciences: 14.00.26, 14.00.02 / Peleneva I.M.; Perm. State med. acad. - Perm, 2005. – 302 p.

14. Региональная лимфотропная терапия в сочетании с фотофорезом у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью: пособие для врачей / О. Е. Догорова [и др.]. – Якутск: ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС(Я), 2015. – 21 с.

Regional lymphotropic therapy in combination with photophoresis in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: Manual for doctors / O. E. Dogorov [et al.]. - Yakutsk: GBU RS (I) NPC "Ftiziatria" MZ RS (I), 2015. – 21 p.

15. Струков А.И. Морфология туберкулеза в современных условиях / А.И. Струков, И.П. Соловьева. - М.: Медицина, 1986. - 227с.

Strukov A.I. Morphology of tuberculosis in modern conditions / A.I. Strukov, I.P. Solovyova. - M.: Medicine, 1986. – 227p.

16. Хоменко А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями / А.Г. Хоменко, В.И. Чуканов, А.А. Корнеев // Проблемы туберкулеза. - 1996. - № 6. - С. 42-44.

Khomenko A.G. Effectiveness of lung tuberculosis chemotherapy with drug-resistant mycobacteria / A.G. Khomenko, V.I. Chukanov, A.A. Korneev // Tuberculosis problems. - 1996. - № 6. - P. 42-44.

17. Штефко В.Г. Вопросы патологической анатомии лимфогенных фаз туберкулезного процесса легких / В. Г. Штефко // Проблемы туберкулеза. - 1935.- № 9. - С. 20-40.

Stefko V.G. Issues of pathological anatomy of lymphogenic phases of the pulmonary tuberculosis process / V. G. Stefko // Issues of tuberculosis. - 1935.- № 9. - P. 20-40.

18. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy / DeGoma E.M., Rivera G., Lilly S.M., [et al.] // Vascular Med 2011; 16(5):391-404.

19. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine / Jain K.K. // Exp Rev Mol Diagn. 2002; 2(4):299-301.

О.Н. Ткачева, М.В. Лядова, И.Г. Чуловская, А.В. Лядова

## ПРИНЦИП ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО МЕТАЭПИФИЗА КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ЛИЦ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.09

УДК 616-006.06:614.1

В работе представлены данные по лечению дистального метаэпифиза костей предплечья (луча в «типичном месте») и их последствий у лиц геронтологического профиля. Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов пожилого и старческого возраста с переломами лучевой кости в «типичном месте», обратившихся за экстренной медицинской помощью, также в работе использован клинический материал лечения пациентов с развившимися нейроишемическими нарушениями после перелома указанной локализации. На значительном количестве клинического материала выявлены основные ошибки и осложнения при лечении переломов данной локализации у этой категории больных. Проанализированы причины их возникновения и пути преодоления.

**Ключевые слова:** дистальный метаэпифиз костей предплечья, лица пожилого и старческого возраста, нейроишемические осложнения.

The paper presents data on the treatment of distal metaepiphysis of the forearm bones (beam in the "typical place") and their consequences in persons of gerontological profile. A retrospective analysis of 500 medical records of elderly and senile patients with fractures of the radius in the "typical place", who asked for emergency medical care. Also it included clinical materials of the treatment of 57 patients with developed neuroischemic disorders after a fracture of this localization. A significant amount of clinical materials revealed the main errors and complications in the treatment of fractures of this localization in this category of patients. The reasons of their occurrence and ways of treatment are analyzed.

**Keywords:** distal metaepiphysis bones of the forearm, persons of elderly and senile age, neuroischemic complications.

Согласно данным ООН, люди старше 60 лет составят одну треть населения земного шара [7]. По данным ведущих социологов, Россия относится к странам, где доля людей старших возрастных групп возрастает и приближается к 20% от общей численности населения; численность пожилых (60 лет и старше) на сегодняшний день составляет 29 млн чел. и, по прогнозам, продолжит увеличиваться, достигнув к концу 2021 г. 39,5 млн чел. (т.е. более четверти (26,7%) всего населения страны) [2]. При этом актуальным становится создание условий и сохранение потенциала старших поколений, ведущими доминантами которых являются здоровье, независимое проживание и возможность профессиональной деятельности.

Следует констатировать, что травматизм среди граждан пожилого и старческого возраста не снижается.

По данным европейских исследователей, доля лиц этой возрастной группы составляет 40% всех обращающихся за экстренной травматологической помощью [9].

Повреждения в области дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья (так называемый «перелом луча в типичном месте») являются самыми распространёнными среди всех травм взрослого населения: доля этого повреждения в старших возрастных группах составляет более 25% [6]. Одновременно остается высоким и процент неудовлетворительных результатов лечения, превышающий 50% [4]. Если учесть наличие у данной группы населения еще и ортопедической хронической патологии в виде остеопороза и остеоартроза, остеохондроза, которые сопровождают процессы старения организма, то совершенствование помощи лицам пожилого и старческого возраста с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья является важнейшей задачей травматолого-ортопедической службы.

**Цель** исследования: комплексный анализ условий оптимального лечения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья у лиц пожилого и старческого возраста. Для достижения указанной цели в работе решаются следующие задачи: 1) выявить возрастные особенности, определяющие течение травматиче-

ского процесса при переломах дистального метаэпифиза у лиц пожилого и старческого возраста; 2) рассмотреть оптимальные способы лечения переломов данной локализации у лиц старше 60 лет; 3) определить специфику и причины неблагоприятных исходов лечения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости у лиц старше 60 лет; 4) на основании анализа полученных данных уточнить и обобщить клинические рекомендации по лечению дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья у лиц пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ данных 240 компьютерно-томографических исследований дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья у лиц старше 60 лет; а также ретроспективный анализ 500 историй болезни пациентов указанного возраста с переломами лучевой кости в «типичном месте», обратившихся за экстренной медицинской помощью в городскую клиническую больницу №1 им. Н.И. Пирогова (г. Москва), и 57 пациентов, пролеченных в Российском геронтологическом научно-клиническом центре г. Москвы по поводу нейроишемических осложнений после перелома дистального метаэпифиза лучевой кости в период 2015-2018 гг. В исследование включены пациенты старше 65 лет, средний возраст составил  $76,6 \pm 0,5$  года, большая

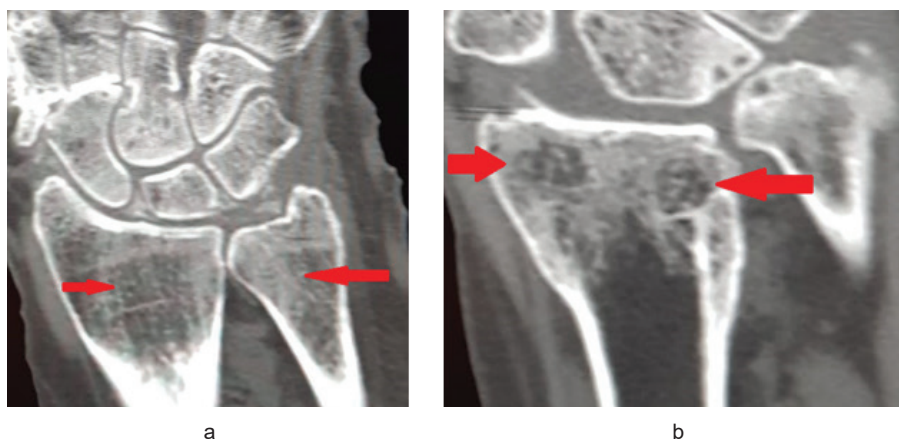
**ТКАЧЕВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., директор Российского геронтологического научно-клинического центра, rgnkc@rgnkc.ru; **ЛЯДОВА Мария Васильевна** – д.м.н., доцент РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач травматолог-ортопед Первой город. клинич. б-цы им. Н.И. Пирогова, mariadoc1@mail.ru; **ЧУЛОВСКАЯ Ирина Германовна** – д.м.н., проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр; **ЛЯДОВА Анна Васильевна** – к.историч.н., доцент МГУ им. М.В.Ломоносова.

часть (81,5%) - лица женского пола.

**Результаты и обсуждение.** По данным крупного стационара мегаполиса ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, в 2015-2018 гг. доля лиц пожилого и старческого возраста составила более 41,9% от всех обращающихся за экстренной травматологической помощью. Среди них с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья - 21,4%, что составило 43,7% всех переломов верхней конечности. В 81,5% случаев это были лица женского пола.

Анализ данных 240 томограмм дистального метаэпифиза костей предплечья у лиц пожилого и старческого возраста свидетельствует о костно-деструктивной перестройке этого отдела предплечья, выражающейся в склеротических изменениях трабекул костного матрикса (98% случаев), с формированием «пустот» в виде кистозной перестройки костной ткани (32% случаев) вследствие чего при переломах дистального метаэпифиза происходит «сминание» суставной поверхности (рис. 1 а, б) и в последующем ее проседание даже после адекватной тракции и репозиции [1]. Разминание губчатой кости является причиной укорочения лучевой кости при сращении отломков. В результате выпячивающаяся головка локтевой кости располагается дистальнее суставной поверхности лучевой кости, а лучезапястный сустав на фоне такого смещения значительно расширяется (рис.2). Нередко помимо повреждения костных структур происходит полный разрыв связок нижнего лучелоктевого сустава и, как следствие, смещение дистального конца локтевой кости, что приводит к повторному смещению отломков и деформации предплечья [5].

Ретроспективный анализ 500 медицинских карт пациентов старше 60 лет с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья свидетельствует, что основным методом лечения данного повреждения является консервативный. Однако в 246 (48,9%) случаях отмечено возникновение вторичного смещения отломков, которое в 142 случаях (28,4%) сопровождалось развитием стойкого болевого синдрома и в 64 (12,8%) - нейроишемическими осложнениями различной степени тяжести. Основными причинами вторичного смещения отломков являются не только грубая компрессия губчатой костной ткани на фоне остеосклероза, ведущая к разрушению костных балок и вызывающая в процессе регенерации «оседание»



**Рис. 1.** Спиральная компьютерная томография лучезапястного сустава у лиц старше 70 лет, костно-деструктивная перестройка дистального метаэпифиза костей предплечья, склеротические изменения трабекул костного матрикса (а), формирование «пустот» в виде кистозной перестройки костной ткани (б) – указано стрелками

дистального отломка, но и нарушение алгоритма консервативного лечения - 83 случая (16,6%): отказ от первичной репозиции при наличии незначительного смещения отломков, использование «бесподкладочной» гипсовой лонгеты при первичной иммобилизации, отказ от «подбинтовывания» лонгеты по мере спадения отека и смены гипсовой лонгеты на циркулярную гипсовую повязку и, наконец, несвоевременное прекращение иммобилизации. Анализ результатов лечения пациентов с развившимися нейротрофическими нарушениями после перелома дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья позволил определить основные причины развития этих грозных осложнений: значительное смещение отломков; выраженный отек в области перелома; грубое вправление отломков при репозиции; использование «бесподкладочной» гипсовой лонгеты, тугое ее бинтование; сдавление мягких тканей циркулярной гипсовой повязкой; превышение сроков иммобилизации более чем в 2 раза; нарушение ведения пациента в реабилитационном периоде. Нами выделены и определены показания к оперативному лечению переломов дистального метаэпифиза лучевой кости и костей предплечья у лиц пожилого и старческого возраста, основными из которых являются: открытый характер повреждения; выраженное смещение отломков (в том числе и вторичное), с полным нарушением радиоулярного угла и угла наклона суставной поверхности лучевой кости; нарушение функции кисти со сдавлением нервных стволов, повреждением сухожилий. Хирургическое лечение при остеопорозе требует особого подхода к выбору метода и



**Рис. 2.** Особенности изменений при переломах дистального метаэпифиза у лиц геронтологического профиля: а – «сминание» суставной поверхности; б – выстояние головки лучевой кости; с – увеличение радиоулярного диастаза – указано стрелками

техники операции во избежание развития нестабильности, несращения перелома, а также медикаментозной терапии с использованием препаратов, ускоряющих процессы консолидации [3]. С учетом вышесказанного, по экстренным показаниям было прооперировано 23 пациента (4,6%): у 7 из них были открытые повреждения, у 20 при ручной репозиции сохранялось грубое смещение отломков. При этом в качестве первичного метода иммобилизации использовался аппарат наружной фиксации, на двух полукольцах, что позволяло не только адекватно обрабатывать рану в случае открытого



повреждения, но и осуществлять тракцию отломков с целью уменьшения «сминания» суставной поверхности. В последующем использовались преформированные пластины с угловой стабильностью.

При развитии нейроишемических осложнений наиболее приемлемым является этапный вариант хирургического лечения: первым этапом выполняется невролиз с наложением дистракционного аппарата, что позволило устранить декомпрессию, затем, после периода реабилитации через 2 недели - операция на костных структурах с использованием наkostной пластины с угловой стабильностью. Таким способом в НИИ геронтологии г. Москвы было пролечено 57 пациентов старше 65 лет с хорошим и отличным клиническим результатом лечения.

Предоперационное планирование выполнялось на основании клинко-анамнестического обследования и дополнительных методов диагностики: компьютерной томографии (для уточнения и объективизации степени смещения костных структур) и ультразвукового исследования (УЗИ) для исследования мягкотканых структур (сухожилий и нервных стволов) [9].

Анализ результатов показал, что в 25 случаях (43,8%) у оперированных имела место полифокальная сочетанная компрессия нервов в нескольких зонах. Синдром карпального канала встречался наиболее часто - в 45 случаях (78,9%). Синдром канала Гийона был обнаружен у 28 пациентов (49,1%), из них изолированный синдром канала Гийона был выявлен всего в 5 (8,8%) случаях. В 22 (38,9%) случаях наблюдалась комбинация синдрома карпального канала и канала Гийона, а в 3 (5,3%) - комбинация кубитального канала и канала Гийона. Относительно редко выявлялся синдром кубитального канала - 11 случаев (19,3%), синдром Вартенберга (компрессии поверхностной ветви лучевого нерва) - 4 случая (7%). Всем пациентам использованы преформированные пластины с угловой стабильностью и костная пластика с применением костно-пластического материала.

Клинический пример. Пациент П., 74 лет, продолжающий работать ювелиром, в результате падения получил перелом сгибательный дистального метаэпифиза правой лучевой кости со смещением отломков (по типу Смита) (рис. 3). В течение 6 мес. после снятия гипсовой иммобилизации лечился консервативно по поводу выраженного болевого синдрома и ограничения

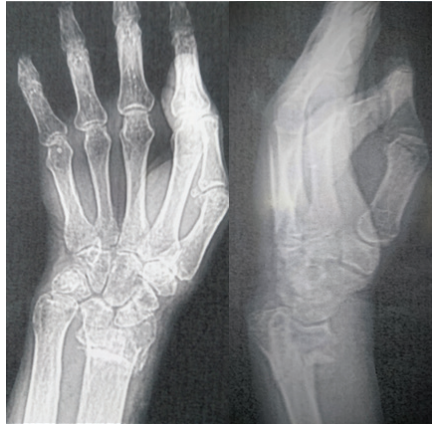


Рис. 3. Рентгенограммы пациента П., 74 лет при поступлении

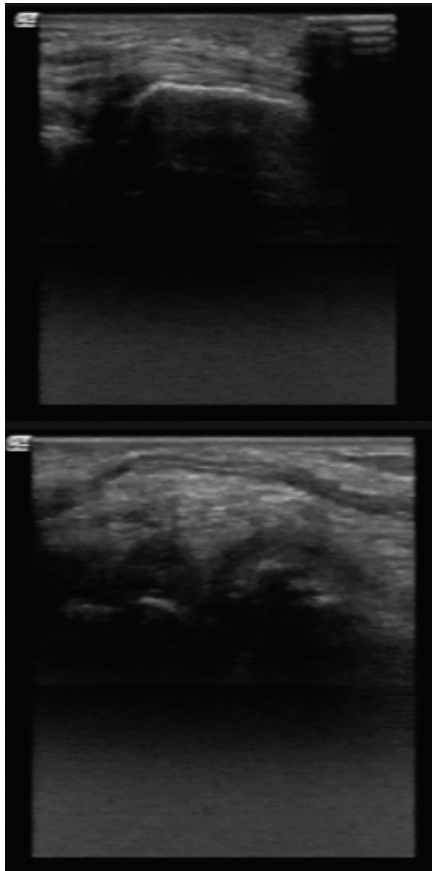


Рис. 4. УЗИ правого лучезапястного сустава пациента П., 74 лет: синдром карпального канала. Синовит.

движений в пальцах кисти. Обратился в НИИ геронтологии с клиническими признаками нейроишемических осложнений в виде neuropathии срединного нерва. При ультрасонографии выявлены признаки сдавления срединного нерва в области карпального канала, которые выражались в неравномерности его диаметра: увеличении диаметра нерва у входа в костно-фиброзный канал (до места сдавления) и уменьше-

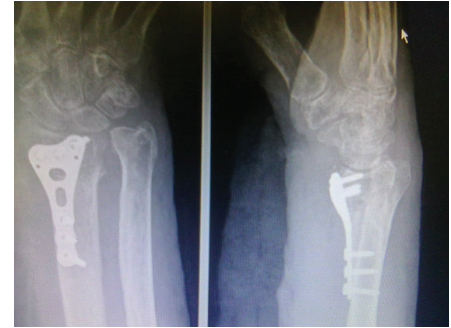


Рис. 5. Рентгенограммы пациента П., 74 лет после выполненного оперативного лечения



Рис. 6. Функциональный результат через 6 мес. после проведенного оперативного лечения

нии внутри канала (после сдавления) (рис.4). При этом участок нерва с увеличенным диаметром (на протяжении 0,5 см) имел недифференцированную гипозоногенную структуру. Кроме того, в проксимальной части канала (до зоны сдавления) определялось утолщение нерва по типу синдрома отека нервного ствола и уменьшение его диаметра в канале (место сдавления). Оперативное лечение включало 2 этапа. На первом этапе был проведен невролиз срединного нерва. В послеоперацион-



ном периоде пациент получал медикаментозную терапию, направленную на улучшение микроциркуляции и стимуляцию восстановления функции нерва. Через месяц выполнен 2-й этап оперативного лечения: остеотомия, наkostный остеосинтез лучевой кости с костной аутопластикой (костный трансплантат из гребня подвздошной кости) (рис.5). Функциональный результат оценен через 6 мес. как отличный (рис.6).

**Выводы.** Анализ проведенных исследований позволяет утверждать, что у пациентов старше 60 лет необходимо учитывать тип перелома дистального отдела костей предплечья и всех компонентов повреждения, особенности строения костных структур, связанных с возрастными изменениями. Таким образом, при открытых переломах как первичный метод стабилизации целесообразно использовать аппарат наружной фиксации, с последующим погруженным остеосинтезом; при неправильно сросшихся переломах – остеотомию с применением преформированной пластины и костно-пластического материала; при неправильно сросшихся с развитием нейроишемических осложнений – поэтапное лечение: невролиз с наложением аппарата наружной фиксации с последующим наkostным остеосинтезом и применением костно-пластического материала.

## Литература

1. Ангарская Е.Г. Результаты консервативного лечения переломов лучевой кости в типичном месте / Е.Г.Ангарская, Э.М. Бадмажаб // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - №7. - С 108-111.
2. Angarskaya E.G., Badmazhab E.M. Results of conservative treatment of fractures of the radius in a typical place // Siberian Medical Journal, 2011. No 7. P 108-111.
3. Бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту» [Электронный ресурс]. // Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/) / Москва. – Дата обращения: 23.09.2020. – Загл. с экрана.
4. Population of the Russian Federation by gender and age // Bulletin. Available via [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/). The link is active as of 30.12.2018.
5. Гериатрия: национальное руководство / Под ред. О.Н.Ткачевой, Е.В.Фроловой, Н.Н.Яхно. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 608 с.: ил. – (Серия «Национальные руководства»).
6. Geriatrics: National guidelines/ Ed O.N.Tkachevoj, E.V.Frolovoj, N.N.Yahno. M.: GEOTAR-Media, 2018
7. Голубев И.О. Диагностика острой карпальной нестабильности при переломах лучевой кости в «типичном месте» (Пристальный взгляд на результаты консервативного лечения) / И.О. Голубев, О.Г. Шершнева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 1998. - №4. - С. 20-23
8. Golubev I.O., Shershneva O.G. Diagnosis of acute carpal instability in fractures of the radius in a "typical place" (A close look at the results of conservative treatment) // Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov. 1998. No 4. P.20-23
9. Мельников В.С. Восстановительные опе-

рации при неправильно сросшихся переломах дистального эпиметафиза лучевой кости / В.С. Мельников, В.Ф. Коршунов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2011. - № 1. - С. 43-47.

Mel'nikov V.S., Korshunov V.F. Reconstructive operations for incorrectly fused fractures of the distal epimetaphysis of the radius // Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov. 2011. No 1 P.43-47

6. Ярыгин В. Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т.1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 720 с.

Guide to gerontology and geriatrics / Pod red. V.N. YArgina, A.S. Melent'eva. M: GEOTAR-Media; 2010, V.1.

7. Шестакова Н.Н. Человеческий капитал старших поколений в современном российском обществе: монография / Шестакова Н. Н., Скворцова М. Б., Чистякова Н. Е. / Под ред Н. Н. Шестаковой; Ин-т проблем региональной экономики РАН. – СПбГЭУ, 2018. - 301 с.

Human capital of older generations in modern Russian society: monograph / Pod red. N.N. SHestakovoj. S-Pb. IPRE RAN. SPbGEU. 2018

8. Чуловская И.Г. Ультрасонография периферических нервов предплечья и кисти в норме и при патологии / И.Г.Чуловская // Русский медицинский журнал. - 2010. - № 3. - С. 45-47.

Chulovskaya I.G. Ultrasonography of the peripheral nerves of the forearm and hand in normal and pathological conditions // Russian Medical Journal. 2010. № 3. P. 45-47.

9. Castronuovo E., Pezzotti P., Franzo A., Di Lallo D., Guasticchi G. Early and late mortality in elderly patients after hip fractures: a cohort study using administrative health databases in the Lazio region, Italy. BMC Geriatrics.2011; 11: 37. <http://bmccgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-11-37>.

DOI 10.25789/UMJ.2021.74.10

УДК 616.31:616.314

**УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [incadim@mail.ru](mailto:incadim@mail.ru), [orcid.org/0000-0002-4044-3004](https://orcid.org/0000-0002-4044-3004); **ЧАХОВ Александр Александрович** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, [alex-alex41169@mail.ru](mailto:alex-alex41169@mail.ru), [orcid.org/0000-0002-6371-0734](https://orcid.org/0000-0002-6371-0734); **ПИНЕЛИС Иосиф Семенович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Читинской гос. мед. академии, [pinelism@mail.ru](mailto:pinelism@mail.ru); **ПИНЕЛИС Юрий Иосифович** – д.м.н., доцент Читинской гос. мед. академии, [pinelism@mail.ru](mailto:pinelism@mail.ru); **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., декан фак-та, зав. кафедрой Дальневосточного гос. мед. ун-та МЗ РФ, [dokdent@mail.ru](mailto:dokdent@mail.ru); **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [mtm\\_tmi@rambler.ru](mailto:mtm_tmi@rambler.ru); **КОЛОСОВА Ольга Николаевна** – д.б.н., проф., гл.н.с. Института биологических проблем криолитозоны СО РАН, [kolo1gonik@gmail.com](mailto:kolo1gonik@gmail.com); **САВВИНА Ирина Львовна** – ст. преподаватель СВФУ им. М.К. Аммосова, [sil26@list.ru](mailto:sil26@list.ru).

**И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, И.С. Пинелис, Ю.И. Пинелис, А.В. Юркевич, М.М. Винокуров, О.Н. Колосова, И.Л. Саввина**

## ПРОВЕДЕНИЕ МАНДИБУЛЯРНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПО МЕТОДУ ГОУ-ГЕЙТСА

Разработано устройство Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии по методу Гоу-Гейтса. Были получены индивидуальные анатомо-топографические особенности показателей ветви нижней челюсти, от которых зависит точное определение целевого пункта и глубина погружения иглы. При этом исключаются или максимально минимизируются травматические повреждения верхнечелюстной артерии, тканей височно-нижнечелюстного сустава, нижнечелюстного сосудисто-нервного пучка и латеральной крыловидной мышцы.

**Ключевые слова:** анатомия и топография, нижняя челюсть, местная анестезия, безопасность, эффективность.

The Ushnitsky-Chakhov device was developed for conducting mandibular anesthesia using a Gow-Gates method. Individual anatomical and topographic features of the mandible branch were obtained, that influence on precise determination of the target point and depth of immersion of a needle. Traumatic damage to the maxillary artery, tissues of the mandible and temporal joints, the mandible vascular-nervous sheave and the lateral wing muscle are excluded or minimized.

**Keywords:** anatomy and topography, lower jaw, local anesthesia, safety, efficiency.

**Введение.** На сегодняшний день приоритетными задачами развития здравоохранения являются повыше-

ние качества и дальнейшее совершенствование оказываемой лечебно-профилактической помощи с внедре-

нием и применением инновационных технологий, которые непосредственно будут оказывать позитивное влияние на сохранение и укрепление здоровья населения [18, 32]. В практической стоматологии одним из важных факторов является качественное обезболивание при оказании медицинской помощи, которое в постоянном режиме совершенствуется и сопровождается поиском эффективных средств и методов [1, 4, 12, 17, 19, 20]. Необходимо отметить, что эффективность и безопасность проводниковых способов анестезии и качество врачебных вмешательств зависят от знаний анатомии и топографии челюстно-лицевой области, которые имеют возрастные и половые особенности [2, 3, 5-17, 21-27, 29, 30]. В связи с этим исследования, направленные на повышение качества местной анестезии, учитывающие анатомо-топографические особенности челюстно-лицевой области, имеют важное научное, теоретическое и практическое значение [17, 28, 31, 33].

**Цель исследования:** повысить точность определения топографии целевого пункта в области шейки мышечного отростка нижней челюсти при проведении мандибулярной анестезии по методу Гоу-Гейтса.

**Материалы и методы исследования.** Краниометрическое исследование анатомо-топографической вариативности показателей нижней челюсти проводили по методу В.П. Алексеева, Г.Ф. Дебца (1964). Принадлежность анатомического материала к женскому и мужскому полу проводилась по методу В.И. Пашковой (1958). При этом анатомический материал был лишен деформаций и разрушений, где имелись в некоторых из них единичные незначительные разрушения, которые при проведении краниометрических измерений не оказывали негативного воздействия в получении достоверных результатов. Исследования проводились на базах кафедр терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста, нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». Краниометрическое исследование проводилось с измерениями у 91 нижней челюсти, из них 42 – женские и 49 мужские, а также использовали 108 снимков КТ томографа «KaVo OP300 Maxio» для 3D

диагностики (Германия) с программой «OnDemand 3D™».

Проводилось измерение следующих краниометрических точек нижней челюсти:

март. 71а. Биом. gb', наименьшая ширина ветви; расстояние, начинающееся от отверстия нижнечелюстного канала до переднего края ветви нижней челюсти; расстояние от переднего края ветви нижней челюсти до целевой точки; расстояние между височным гребнем до переднего края ветви нижней челюсти; расстояние между целевой точкой височным гребнем ветви нижней челюсти; толщина ветви нижней челюсти в области переднего края на уровне целевого пункта. Для измерения мышечковой и угловой ширины, наименьшей ширины ветви, высоты симфиза и тела, передней ширины, нижнечелюстного отверстия, ширины и высоты язычка ветви нижней челюсти применяли штангенциркуль. При этом нами дополнительно была предложена точка L, находящаяся на уровне мышечкового гребня выше язычка внутренней поверхности ветви нижней челюсти для определения размеров: 1) от переднего края ветви до точки L; 2) от заднего края ветви до точки L; 3) от вырезки нижней челюсти до точки L; 4) от основания нижней челюсти до точки L и размеры: угол в проекции язычка, находящийся на внутренней поверхности ветви челюсти; расстояние от переднего края ветви и височным гребнем нижней челюсти; толщина костной ткани ветви челюсти в пределах целевой точки; расстояние от височного гребня до целевой точки ветви нижней челюсти. Полученные результаты изучения краниометрических точек и дополнительных размеров нижней челюсти дали нам основу для разработки устройства для проведения мандибулярной анестезии по Гоу-Гейтсу [14], состоящее из 4 основных составляющих компонентов, которые включают направляющий цилиндр (внутриротовая часть), фиксирующее кольцо для большого пальца левой руки, дугообразную формирующую часть конструкции, точку направления иглы (внеротовая часть) с отверстием для фиксации с помощью среднего пальца левой руки.

Статистическая обработка клинического материала проводилась по стандартным методам с использованием программ «SPSS», версия 22. При этом факторный (по методу Varimax) и корреляционный анализы проводились с определением коэффициента Пирсона (r).

**Результаты и обсуждение.** Существуют индивидуальные особенности показателя ширины ветви нижней челюсти, что подтверждается полученными нами данными, от которых зависит глубина погружения иглы при проведении мандибулярной анестезии. В целом существуют абсолютные размеры наименьшей ширины ветви нижней челюсти (Март. 71а. Биом. gb'). Так, по данным В.П. Алексеева, Г.Ф. Дебца (1964), после окончательного процесса роста костей лицевого скелета величина ширины ветви нижней челюсти у мужчин при ее очень малом и очень большом размерах составляет 24,8-29,5 и 37,9-42,6 мм, а у женщин – соответственно 23,2-27,6 и 35,4-39,8 мм.

Полученные результаты краниометрических исследований определяют вариативность данных отверстия и ширины ветви нижней челюсти, а также целевой точки (рис. 1, таблица). Тем временем данные разницы минимальных и максимальных показателей ширины ветви у мужчин были на уровне 17,89±0,56 мм, а у женщин – 18,99±0,68 мм (p>0,05). При этом общий средний показатель разницы минимальных и максимальных данных у мужчин и женщин составляет 18,44±0,39 мм. Проведенный сравнительный анализ полученных среднестатистических значений наименьшей ширины ветви у мужчин (31,65±0,32 мм) и женщин (29,32±0,33 мм) выявил статистически значимые различия (p<0,05), где общий средний показатель женщин и мужчин составил 30,83±0,23 мм, что свидетельствует о наличии значимых различий по сравнению со средними показателями женщин и мужчин (p<0,05).

Полученные данные разницы минимальных и максимальных значений расстояния между отверстием и передним краем ветви нижней челюсти у женщин находится на уровне 12,41±0,45 мм, у мужчин – 13,02±0,41 мм (p>0,05). В то же время общий средний показатель между минимальными и максимальными значениями у мужчин и женщин находился в пределах цифровых значений 12,71±0,28 мм. Проведенный сравнительный анализ средних значений расстояния между отверстием и передним краем ветви нижней челюсти у мужчин (18,21±0,19 мм) и женщин (17,20±0,20 мм) выявил значимые различия (p<0,05). Тем временем, общий средний показатель между минимальными и максимальными значениями у мужчин и женщин находился в пределах цифровых значений 17,71±0,37мм. При этом сравни-

**Анатомо-топографическая характеристика нижней челюсти, учитывающаяся при проведении мандибулярной анестезии (мм)**

Наименование показателей	Мужчины (н/ч, n=49); (КТ, n=57)			Женщины (н/ч, n=42); (КТ, n=51)			Мужчины и женщины (н/ч, n=91); (КТ, n=108)		
	min	max	средний	min	max	средний	min	max	средний
Март. 71а. Биом. гв', наименьшая ширина ветви	21,5 ±0,57	39,0 ±0,25	31,65 ±0,32	20,0 ±0,67 <sup>1</sup>	39,4 ±0,34	29,32 ±0,33 <sup>2</sup>	20,0 ±0,41	39,4 ±0,18	30,83 ±0,23 <sup>3</sup>
Расстояние от переднего края ветви до отверстия нижней челюсти	12,0 ±0,41	25,0 ±0,22	18,21 ±0,19	10,5 ±0,44 <sup>1</sup>	23,0 ±0,24 <sup>1</sup>	17,20 ±0,20 <sup>2</sup>	10,5 ±0,31	25,0 ±0,16	17,66 ±0,15 <sup>3</sup>
Расстояние от переднего края ветви до целевого пункта	11,0 ±0,34	23,0 ±0,25	16,86 ±0,18	9,7 ±0,43 <sup>1</sup>	21,9 ±0,22 <sup>1</sup>	15,67 ±0,21 <sup>2</sup>	9,7 ±0,28	23,0 ±0,14	16,44 ±0,14 <sup>3</sup>
Расстояние между передним краем ветви и височным гребнем	1,60 ±0,16	11,0 ±0,30	6,58 ±0,14	3,0 ±0,11 <sup>1</sup>	12,0 ±0,32	6,23 ±0,20	1,60 ±0,10	12,0 ±0,22	6,40 ±0,19
Расстояние между височным гребнем и целевым пунктом	6,5 ±0,09	16,0 ±0,19	11,01 ±0,10	6,3 ±0,08	14,5 ±0,18	9,99 ±0,10	6,3 ±0,07	16,0 ±0,13	10,5 ±0,07
Толщина ветви нижней челюсти в области переднего края на уровне целевого пункта	3,8 ±0,11	10,0 ±0,20	7,36 ±0,08	4,4 ±0,11 <sup>1</sup>	11,4 ±0,25 <sup>1</sup>	7,41 ±0,14	3,8 ±0,07	11,4 ±0,16	7,38 ±0,08

Примечание. <sup>1</sup> – статистически значимые различия между минимальными и максимальными показателями мужчин и женщин; <sup>2</sup> – статистически значимые различия среднестатистических показателей мужчин и женщин; <sup>3</sup> – статистически значимые различия средних показателей мужчин, женщин и общих средних показателей (мужчин и женщин).



**Рис. 1.** Анатомо-топографические особенности вариабельности ширины ветви нижней челюсти

тельный анализ общего среднего показателя (17,66±0,15) и средних показателей мужчин и женщин характеризует наличие значимых различий ( $p < 0,05$ ).

Необходимо подчеркнуть, что данные краниометрического исследования нижней челюсти, связанные с изучением расстояния между передним краем ветви и целевой точкой, характеризуют определенные различия между минимальными и максимальными значениями у мужчин и женщин, которые соответственно составляют 11,89±0,40 мм и 12,19±0,43 мм ( $p > 0,05$ ). При этом общий средний показатель разницы между минимальными и максимальными значениями у мужчин и женщин составляет 12,04±0,25 мм. Между тем, полученные средние значения у мужчин (16,86±0,18 мм) и женщин (15,67±0,21 мм) характеризуют наличие статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ). Анализ данных средних значений мужчин, женщин и общего среднего показателя (мужчин, женщин) составляет 16,44±0,14 мм и обуславливает наличие значимых различий ( $p < 0,05$ ).

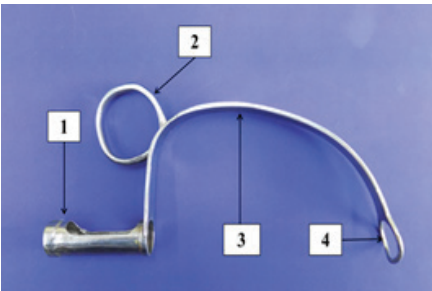
Необходимо отметить, что для разработки устройства и способа мандибулярной анестезии при проведении краниометрических исследований нами были учтены показатели ветви нижней челюсти, которые связаны с расстоянием от височного гребня до целевой точки, от переднего края ветви до височного гребня, а также с показателем толщины ветви в области переднего края нижней челюсти на уровне целевой точки. Между тем, данные минимальных и максимальных показателей от переднего края ветви до височного гребня у женщин и мужчин варьировали в пределах 1,60±0,10 и 12,0±0,22 мм. При этом сравнительная оценка среднестатистических данных мужчин и женщин не выявила статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), где их средний показатель составил 6,40±0,19 мм. Тем временем, средний показатель расстояния между височным гребнем и целевым пунктом у мужчин и женщин составляет 10,5±0,07. Между тем, в показателях толщины ветви нижней челюсти в области переднего края на уровне целе-

вого пункта определяется аналогичная ситуация, где данные соответственно составляли от 3,80±0,07 до 11,40±0,16, а также 7,38±0,08 мм.

Проведенный корреляционный анализ по Пирсону выявил заметную связь показателей наименьшей ширины ветви нижней челюсти с расстояниями между передним краем ветви и целевого пункта ( $r = 0,69$ ), передним краем ветви и височным гребнем ( $r = 0,51$ ), височным гребнем и целевым пунктом ( $r = 0,54$ ) и свидетельствует о том, что глубина погружения иглы при проведении мандибулярной анестезии зависит от индивидуальных размеров ширины ветви. Данная тенденция также подтверждается полученными результатами факторного анализа влияния ширины ветви нижней челюсти на краниометрические показатели, учитываемые при проведении мандибулярной анестезии по методу «Varimax» с нормализацией Кайзера.

Учитывая полученные результаты краниометрического исследования, нами было разработано устройство, характеризующееся простотой конструкции и технологического выполнения. Данное устройство, применяемое для выполнения мандибулярной анестезии по Гоу-Гейтсу, состоит из цельнометаллического корпуса с 4-мя основными компонентами, включающими фиксирующее кольцо, цилиндр, направляющий карпульный шприц, концевую часть с фиксирующим отверстием для направления иглы с дугой (рис. 2-3). Направляющий цилиндр устройства имеет диаметр, соответствующий





**Рис. 2.** Устройство Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии по методу Гоу-Гейтса (металлическая конструкция для многократного использования)

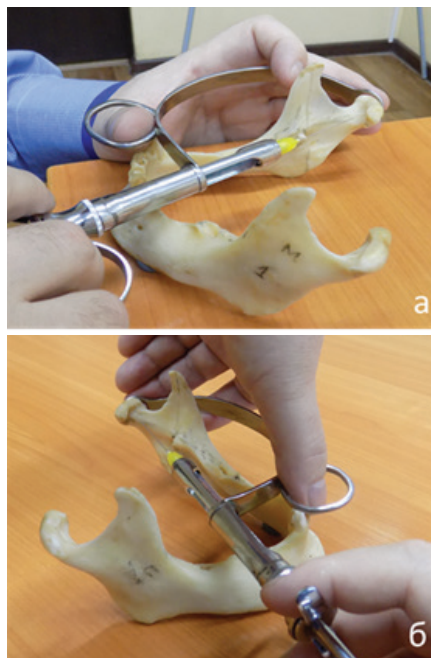


**Рис. 3.** Технологическая интеграция устройства с зафиксированным стандартным картульным шприцом, находящегося в канале направляющего цилиндра

диаметру картульного шприца (12 мм). При этом длина цилиндра составляет 45 мм, что обеспечивает оптимальное ограничение чрезмерного продвижения инъекционной иглы вне целевой точки и в мягкие ткани. Также цилиндр позволяет сместить угол рта при выборе расположения устройства в полости рта в области премоляров и моляров нижней челюсти с противоположной стороны инъекции и способствует плавному внедрению иглы в ткани, что имеет немаловажное значение для качественной анестезии за счет беспрепятственного скольжения шприца внутри цилиндра. Кроме того, он имеет широкое окно, расположенное по центру для контроля проведения аспирационной пробы, объема и скорости введения анестетика. Фиксирующее кольцо (2) для большого пальца левой руки представляет собой металлическое кольцо диаметром 15 мм, которое расположено на наружной стороне дуги и позволяет надежно фиксировать устройство при выполнении анестезии. Дугообразная формирующая часть конструкции (3) учитывает средние размеры лица пациентов, соединяет направляющий цилиндр (1) и точку направления иглы (4), что позволяет применять устройство на пациентах с разным типом лица и направить иглу

к целевому пункту. Точка направления иглы с отверстием для фиксации среднего пальца левой руки расположена в концевой части формирующей дуги и служит для фиксации в область наружной поверхности мышечкового отростка нижней челюсти, которая является точкой направления инъекционной иглы к целевому пункту (внутренняя поверхность мышечкового отростка). Для улучшения фиксации устройства металлический ободок фиксирующего отверстия имеет вогнутость, которая учитывает форму мышечкового отростка снаружи, что дает возможность применения устройства как с левой, так и с правой сторон нижней челюсти (рис. 4, а, б). Детали устройства изготовлены из углеродистой стали – закаленной нержавеющей – и стерилизуются стандартными способами.

В целом, основное преимущество использования устройства заключается в точном определении направления инъекционной иглы, которое осуществляется за счет направляющего цилиндра и точки отверстия), устанавливаемого в область наружной поверхности мышечкового отростка нижней челюсти с помощью среднего пальца левой руки, что исключает применение сложных и трудно запоминающихся для врача стоматолога анатомо-топографических ориентиров, которые используются при стандартном методе мандибулярной анестезии по методу Гоу-Гейтса.



**Рис. 4.** Применение устройства для проведения мандибулярной анестезии по методу Гоу-Гейтса: а – справа; б – слева

**Заключение.** Определение топографии целевого пункта при проведении мандибулярной анестезии по методу Гоу-Гейтса будет осуществляться путем использования устройства, которое способствует более точному подведению кончика инъекционной иглы к внутренней поверхности шейки мышечкового отростка ветви нижней челюсти. Подобный подход создает предпосылки для повышения безопасности и эффективности анестезии, связанные с исключением травмы верхнечелюстной артерии, тканей височно-нижнечелюстного сустава, нижнечелюстного сосудисто-нервного пучка и латеральной крыловидной мышцы. Кроме того, устройство применяется для проведения мандибулярной анестезии с обеих сторон и отличается простотой применения, что очень важно для молодых врачей.

## Литература

1. Анатомо-топографическая характеристика variability показателей угла ветви нижней челюсти / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, И.С. Пинелис [и др.] // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №3. – С.87-92.  
Anatomical and topographic characteristic of the variability of the angle indicators of the mandibular branch / Chakhov AA, Ushnitsky ID, Pineelis IS [et al.] ENI Transbaikalian Medical Bulletin. – 2018. – No.3. – P.87-92.
2. Бахмудов Б.Р. Анатомическое обоснование клинической эффективности проводниковой анестезии внутренней части подбородочного нерва / Б.Р. Бахмудов, Ю.Л. Васильев, А.Н. Кузин // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 2. – С.41-43.  
Bahmudov B.R. Anatomical proof of clinical effectiveness of conduction anesthesia of mental nerve / B.R. Bahmudov, YU.L. Vasiliev, A.N. Kuzin // Dentistry. – 2018. – No. 2. – Т. 97. – P.41-43. doi 10.17116/stomat201897241-43.
3. Волков С.И. Способ проведения мандибулярной анестезии на основании топографо-анатомических ориентиров / С.И. Волков, С.Н. Лебедев, Ю.В. Лебедева // Стоматология. – 2019. – №3. – С.94-96.  
Volkov S.I. Method of mandibular anesthesia based on topographic and radiotherapy plans / S.I. Volkov, S.N. Lebedev, YU.V. Lebedeva // Dentistry. – 2019. – No.3. – P.94-96. doi 10.17116/stomat20199803194.
4. Зорян Е.В. Критерии выбора местного обезболивания и седации для пациентов пожилого и старческого возраста в стоматологической практике / Е.В. Зорян, С.А. Рабинович // Клиническая стоматология. – 2017. – №1. – Т.81. – С.34-43.  
Zoryan E.V. Criteria for selection of local pain relief and sedation for elderly and senile patients in dental practice / E.V. Zoryan, S.A. Rabinovich // Clinical Dentistry. – 2017. – No.1. – Т.81. – P.34-43.
5. Клиническая характеристика способов блокады нижнего луночкового нерва / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, М.М. Винокуров [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – №4. – Т.68. – С.103-105.  
Clinical characteristics of the methods of



blockage of the inferior lunate nerve / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov, M.M. Vinokurov [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2019. – No.4. – T.68. – P.103-105. doi 10.25789/YMJ.2019.68.29

6. Клиническая характеристика динамики психофизиологических показателей на этапах стоматологического приема при использовании модифицированного способа мандибулярной анестезии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, О.Н. Колосова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – Т.71, №3. – С.84-87.

Clinical characteristics of the dynamics of psychophysiological parameters at the stages of dental reception when using a modified method of mandibular anesthesia / A.A. Chaxov, I.D. Ushniczkij, O.N. Kolosova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2020. – T.71, No.3. – P.84-87. doi 10.25789/YMJ.2020.71.14

7. Оценка эффективности применения компрессионного метода при инфильтрационной анестезии для обезболивания жевательных зубов на нижней челюсти / Ю.Л. Васильев, С.А. Рабинович, С.С. Дыдыкин [и др.] // Стоматология. – 2021. – Т. 100, №1. – С. 60-66.

Evaluation of the effectiveness of the compression method in infiltration anesthesia for analgesia of chewing teeth in the lower jaw / Yu.L. Vasil'ev, S.A. Rabinovich, S.S. Dy'dy'kin [et al.] // Dentistry. – 2021. – No.1. – T.100. – P.60-66. doi 10.17116/stomat202110001160

8. Пат. 2682457 Российская Федерация. Способ определения целевого пункта при мандибулярной анестезии / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, Д.Н. Саканов, Ф.А. Федоров; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 31.05.2018; опубл. 19.03.2019 Бюл. №8.

Patent 2682457 Russian Federation. Method for determining the target point in mandibular anesthesia / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov, D.N. Sakanov, F.A. Fedorov; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 31.05.2018; 19.03.2019, Bul. No. 8.

9. Пат. 2695896 Российская Федерация. Способ проведения мандибулярной анестезии / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов от 29.07.2019; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 22.06.2018; опубл. 29.07.2019 Бюл. №22.

Patent 2695896 Russian Federation. Method of mandibular anesthesia / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov of 29.07.2019; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 22.06.2018; 29.07.2019, Bul. No. 22.

10. Пат. 2699736 Российская Федерация. Способ ментальной анестезии для блокады подбородочного и резцового ветви нижнего луночкового нервов / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 30.03.2018; опубл. 28.12.2018 Бюл. №1.

Patent 2699736 Russian Federation. Method of mental anesthesia for blockage of the chin and incisor branches of the inferior lunate nerves / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 30.03.2018; 28.12.2018, Bul. No.1.

11. Пат. 2695895 Российская Федерация. Способ мандибулярной анестезии Ушницкого-Чахова по методу Гоу-Гейтса / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл.

29.12. 2018; опубл. 29.07.2019 Бюл. №22.

Patent 2695895 Russian Federation. Ushnitsky-Chekhov method of mandibular anesthesia by the Gow-Gates method / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 29.12. 2018; 29.07.2019, Bul. No. 22.

12. Пат. 2727579 Российская Федерация. Способ измерения ширины ветви нижней челюсти / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 09.12.2019; опубл. 22.07.2020 Бюл. №21.

Patent 2727579 Russian Federation. Method of measuring the width of the lower jaw branch / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 09.12.2019; 22.07.2020, Bul. No. 21.

13. Пат. 2727580 Российская Федерация. Способ мандибулярной анестезии / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 09.12.2019; опубл. 22.07.2020 Бюл. №21.

Patent 2727580 Russian Federation. Method of mandibular anesthesia / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 09.12.2019; 22.07.2020, Bul. No. 21.

14. Пат. 2729448 Российская Федерация. Способ инфраорбитальной анестезии / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 13.02.2020; опубл. 06.08.2020 Бюл. №22.

Patent 2729448 Russian Federation. Method of infraorbital anesthesia / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 13.02.2020; 06.08.2020, Bul. No. 22.

15. Пат. 184398 Российская Федерация. Устройство Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий; Патентообладатель(и): Чахов Александр Александрович (RU), Ушницкий Иннокентий Дмитриевич (RU); заявл. 29.06.2018; опубл. 24.10.2018 Бол. №30.

Patent 184398 Russian Federation. Ushnitsky-Chakhov device for performing mandibular anesthesia / A.A. Chaxov, I.D. Ushniczkij; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 29.06.2018; 24.10.2018, Bul. No. 30.

16. Пат. 189950 Российская Федерация. Устройство для проведения ментальной анестезии по методу С. Маламеда / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 26.02.2019; опубл. 11.06.2019 Бюл. №17.

Patent 189950 Russian Federation. Device for conducting mental anesthesia by the method of S. Malamed / A.A. Chaxov, I.D. Ushniczkij; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 26.02.2019; 11.06.2019, Bul. No. 17.

17. Пат. 189949 Российская Федерация. Устройство для проведения мандибулярной анестезии по Гоу-Гейтсу / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный

университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 12.29.2018; опубл. 11.06.2019 Бюл. №17.

Patent 189949 Russian Federation. Gow-Gates device for performing mandibular anesthesia / A.A. Chaxov, I.D. Ushniczkij; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 12.29.2018; 11.06.2019, Bul. No. 17.

18. Пат. 196101 Российская Федерация. Устройство для измерения ширины ветви нижней челюсти / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 09.12.2019; опубл. 17.02.2020 Бюл. №5.

Patent 196101 Russian Federation. Device for measuring the width of the lower jaw branch / A.A. Chaxov, I.D. Ushniczkij; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 09.12.2019; 17.02.2020, Bul. No. №5.

19. Пат. 197639 Российская Федерация. Устройство для проведения инфраорбитальной анестезии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 13.02.2020; опубл. 19.05.2020 Бюл. №14.

Patent 197639 Russian Federation. Device for conducting infraorbital anesthesia / A.A. Chaxov, I.D. Ushniczkij; applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov»; declared in 13.02.2020; 19.05.2020, Bul. No. №14.

20. Рабинович С.А. Сложный пациент на приеме у стоматолога / С.А. Рабинович, А.В. Митронин, Л.А. Заводилова // Московская медицина. – 2019. – Т.34, №6. – С.85-86.

Rabinovich S.A. Сложный пациент на приеме у стоматолога / S.A. Rabinovich, A.V. Mitronin, L.A. Zavodilova // Moscow medicine. – 2019. – №6. – Vol.34. – P.85-86.

21. Современная концепция патофизиологических механизмов болевого синдрома, психоэмоционального напряжения и их профилактика на стоматологическом приеме / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, М.М. Винокуров [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т.97, №6. – С.67-71.

Modern concept of pathophysiological mechanisms of pain syndrome, psychoemotional stress and their prevention at the dental reception / I.D. Ushniczkij, A.A. Chaxov, M.M. Vinokurov [et al.] // Dentistry. – 2018. – №6. – Vol.97. – P.67-71. doi 10.17116/stomat20189706167

22. Тезисы VIII научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 55-летию Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии «Современные научные достижения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» / А.А. Кулаков, Р.Ш. Гветадзе, А.И. Неробеев [и др.] // Стоматология. – 2017. – Т.96, №3. – С.57-83.

Theses of the VIII scientific and practical conference of young scientists dedicated to the 55th anniversary of the Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery «Modern scientific achievements in Dentistry and maxillofacial surgery» / A.A. Kulakov, R.Sh. Gvetadze, A.I. Nerobeev [et al.] // Dentistry. – 2017. – №3. – Vol.96. – P.57-83. doi 10.17116/stomat201796357-83

23. Ушницкий И.Д. Клиническая характеристика эффективности модифицированного способа блокады нижнего луночкового нерва по Гоу-Гейтсу / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, А.Е. Андреева // VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Образование. Наука и практика в стоматологии» по объединенной тематике «Здоровый образ жизни с раннего

возраста. Новые подходы к диагностике, профилактике и лечению кариеса зубов» Сборник трудов. Москва. 14-16 февраля 2011. – С.290-291.

Ushnitsky I.D. Clinical characteristics of the effectiveness of the modified method of blockade of the lower lunocular nerve according to Go-Gates / I.D. Ushnitsky, A.A. Chakhov, A.E. Andreeva // VIII All-Russian Scientific and practical conference «Education. Science and practice in dentistry» on the combined topic «Healthy lifestyle from an early age. New approaches to the diagnosis, prevention and treatment of dental caries» Collection of works. Moscow. February 14-16, 2011. – P.290-291.

24. Чахов А.А. Оценка эффективности местной анестезии по Гоу-Гейтсу в клинической стоматологии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Основные стоматологические заболевания и их профилактика на Европейском Севере : сб. науч. ст. межрег. науч.-практ. конф. – Архангельск, 2006. – С.103-105.

Chakhov A.A. Evaluation of the effectiveness of local anesthesia according to Go-Gates in clinical dentistry / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Basic dental diseases and their prevention in the European North: collection of scientific articles of the inter-regional scientific and practical Conference. – Arkhangelsk, 2006. – P.103-105.

25. Чахов А.А. Эмоциональный статус и эффективность проводниковой анестезии на нижней челюсти у пациентов на амбулаторно-поликлиническом стоматологическом приеме / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, О.Н. Колосова // Сиб. мед. журн. Приложение к № 2. – 2007. – Т. 22. – С. 100-102.

Chakhov A.A. Emotional status and effectiveness of conductor anesthesia on the lower jaw in patients at outpatient dental reception / A.A.

Chakhov, I.D. Ushnitsky, O.N. Kolosova // Sib. med. zhurn. Appendix to №2. – 2007. – Vol.22. – P.100-102.

26. Чахов А.А. Клинико-физиологическое обоснование эффективности обезболивания нижнелуночкового нерва по Гоу-Гейтсу с использованием вспомогательного устройства / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Якутский мед. журн. – 2009. – №3. – С.17-19.

Chakhov A.A. Clinical and physiological justification of the effectiveness of analgesia of the inferior lunocular nerve according to Gow-Gates with the use of an auxiliary device / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Yakut Medical Journal. – Yakutsk, 2009. – №3. – Vol.27. – P.17-19.

27. Чахов А.А. Модифицированный способ блокады нижнего луночкового нерва / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Якутский мед. журн. – 2009. – №4. – С.114-116.

Chakhov A.A. Modified method of blockade of the lower lunocular nerve / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Yakut Medical Journal. – Yakutsk, 2009. – №4. – Vol.28. – P.114-116.

28. Чахов А.А. Роль и значение анатомо-топографических особенностей нижней челюсти при проведении мандибулярной анестезии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Якутский медицинский журнал. – 2017. – №3. – С.116-118.

Chakhov A.A. The role and significance of anatomical and topographic features of the lower jaw during mandibular anesthesia / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Yakut medical Journal. – 2017. – №3. – Vol.59. – P.116-118.

29. Чахов А.А. Клиническая характеристика факторов и средств, влияющих на эффективность и безопасности местной анестезии в стоматологии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Стоматология. – 2018. – №4. – С.77-81.

Chakhov A.A. Clinical characteristics of fac-

tors and means influencing the effectiveness and safety of local anesthesia in dentistry / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Dentistry. – 2018. – №4. – P.77-81. doi 10.17116/stomat20189704177

30. Чахов А.А. Модифицированный способ ментальной анестезии по методу Маламед / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, Л.О. Исаков // Эндодонтия Today. – 2019. – Т.17, №4. – С. 12-15.

Chakhov A.A. Modified method of mental anesthesia by the Malamed method / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky, L.O. Isakov // Endodontics Today. – 2019. – №4. – Vol.17. – P.12-15.

31. Эффективность проводниковой анестезии по Гоу-Гейтсу в хирургическом стоматологическом приеме / А.А. Чахов, С.А. Рабинович, И.Д. Ушницкий [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. XIII Международный конгресс по Приполярной медицине. Мат-лы конгресса. Книга 2. – Новосибирск, 2006. – С.38-39.

The effectiveness of guide anesthesia according to Go-Gates in surgical dental reception / A.A. Chakhov, S.A. Rabinovich, I.D. Ushnitsky [et al.] // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. XIII International Congress on Circumpolar Medicine. Congress materials. Book 2. – Novosibirsk, 2006. – P.38-39.

32. Brignardello-Petersen R. There seem to be no differences in pain during infiltration and time to anesthesia onset between buffered and unbuffered local anesthetics / R. Brignardello-Petersen // J. Am. Dent. Assoc. – 2018. – Vol.149. – №9. – P.132.

33. Different anesthetics on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis / J. K. Nogueira da Costa, L.M. Wambier, B.M. Maranhão [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2020. – Vol.151. – №2. – P.87-97.

## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

Л.С. Эверт, Ю.Р. Костюченко, Ю.В. Зыкова

# АССОЦИАЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЦЕФАЛГИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.11

УДК 616.831-009.7

Изучена частота встречаемости и структуры рецидивирующих цефалгий у подростков с различными видами онлайн-поведения. Более выраженная ассоциация рецидивирующих цефалгий (особенно частых эпизодов) у подростков с дезадаптивными видами онлайн-поведения (патологическим и неадаптивным использованием Интернетом) свидетельствует о неблагоприятном воздействии компьютера и Интернета и обосновывает необходимость персонализированного подхода к данным контингентам подростков для предупреждения развития у них хронических видов психосоматической патологии.

**Ключевые слова:** подростки, онлайн-поведение, интернет-зависимость, рецидивирующие цефалгии.

The prevalence and structure of recurrent cephalalgias in adolescents with different types of online behavior have been studied. More pronounced association of recurrent cephalalgias (especially frequent episodes) in adolescents with disadaptive online behaviors (pathological and non-adaptive use of the Internet) illustrates the adverse impact of the computer and the Internet. It also justifies the need for a personalized approach to these adolescent populations in order to prevent them from developing chronic psychosomatic pathologies.

**Keywords:** adolescents, online behavior, Internet addiction, recurrent cephalalgias.

**ЭВЕРТ Лидия Семеновна** – д.м.н., гл.н.с. НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, проф. ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан, <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>, [liidiya\\_evert@mail.ru](mailto:liidiya_evert@mail.ru); **КОСТЮЧЕНКО Юлия Ринатовна** – м.н.с. НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>, [axmeldinova@mail.ru](mailto:axmeldinova@mail.ru); **ЗЫКОВА Юлия Валерьевна** – врач невролог ООО «Лечебно-диагностическая клиника «Медицина компьютерных технологий», г. Красноярск, [klinika\\_mkt@mail.ru](mailto:klinika_mkt@mail.ru).

**Введение.** Проблема зависимости от Интернета является чрезвычайно актуальной в современном обществе [9,11,17]. Велика роль Интернета как основного канала общения, источника информации и развлечений, оказывающего на организм пользователей как

положительное, так и отрицательное воздействие [20,24,27]. Наиболее подвержены зависимости от Интернета подростки [15,25,29]. Следствием проблемного пользования Интернетом нередко становится нарушение психического и соматического здоровья

подростка [1,2,8], нарушение его психического статуса [14,16], повышение вероятности личностных, межличностных [21] и социальных проблем [28], риска суицидального поведения [3,5,18,23,30] и социально-психологической дезадаптации [22].

Все большей проблемой во всех странах мира становится рост связанных с патологическим использованием Интернета коморбидных заболеваний и состояний, в том числе функциональных соматических расстройств, значительную долю которых составляют рецидивирующие цефалгии [8,12,13,26]. Распространенность цефалгий у детей широко варьирует в зависимости от региона проживания, методологии, генетических различий и используемых диагностических критериев [6]. Подавляющее большинство всех видов цефалгий (95-98%) составляют первичные формы головной боли, вторичные формы встречаются достаточно редко (не более 5% всех случаев цефалгий).

Исследования, посвященные патологическому пользованию Интернетом у подростков и ассоциированных с ППИ функциональных соматических расстройств (в том числе рецидивирующих цефалгий), крайне немногочисленны и требуют безотлагательного решения данной проблемы [19,31]. Наличие эпизодов головной боли (особенно частых) отрицательно сказывается на качестве жизни [7], негативно влияет на школьную успеваемость, поведение и социальную адаптацию подростков.

Все сказанное выше послужило обоснованием необходимости проведения нашего исследования, **целью** которого было изучение частоты встречаемости и структуры рецидивирующих цефалгий у подростков с различными видами онлайн-поведения.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования были случайные выборки подростков 12-18 лет – учащихся 10 общеобразовательных учебных заведений г. Красноярска в 5 районах города. В программу первичного скрининга было включено анкетирование школьников по 4 опросникам. Общее число обследованных составило 3055 чел. Из анализа исключены некорректно заполненные анкеты, в которых отсутствовали ответы на некоторые вопросы, в итоге статистической обработке подлежало 2992 анкеты. Из них 1374 (45,9%) мальчика и 1618 (54,1%) девочек.

Выделяли следующие группы наблюдения: I – с адаптивным использованием

Интернета (АПИ), II – неадаптивным использованием Интернета (НПИ), III – с патологическим использованием Интернета (ППИ) (с игровой зависимостью). Выделяли следующие подгруппы: 1-я – с игровой зависимостью (ИЗ), 2-я – с зависимостью от социальных сетей, 3-я – со смешанной ИЗ (наличие одновременно игровой зависимости и зависимости от соцсетей), 4-я – с недифференцированной интернет-зависимостью (подростки с ИЗ, подтвержденной суммарным баллом по шкале Чена  $\geq 65$ , но при этом у них нет ИЗ и нет зависимости от соцсетей). Вид онлайн-поведения подростков верифицировали с использованием международно принятой шкалы интернет-зависимости Чена (CIAS) [10], адаптированной В. Л. Малыгиным и К. А. Феклисовым [4]. В качестве критериев наличия ППИ или интернет-зависимости принимали значения суммарного CIAS-балла по шкале Чена  $\geq 65$  баллов, если величина данного показателя соответствовала диапазону 27-42 балла, констатировали отсутствие интернет-зависимости (или АПИ), показатель суммарного CIAS-балла, входящий в диапазон 43-64 баллов, свидетельствовал о наличии неадаптивного пользования Интернетом (НПИ).

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ МПС и поддержано грантом РФФИ (№ 18-29-22032/20). Сбор информации о наличии цефалгий осуществлялся методом анкетирования по авторской скрининговой анкете, разработанной проф. С.Ю. Терещенко. Вид головных болей верифицировали с учетом критериев частоты эпизодов цефалгии, изложенных в международной классификации головной боли (МКГБ-3b, 2013). Критериями вида рецидивирующих головных болей (РГБ) являлись наличие и частота цефалгий за последние 3 месяца: при частоте головной боли не чаще 1 раза в месяц (или в течение этого времени голова не болела вообще) делали вывод об отсутствии РГБ, при частоте головной боли от 1 до 15 дней в месяц РГБ считали редкими, при частоте головной боли более 15 дней в месяц РГБ расценивали как частые. Интенсивность болевых ощущений (в баллах) оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 до 5, где пункту «0» соответствует ответ «боль не беспокоила», пункту «5» - «боль беспокоила очень сильно, мешала заниматься привычными делами». Указанная шкала была включена в качестве раздела применяемой в исследовании анкеты. Критерием на-

личия РГБ была интенсивность головной боли  $\geq 4$  баллов.

При обработке полученных данных использован модуль непараметрических статистик программы «Statistica 12» (США). Доверительный интервал для % доли рассчитывался по методу Уилсона (Wilson) с использованием онлайн-калькулятора. Уровень значимости различий ( $p$ ) для бинарных признаков при попарном сравнении двух групп оценивался по критерию  $\chi^2$  Пирсона ( $\chi^2$ -square Pearson). Формой представления полученных результатов были: % доля, границы доверительного интервала (ДИ), абсолютное значение критерия  $\chi^2$  Pearson, степень свободы ( $df$ ) для критерия  $\chi^2$  и статистическая значимость различий ( $p$ ). Количественные признаки представлены показателями выборочного среднего ( $M$ ), медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Статистическая значимость различий количественных признаков определена по  $U$ -критерию Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при 95%-ном уровне значимости ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Из 2992 обследованных 1515 (50,6%) характеризовались адаптивным использованием Интернетом, у 1274 (42,6%) подростков было верифицировано неадаптивное пользование Интернетом и 203 (6,8%) обследованных отличались патологическим использованием интернетом или интернет-зависимостью. Частота встречаемости ППИ (ИЗ) по результатам проведенного нами исследования оказалась сопоставимой с результатами, полученными другими исследователями.

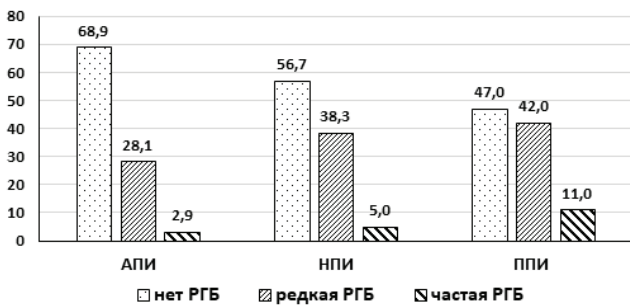
Наличие рецидивирующей головной боли и ее структуру в группах с различными видами онлайн-поведения иллюстрирует рис. 1.

Наибольшей встречаемостью редкой РГБ отличались подростки с НПИ (38,3%) и ППИ (42,0%), значительно реже регистрировался данный вид РГБ у обследованных с АПИ (рис. 1).

Процент встречаемости частой РГБ был наиболее высоким в группе интернет-зависимых подростков (с ППИ) – 11,0%, значительно чаще (5,0%) встречался данный вид РГБ и среди обследованных с НПИ.

От 1/2 до 2/3 всех обследованных нами подростков не страдали рецидивирующими цефалгиями. Более чем у 2/3 обследованных с АПИ не было в анамнезе повторных эпизодов головной боли, меньше было таких лиц в





**Рис. 1.** Структура РГБ в группах подростков с различными видами онлайн-поведения, %. Статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p1-2 < 0,0001, p1-3 < 0,0001, p2-3=0,0106; для показателя «редкая РГБ»: p1-2 < 0,0001, p1-3=0,0001, p2-3=0,3205; для показателя «частая РГБ»: p1-2=0,0047, p1-3 < 0,0001, p2-3=0,0008

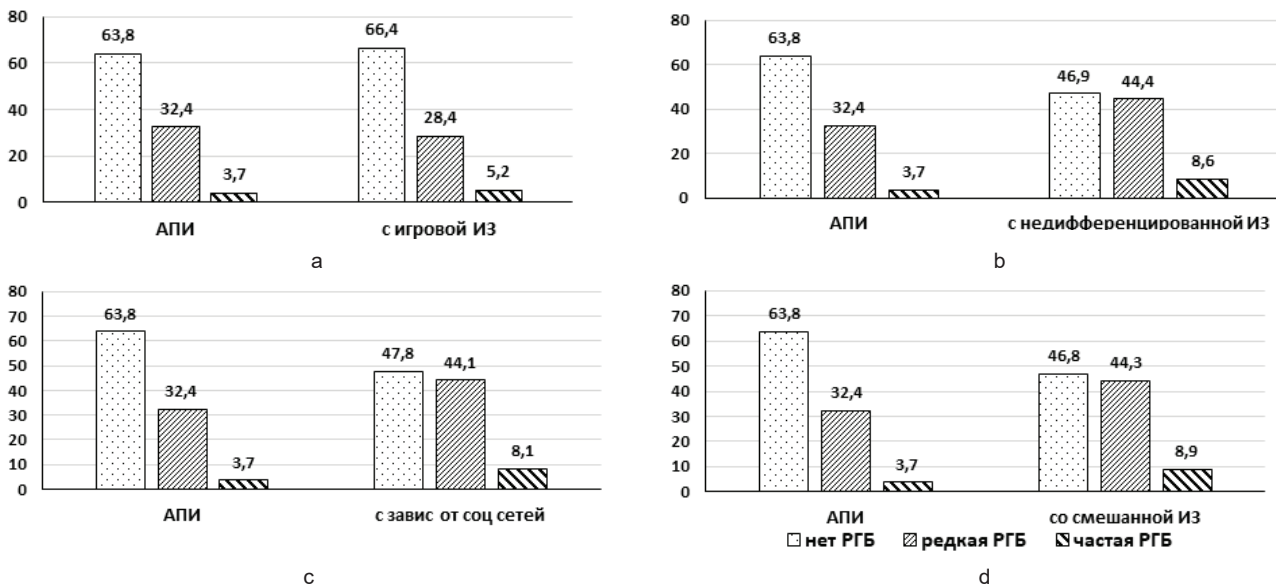
группе с НПИ, и еще меньше была численность данного контингента среди подростков с интернет-зависимостью (с ППИ) (рис. 1).

Нами проведен сравнительный анализ интенсивности боли по количественным значениям шкалы интенсивности головной боли в группах с различными видами онлайн-поведения. Установлено, что наиболее высокими показателями интенсивности головной боли

отличались подростки с ППИ, второе ранговое место занимали подростки с НПИ и меньшей интенсивностью головной боли характеризовались обследованные с АПИ (табл. 1).

Мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости и видов РГБ у подростков с различной контент-структурой онлайн-поведения (с игровой зависимостью, зависимостью от социальных сетей, смешанной и недифференцированной интернет-зависимостью) в сравнении с группой подростков, не имеющих интернет-зависимости (группа с АПИ).

Статистически значимых различий встречаемости и структуры РГБ у подростков с игровой зависимостью и без ИЗ-поведения выявить не удалось (рис. 2,а).



**Рис. 2.** Структура РГБ у подростков с различными видами интернет-зависимого поведения:

а – структура РГБ у подростков с АПИ и игровой ИЗ, % (статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p1-2=0,4217; для показателя «редкая РГБ»: p1-2=0,1926; для показателя «частая РГБ»: p1-2=0,2480);  
 б – структура РГБ у подростков с АПИ и недифференцированной ИЗ, % (статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p1-2=0,0019; для показателя «редкая РГБ»: p1-2=0,0237; для показателя «частая РГБ»: p1-2=0,0241);  
 с – структура РГБ у подростков с АПИ и зависимостью от социальных сетей, % (статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p1-2 < 0,0001; для показателя «редкая РГБ»: p1-2=0,0024; для показателя «частая РГБ»: p1-2=0,0063);  
 д – структура РГБ у подростков с АПИ и со смешанной интернет-зависимостью, % (статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p1-2=0,0020; для показателя «редкая РГБ»: p1-2=0,0272; для показателя «частая РГБ»: p1-2=0,0220)

**Таблица 1**

**Интенсивность головной боли в баллах визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) у подростков с различными видами онлайн-поведения (M; Me, Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)**

Показатель	Группа обследованных			Статистическая значимость различий «р» (по U-критерию Манна-Уитни)
	I – подростки с адаптивным использованием интернетом	II – подростки с неадаптивным использованием интернетом	III – подростки с патологическим использованием интернетом	
Интенсивность головной боли (средний балл по шкале ВАШ)	1,2 1,0 0,0-2,0	1,6 1,0 0,0-3,0	2,0 2,0 1,0-3,0	1-2 < 0,0001 1-3 < 0,0001 2-3 < 0,0001



Интенсивность головной боли в баллах визуально-аналоговой шкалы в группах подростков с различными видами онлайн-поведения (M; Me, Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Группа	N (число обследованных)	M	Me	25%	75%	Статистическая значимость различий «р» (по U-критерию Манна-Уитни)
I – без игровой интернет-зависимости II – с игровой интернет-зависимостью	2673 331	1,43 1,48	1,00 1,00	0,00 0,00	2,00 2,00	0,7828
I – без зависимости от социальных сетей II – с зависимостью от социальных сетей	2764 239	1,40 1,90	1,00 2,00	0,00 1,00	2,00 3,00	< 0,0001
I – без смешанной интернет-зависимости II – со смешанной интернет-зависимостью	2924 79	1,43 1,85	1,00 2,00	0,00 1,00	2,00 3,00	0,0055
I – без недифференцированной интернет-зависимости II – с недифференцированной интернет-зависимостью	144 84	1,87 2,07	2,00 2,00	1,00 1,00	3,00 3,00	0,2074

Степень выраженности головной боли, оцениваемая по визуально-аналоговой шкале интенсивности боли ВАШ, не имела статистически значимых различий в группах с игровой и без игровой интернет-зависимости (табл. 2).

Группа обследованных с игровой зависимостью отличалась большим процентом подростков, не имеющих в анамнезе эпизодов головной боли, в то же время наличие недифференцированной интернет-зависимости ассоциировалось с более частой встречаемостью как редкой, так и частой РГБ в сравнении с группой подростков с адаптивным использованием интернетом (рис. 2,b).

Статистически значимых различий бальной оценки интенсивности головной боли в группах с недифференцированной интернет-зависимостью и без таковой установлено не было.

В группе с АПИ было больше подростков без РГБ в сравнении с обследованными, характеризующимися наличием зависимости от социальных сетей, в то время как последние отличались большей встречаемостью как редкой, так и частой РГБ (рис. 2,c).

Подростки с зависимостью от социальных сетей отличались большей интенсивностью головной боли, что подтверждалось наличием у них более высоких значений баллов шкалы ВАШ в сравнении с аналогичными показателями группы без зависимости от социальных сетей (табл. 2).

Подростки с АПИ значительно чаще характеризовались отсутствием у них рецидивирующей цефалгии в сравнении с обследованными, имеющими смешанную интернет-зависимость. В

то же время их отличала более высокая встречаемость редких и частых РГБ (рис. 2,d).

Подростков со смешанной интернет-зависимостью отличала большая интенсивность головной боли, что продемонстрировали более высокие значения бальной оценки шкалы ВАШ в сопоставлении с аналогичными показателями подростков без смешанной интернет-зависимости (табл. 2).

Мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости и структуры РГБ у подростков с игровой зависимостью и другими видами интернет-зависимости (зависимости от социальных сетей, смешанной, недифференцированной).

Было установлено, что среди обследованных с игровой зависимостью была больше численность подростков без рецидивирующей цефалгии, тогда как группу с недифференцированной ин-

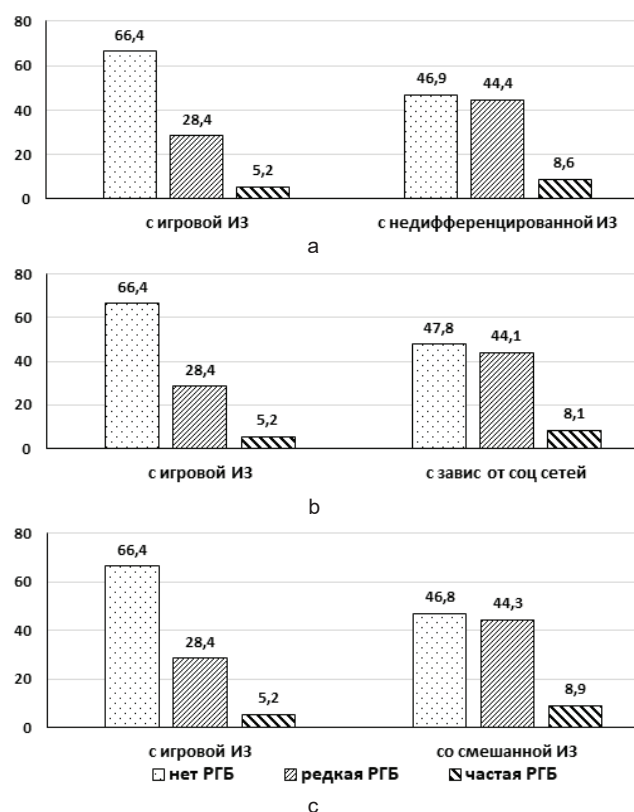


Рис. 3. Структура РГБ у подростков (%): а – с игровой и недифференцированной интернет-зависимостью (статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p2-3=0,0017; для показателя «редкая РГБ»: p2-3=0,0073; для показателя «частая РГБ»: p2-3=0,2585); б – с игровой зависимостью и зависимостью от социальных сетей (статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p2-4=0,0002; для показателя «редкая РГБ»: p2-4=0,0011; для показателя «частая РГБ»: p2-4=0,2426); в – структура РГБ у подростков с игровой и смешанной интернет-зависимостью (статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона (p) для показателя «нет РГБ»: p2-5=0,0008; для показателя «редкая РГБ»: p2-5=0,0084; для показателя «частая РГБ»: p2-5=0,2352)

тернет-зависимостью отличала большая частота встречаемости как редкой, так и частой РГБ (рис. 3,а).

Сравнительный анализ наличия и структуры РГБ в группах с игровой зависимостью и зависимостью от социальных сетей выявил статистически значимое преобладание редкой РГБ и меньшую встречаемость отсутствия РГБ среди подростков с зависимостью от социальных сетей, различия частой РГБ в сравниваемых группах статистической значимости не достигали, хотя в целом можно отметить большую встречаемость частой РГБ у подростков с зависимостью от соцсетей (рис. 3,б).

Смешанная интернет-зависимость значительно чаще ассоциировалась с наличием у подростков редкой РГБ, более частым отсутствием рецидивирующей цефалгии, с некоторым преобладанием частой РГБ при отсутствии статистически значимых различий между группами для этого показателя (рис. 3,с).

Интенсивность болевых ощущений, оцененная в баллах шкалы ВАШ, в группах с АПИ и недифференцированной интернет-зависимостью была сопоставимой (табл. 2).

#### Выводы:

1. Установлена структура видов онлайн-поведения у 2992 подростков 12-18 лет г. Красноярск: АПИ отмечалось у 50,6%, НПИ – у 42,6% и ППИ (ИЗ) – у 6,8%.

2. Отличительная особенность коморбидности ППИ у подростков – ее более выраженная сопряженность с цефалгиями (как частыми, так и редкими) и большая интенсивность болевых ощущений.

3. В сравнении с АПИ наличие у подростков зависимости от соцсетей, смешанной и недифференцированной интернет-зависимости в большей степени сопряжено как с редкими, так и частыми рецидивирующими цефалгиями и большей интенсивностью боли.

4. Сравнительный анализ игровой зависимости с другими видами аддикции (зависимостью от соцсетей, смешанной и недифференцированной) показал более выраженную ассоциацию последних с редкими цефалгиями, сопоставимость встречаемости частых цефалгий и более частое отсутствие цефалгических эпизодов.

**Заключение.** Таким образом, наличие функциональных соматических расстройств (в нашем исследовании это рецидивирующие цефалгии) у подростков с дезадаптивными видами онлайн-поведения (ППИ и НПИ) свиде-

тельствует о неблагоприятном воздействии компьютера и Интернета на здоровье подростков – интернет-пользователей, а в случае несвоевременной диагностики и отсутствия коррекции патологических изменений может привести к формированию хронической психосоматической патологии. Все это обосновывает целесообразность и необходимость персонифицированного подхода к подросткам с неадаптивным и патологическим использованием Интернета для ранней диагностики и предупреждения функциональных соматических расстройств и их трансформации в хронические формы психосоматической патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература

1. Вайнштейн А. Интернет-зависимость: диагностика, коморбидность и лечение / А. Вайнштейн // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. - 2015. - Т. 4, № 33. - С. 3. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 12.08.2019. URL: <http://mprj.ru>
2. Weinstein A. Internet addiction: diagnosis, comorbidity and treatment / A. Weinstein // Medical psychology in Russia: electron. scient. journal. - 2015. - Т. 4, No. 33. - S. 3. [Electronic resource]. The link was active on 08/12/2019. URL: <http://mprj.ru>
3. Гриффитс М. Проблемная онлайн-игра: разногласия, дебаты и споры / М. Гриффитс // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. - 2015. - Т. 4, № 33. - С. 5. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 15.08.2019. URL: <http://mprj.ru>
4. Griffiths M. Problematic online game: disagreements, debates and disputes / M. Griffiths // Medical psychology in Russia: electron. scient. journal. - 2015. - Т. 4, No. 33. - S. 5. [Electronic resource]. The link was active on 08/15/2019. URL: <http://mprj.ru>
5. Любов Е.Б. «Молодые» суициды и интернет: хороший, плохой, злой / Е.Б. Любов, Р.И. Палаева // Суицидология. - 2018. - Т. 9, № 2. - С. 72-81.
6. Lyubov E.B. 'Young' suicides and the Internet: good, bad, evil / E.B. Lyubov, R.I. Palaeva // Suicidology. - 2018. - Т. 9, no.2. - P. 72-81.
7. Малыгин В.Л. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики: Учебное пособие / В.Л. Малыгин, К.А. Феклисов. - М.: МГМСУ, 2011. - 32 с.
8. Malygin V.L. Internet addicted behavior. Diagnostic criteria and methods: Textbook / V.L. Malygin, K.A. Feklisov. - M.: MGMSU, 2011. - 32 p.
9. Узлов Н.Д. Игра, трансгрессия и сетевой суицид / Н.Д. Узлов, М.Н. Семенова // Суицидология. - 2017. - Т. 8, № 3. - С. 40-53.
10. Uzlov N.D. Game, transgression and network suicide / N.D. Uzlov, M.N. Semenova // Suicidology. - 2017. - Т. 8, No. 3. - P. 40-53.
11. Blume HK. Headache of childhood: an overview / HK Blume // Pediatrician Ann. - 2017. - № 46. - P. 155-65. doi: 10.3928 / 19382359-20170321-02
12. Bohman H. Somatic symptoms in adolescence as a predictor of severe mental illness in adulthood: a long-term community-based

follow-up study / H. Bohman, SB Låftman, N. Cleland [et al.] // Child Adolesc Psychiatry Ment Health. - 2018. - № 12. - P. 42. doi:10.1186/s13034-018-0245-0

8. Cerutti Rita. The Potential Impact of Internet and Mobile Use on Headache and Other Somatic Symptoms in Adolescence. A Population-Based Cross-Sectional Study / Rita Cerutti, Fabio Presaghi, Valentina Spensieri [et al.] // Headache. - 2016 Jul 3. - Vol. 56, № 7. - P. 1161-70. Epub 2016 Jun 3. <http://doi.org/10.1111/head.12840>

9. Computer use, sleep duration and health symptoms: a cross-sectional study of 15-year olds in three countries / T. Nuutinen, E. Roos, C. Ray [et al.] // Int. J. Public Health. - 2014. - Vol. 59, № 4. - P. 619-28. <https://doi.org/10.1007/s00038-014-0561-y>. Epub 2014 May 22.

10. Development of Chinese Internet Addiction Scale and Its Psychometric Study / S.-H. Chen [et al.] // Chinese Journal of Psychology. - 2003. - Vol. 45. - № 3. - P. 279-294.

11. Essays U.K. Internet addiction among adolescents. (November 2018). Internet addiction among adolescents. Retrieved from <https://www.ukessays.com/essays/techno-loggy/internet-addiction-among-adolescents.php?vref=1>

12. Grohol J. Internet Addiction Guide / J. Grohol // Psych Central. - Accessed August 24. - 2019. <https://psychcentral.com/net-addiction/>

13. Hui Cao. Problematic Internet use in Chinese adolescents and its relation to psychosomatic symptoms and life satisfaction / Cao Hui, Sun Ying, Wan Yuhui [et al.] // BMC Public Health volume. - 2011. - Article number: 802. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-802>

14. Kaess M. Pathological Internet use among European adolescents: psychopathology and self-destructive behaviours / M. Kaess, T. Durkee, R Brunner [et al.] // Eur. Child Adolesc. Psych. - 2014. - Vol. 23, № 11. - P. 1093-102. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0562-7>

15. Karacic S. Internet addiction through the phase of adolescence: a questionnaire study / S. Karacic, S. Oreskovic // JMIR Mental Health. - 2017. - Vol. 4, № 2. - .article e11. View at Publisher · View at Google Scholar

16. Kim DJ. Internet game addiction, depression, and escape from negative emotions in adulthood: A Nationwide community sample of Korea / DJ Kim, K Kim, HW Lee [et al.] // J. Nerv. Ment. Dis. - 2017. - Vol. 205, № 7. - P. 568-73. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000698>

17. Kuss J.D. Internet addiction and problematic Internet use: A systematic review of clinical research / J.D. Kuss, O. Lopez-Fernandez // World J Psychiatry. - 2016. - Vol. 6, № 1. - P. 143-176. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.143>

18. Luchinkina A.I. Features of communicative behavior in the Internet space of adolescents with different types of suicidal behavior / A.I. Luchinkina, I.S. Luchinkina // Russian psychological journal. - 2019. - V. 16. - P. 128-143. <https://doi.org/10.21702/rpj.2019.16>

19. Mindfulness facets and problematic Internet use: A six-month longitudinal study // Addictive Behaviors. - 2017. -Vol. 72. - P. 57-63.

20. Moawad G.E. The relationship between use of technology and parent-adolescents social relationship / G.E. Moawad, G.G.S. Ebrahim // Journal of Education and Practice. - 2016. - Vol. 7, № 14. - P. 168-178.

21. Müller Kai W. Insights Into Aspects Behind Internet-Related Disorders in Adolescents: The Interplay of Personality and Symptoms of Adjustment Disorders / Kai W. Müller, Manfred Beutel, Klaus Wölfling [et al.] // Journal of Adolescent Health. -2017. - Vol. 62, № 2. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.09.011>

22. Müller KW. Insights Into Aspects Behind

Internet-Related Disorders in Adolescents: The Interplay of Personality and Symptoms of Adjustment Disorders / KW Müller, K Wöfling, ME Beutel [et al.] // *J Adolesc Health*. – 2018 Feb. – Vol. 62, № 2. – P. 234-240. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.09.011

23. Pan PY. Internet addiction among adolescents may predict self-harm. Suicidal behavior: a prospective study / P.Y. Pan, C.B. Yeh // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 197. – P. 262-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.046>.

24. Pednekar N. Role of parent and peer attachment, and family environment in discriminating between adolescents in low and high problematic internet use groups / N. Pednekar, S.S. Tung // *International Journal of Indian Psychology*. – 2017. – Vol. 3, № 97.

25. Peer attachment, specific patterns of internet use and problematic internet use in male and female adolescents / I. Reiner, A.N. Tibubos, J. Hardt [et al.] // *European Child and Adolescent*

*Psychiatry*. 2017. – Vol. 26, № 10. – P. 1257–1268. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

26. Rajesh Kumar. Internet addiction and psychosomatic symptoms among engineering students / Kumar Rajesh // 2019. – Vol. 17. – P. 387-394.

27. Schneider L.A. Family factors in adolescent problematic Internet gaming: a systematic review / L.A. Schneider, D.L. King, P.H. Delfabbro // *Journal of Behavioral Addictions*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 321–333. View at Publisher · View at Google Scholar

28. Skrivanek Christine. Verteilungsmuster psychopathologischer Störungen und deren Bezug zum psychosozialen Hintergrund bei Erstvorstellungen an der Terminambulanz für Kinder- und Jugendpsychiatrie an der Universitätsklinik Salzburg Patterns of psychopathology and psychosocial background of patients at first presentation at the child and adolescent psychiatric outpatient

department of the University Clinic Salzburg. / Christine Skrivanek, Kornelius Winds, Elisabeth Marte [et al.] // *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*. – June 2019. <https://doi.org/10.1007/s40211-019-0313-6>

29. Soh P.C. Parents vs peers' influence on teenagers' Internet addiction and risky online activities / P.C. Soh, K.W. Chew, K.Y. Koay [et al.] // *Telematics and Informatics*. – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 225-236. View at Publisher · View at Google Scholar

30. Totaro S. Suicide Prevention and the Internet: Risks and Opportunities / S. Totaro, E. Toffol, P. Scocco // *Suicidology* – 2016. – Vol 7, № 4. – P. 32-41.

31. Video game addiction and psychological distress among expatriate adolescents in Saudi Arabia // *Addictive Behaviors Reports*. – 2017. Vol. 6. – P. 112-117.

А.Г. Петрова, Т.А. Баянова, А.С. Ваняркина, Е.А. Новикова, Е.В. Москалёва, Е.Д. Казанцева

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ РОДИТЕЛЕЙ И ВРАЧЕЙ Г. ИРКУТСКА ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ КОКЛЮША

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.12

УДК 616.921.8, 614.47

Проведены анализ динамики заболеваемости коклюшем среди совокупного населения Иркутской области за период с 2000 по 2019 и оценка приверженности родителей и врачей г. Иркутска вакцинопрофилактике коклюша.

В ходе описательного ретроспективного эпидемиологического исследования проведено добровольное анонимное анкетирование родителей и врачей разных специальностей для изучения уровня информированности и отношения к кокон-вакцинации против коклюша. Также проанализирована многолетняя динамика инцидентности коклюша среди совокупного населения разных возрастных групп.

Несмотря на растущую заболеваемость коклюшной инфекции среди родителей и врачей г. Иркутска установлен низкий уровень информированности о необходимости ревакцинации в школьном возрасте, особенно в отношении кокон-вакцинации.

**Ключевые слова:** вакцинация, иммунизация, профилактика, ревакцинация, дети, родители, врачи, коклюш, *Bordetella pertussis*

The dynamics of the incidence of pertussis among the total population of the Irkutsk region for the period from 2000 to 2019 was analysed and the assessment of the adherence of parents and doctors of Irkutsk to vaccination of pertussis was carried out.

In the course of the descriptive retrospective epidemiological study, a voluntary anonymous survey of parents and doctors of various specialties was conducted to study the level of awareness and attitudes towards cocoon-vaccination against pertussis. Also the long-term dynamics of the incidence of pertussis among the total population of different age groups was analysed.

Despite the growing incidence of pertussis infection among parents and doctors in Irkutsk, there is a low level of awareness of the need for revaccination at school age, especially in relation to cocoon vaccination.

**Keywords:** vaccination, immunization, prevention, revaccination, children, parents, physicians, pertussis, *Bordetella pertussis*

**ПЕТРОВА Алла Германовна** – д.м.н., гл.н.с., проф., зав. лаб. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», [rudial75@gmail.com](mailto:rudial75@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>; **БАЯНОВА Татьяна Александровна** – к.м.н., ФГБОУ ВО «Иркутский гос. медицин. ун-т» Минздрава России. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»: **ВАНЯРКИНА Анастасия Сергеевна** – к.м.н., н.с., [orcid.org/0000-0001-8434-1600](https://orcid.org/0000-0001-8434-1600); **НОВИКОВА Евгения Анатольевна** – м.н.с., [orcid.org/0000-0002-9353-7928](https://orcid.org/0000-0002-9353-7928); **МОСКАЛЕВА Екатерина Владимировна** – к.м.н., н.с., [orcid.org/0000-0003-4196-0713](https://orcid.org/0000-0003-4196-0713); **КАЗАНЦЕВА Екатерина Дмитриевна** – клинический ординатор, [orcid.org/0000-0003-0692-2295](https://orcid.org/0000-0003-0692-2295)

**Введение.** Коклюшная инфекция и сегодня является распространённым инфекционным заболеванием, часто с развитием осложнений, несмотря на достигнутый рекомендованный ВОЗ охват профилактическими прививками [5]. Ранее установлено, что дети с отягощённым пренатальным фоном (метаболические, неврологические заболевания) тяжелее переносят коклюш [7, 13]. В глобальном масштабе с 2010 г. охват вакциной АКДС остаётся недостаточным – 86 % [2]. Коклюш является тяжёлым бременем для здравоохранения многих стран, включая Россию. В последние годы на территории РФ отмечается значительный рост заболеваемости коклюшной инфекцией,

причём это происходит вне зависимости от используемых вакцин [1, 10, 11, 14]. Приказом № 125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (НКПП)» предусмотрена только одна ревакцинация против коклюша в возрасте 18 мес.

В Иркутской области с 2016 г. отмечается рост показателей заболеваемости, которые превышают общероссийский уровень в 1,5–2 раза [8, 9].

**Цель исследования** – дать клинико-эпидемиологическую характеристику коклюшной инфекции для обоснования мер по оптимизации стратегии



вакцинопрофилактики коклюша в Иркутской области и проанализировать приверженность родителей и врачей вакцинопрофилактике коклюша, степень информированности о необходимости ревакцинации в дошкольном, школьном и подростковом возрастах и о кокон-вакцинации.

**Материалы и методы исследования.** Проведено описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование. Многолетняя динамика инцидентности коклюша среди совокупного населения, детей разных возрастных групп проанализирована за период с 2000 по 2019 г. по данным федерального государственного статистического наблюдения (ф. 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Показатели инцидентности среди детей разных возрастных групп сравнивали в год минимального уровня (2012 г.) в течение анализируемого периода и в 2019 г.

Для изучения уровня информированности и отношения к кокон-вакцинации против коклюша проведено добровольное анонимное анкетирование врачей разных специальностей ( $n = 324$ ). Из указанной выборки респондентов были выделены 3 группы: группа 1 ( $n = 18$ ) – врачи, назначающие вакцинацию детям (педиатры, неонатологи); группа 2 ( $n = 54$ ) – врачи, назначающие вакцинацию взрослым (терапевты, акушеры-гинекологи); группа 3 ( $n = 52$ ) – врачи, которые могут консультировать по вопросам вакцинации (неврологи, хирурги и другие специалисты).

Также в исследовании приняли участие родители детей в возрасте от 0 до 18 лет включительно, бывших на амбулаторном приёме в 12 городских детских поликлиниках г. Иркутска ( $n = 930$ ); родители детей, находившихся на лечении в педиатрическом стационаре Клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека ( $n = 104$ ); будущие мамы, посещающие женские консультации ( $n = 339$ ); пациентки городского перинатального центра III уровня ( $n = 247$ ). Разработанная нами анкета включала 15 вопросов с выяснением: степени информированности о необходимости вакцинации от инфекций согласно НКПП; степени информированности о возможности вакцинации против коклюша беременной женщины и её окружения с целью защиты младенца от коклюша; приверженности ревакцинации от коклюша в дошкольном, школьном и подростковом возрастах.

Для оценки статистической значи-

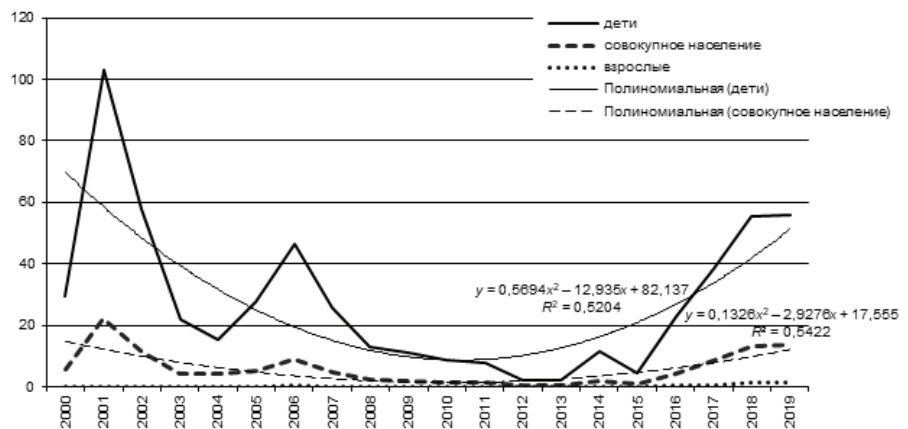
мости различий относительных показателей рассчитаны доверительные интервалы с уровнем значимости 95 % (95% ДИ). Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ : при  $P_{\text{абс.}} < 10$  – с поправкой Йетса, при  $P_{\text{абс.}} < 5$  – с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Подсчёт 95% ДИ для частоты и долей производился онлайн-калькулятором, предложенным порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>). Графическая обработка данных выполнена с помощью программы MS Excel 2010 (Microsoft Corporation, США).

**Результаты и обсуждение.** За анализируемый период (2000–2019 гг.) многолетняя динамика инцидентности коклюша среди совокупного населения Иркутской области характеризовалась неравномерными распределениями показателей по годам с незначительной тенденцией к росту, среднегодовой темп прироста (Тпр.) составил 2 %. До 2015 г. отмечалась выраженная тенденция к снижению с темпом убыли –5,8 %, со среднееголетним значением 4,8 на 100 тыс. населения.

В 2016 г. зарегистрировано значительное увеличение уровня инцидентности: так, показатель составил 4,4 на 100 тыс. населения с последующим ростом (Тпр. = 17,5 %).

На протяжении анализируемого периода инцидентность среди детей 0–14 лет была значительно выше таковой среди взрослых и среди населения в целом, среднееголетнее значение – 28,03 на 100 тыс. данной возрастной группы, среднегодовой темп прироста за период 2015–2019 гг. – 31,6 %. Инцидентность среди взрослых регистрировалась на спорадическом уровне, с 2018 г. превысив значение 1,0 на 100 тыс. соответствующей группы (рис. 1).

Максимальные уровни инцидентности регистрировались среди детей возрастной группы до 1 года со среднееголетним значением 53,6 на 100 тыс. соответствующей группы, существенно превысив аналогичные показатели в возрастных группах детей 1–2 лет (в 1,9 раза), 3–6 лет (в 2,5), 7–14 лет (в 3,1) и 15–17 лет (в 8,1 раза). Причём дети до 1 года являлись наиболее поражённой возрастной группой в периоды высокого и низкого уровня заболеваемости (табл. 1).



**Рис. 1.** Инцидентность коклюша среди совокупного населения, взрослых и детей 0–14 лет в Иркутской области в 2000–2019 гг. (на 100 тыс. населения).

**Таблица 1**

**Заболеваемость коклюшем (на 100 тыс. населения, 95% ДИ) и удельный вес (%) детей разных возрастных групп в структуре заболевших в периоды высокого и низкого уровня заболеваемости**

Возрастная группа	Год				$\chi^2$	$p$
	2012		2019			
	%	на 100 тыс.	%	на 100 тыс.		
До 1 года	18,2	5,4 [0÷12,9]	11,3	121,1 [82,2÷160,0]	38,4	$p < 0,001$
1–2 года	27,3	4,3 [0÷9,1]	14,6	69,3 [41,6÷97,0]	41,1	$p < 0,001$
3–6 лет	18,2	1,6 [0,9÷2,3]	16,8	37,5 [27,7÷47,3]	40,6	$p < 0,001$
7–14 лет	36,4	1,8 [0,1÷3,5]	41,8	52,8 [43,9÷61,7]	106,2	$p < 0,001$
15–17 лет	0	0	7,9	31,0 [18,9÷43,2]	26,7	$p < 0,001$



Несмотря на то, что в регионе достигнуты и поддерживаются нормативные показатели охвата профилактическими прививками против коклюшной инфекции в декретированных группах детского населения (охват вакцинацией детей в возрасте 12 мес. составил 97,03 %, охват ревакцинацией детей в возрасте 24 мес. – 97,08 %) [8], в 2019 г. наблюдался рост заболеваемости во всех возрастных группах ( $p < 0,001$ ).

За анализируемый период удельный вес детей до 14 лет среди заболевших составил 89,5 %, подростков – 5,1, взрослых – 5,4 %.

С 2016 г. на фоне роста заболеваемости изменился удельный вес детей разных возрастных групп (рис. 2, а, б). Отмечалось статистически значимое снижение удельного веса детей до 1 года ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p < 0,05$ ); удельный вес детей 1–2 лет не изменился; статистически значимо увеличился удельный вес детей 3–6 и 7–14 лет ( $\chi^2 = 7,9$ ;  $p < 0,01$  и  $\chi^2 = 18,2$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

Ряд европейских стран достаточно успешно применяют кокон-вакцинацию – вакцинацию членов семьи в окружении новорождённого. Исследование, проведённое нами, показало, что среди общего числа опрошенных 39,5 % врачей недостаточно информированы о кокон-вакцинации; 26,6 % считают необходимым рекомендовать кокон-вакцинацию; 29,1 % не считают необходимым рекомендовать кокон-вакцинацию; 4,8 % считают вакцина-

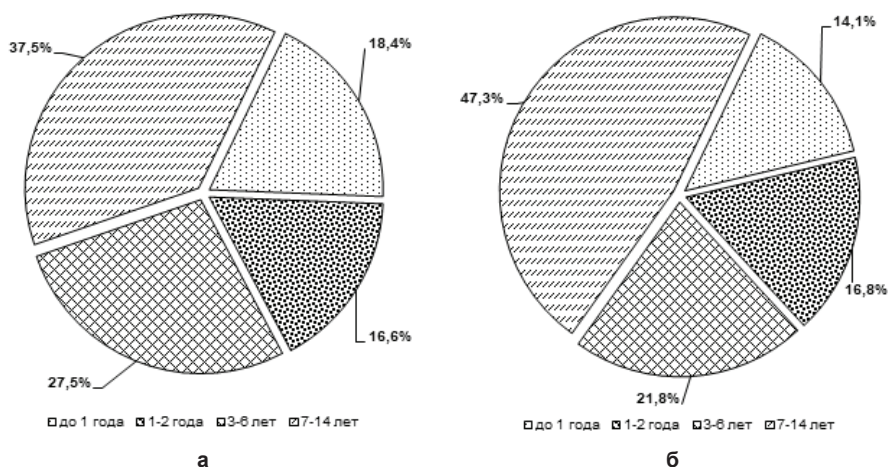


Рис. 2. Структура заболеваемости коклюшем (%) детей разных возрастных групп за период 2000–2015 (а) и 2016–2019 (б) гг.

цию противопоказанной беременным (межгрупповые различия по критерию  $\chi^2$  статистически не значимы ( $p > 0,05$ )) (табл. 2).

Анализ анкет для родителей показал, что 98 % [97,3÷98,7 %] родителей (1590 из 1620) прививают своих детей согласно НКПП, включая дополнительную вакцинацию. Ревакцинацию против коклюша в дошкольном, школьном и подростковом возрасте проводят 8,4 % [7,1÷9,8 %] респондентов (136 из 1620). Отказ от вакцинации зарегистрирован у 2 % опрошенных родителей. При этом, как было показано ранее в наших работах, на отказ от вакцинации влияет уровень образования (неполное среднее), фи-

нансовое положение семьи (среднее) и получение информации о прививках через средства массовой информации [3].

33,5 % [31,2÷35,8 %] (543 из 1620) женщин были проинформированы о возможности привиться от этой инфекции во время беременности, а 8,5 % [7,2÷10,0 %] анкетированных (138 из 1620) ответили, что не понимают значимость вакцинации от коклюша до и во время беременности.

29,4 % [27,4÷31,7 %] опрошенных родителей (477 из 1620) знают и согласны с тем, что перед поступлением в школу следует провести повторные прививки от коклюша, дифтерии, столбняка. Повторную прививку про-

Таблица 2

Мнения врачей разных специальностей относительно кокон-вакцинации (n = 324)

Ответ респондентов	Группа 1 (n = 218)			Группа 2 (n = 54)			Группа 3 (n = 52)			Всего (n = 324)		
	абс.	%	[95% ДИ]	абс.	%	[95% ДИ]	абс.	%	[95% ДИ]	абс.	%	[95% ДИ]
Да, считаю необходимым рекомендовать кокон-вакцинацию беременным	57	23,8	[18,6÷29]	20	35,1	[22,8÷47,4]	17	29,3	[17,6÷41]	94	26,6	[22,1÷31,1]
Нет, не считаю необходимым рекомендовать кокон-вакцинацию беременным	75	31,3	[25,7÷36,9]	14	24,5	[13,5÷35,5]	14	24,1	[13,1÷35,1]	103	29,1	[24,4÷33,8]
Недостаточно информирован о кокон-вакцинации	94	39,3	[33,3÷45,3]	21	36,8	[24,3÷49,3]	25	43,1	[30,4÷55,8]	140	39,5	[34,6÷44,4]
Беременным вакцинация противопоказана	13	5,6	[3,1÷8,3]	2	3,6	[0÷8,3]	2	3,5	[0÷8,2]	17	4,8	[2,7÷6,9]

Примечание. Некоторые врачи дали несколько вариантов ответов, % рассчитан на число ответов (группа 1 – 239 ответов, группа 2 – 57, группа 3 – 58).

тив дифтерии, столбняка и коклюша перед поступлением в школу проводили 33,5 % [31,1÷35,8 %] респондентов (542 из 1620), а 24 % [22,0÷26,4 %] (390 из 1620) ответили, что не делали ревакцинацию.

Выявленные тенденции прослеживаются на фоне эпидемиологического неблагополучия по коклюшной инфекции. На современном этапе эпидемиологический процесс коклюша характеризуется высоким уровнем инцидентности детей до года, угасанием постпрививочного иммунитета, высокой восприимчивостью подростков и взрослых [12].

В ряде работ [6, 4] показано, что среди заболевших коклюшем детей преобладают ранее привитые дети первых 2 лет жизни, что обусловлено недостаточным охватом профилактическими прививками вследствие отказов родителей от вакцинации детей, необоснованными медицинскими отводами, нарушением схем вакцинации и ревакцинации, а также отсутствием отечественной вакцины для проведения возрастных ревакцинаций детям старше 5 лет.

**Заключение.** Отмечается рост заболеваемости коклюшем детей во всех возрастных группах. Констатирован низкий охват ревакцинацией против коклюша в школьном и подростковом возрасте. Существует объективная необходимость внедрения в календарь прививок возрастных ревакцинаций детей в возрасте 6 и 14 лет. Кроме того, необходимо проводить кокон-вакцинацию лиц, контактирующих с непривитым ребёнком в возрасте до 1 года.

Среди разных групп населения (родители и врачи) г. Иркутска установлен низкий уровень информированности о необходимости ревакцинации в школьном возрасте, особенно в отношении кокон-вакцинации. Требуется проведение обучающих семинаров, лекций для врачей и активная информационно-просветительная работа среди населения.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература

1. Басов А.А. Эпидемиологический процесс коклюша на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Басов А.А. - М.; 2016.
2. Basov AA. Pertussis epidemic process at the present stage: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2016.
3. В 2018 г. 20 миллионов детей не были охвачены жизненно важными прививками от кори, дифтерии и столбняка. 2019; URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/15-07-2019-20-million-children-miss-out-on-lifesaving-measles-diphtheria-and-tetanus-vaccines-in-2018>. (дата обращения: 17.02.2021)
4. 20 million children miss out on lifesaving measles, diphtheria and tetanus vaccines in 2018. 2019.
5. Вакцинопрофилактика у детей: знания родителей или компетенция врача / Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Баянова Т.А. [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. -2019. -№4(78). -С. 23-28. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-23-28.
6. Preventive vaccination in children: Parents' knowledge or physician's competence / Vanyarkina AS, Petrova AG, Bayanova TA [et al.] // Pacific Medical Journal. 2019. №4(78). P. 23-28.
7. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., [и др.] // Журнал инфектологии. -2019. -№11(2). -С. 88-96.
8. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics / Babachenko IV, Nesterova YuV, Chernyshova YuYu [et al.] // Journal Infectology. 2019. №11(2). P. 88-96.
9. Миндлина А.Я. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша / Миндлина А.Я., Полибин Р.В. // Пульмонология. -2016. -№26(5). -С. 560-569. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-560-569.
10. Mindlina AY, Polibin RV. About the need to improve immunization against the whooping cough // Russian Pulmonology. 2016. №26(5). P. 560-569.
11. Михеева И.В. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений / Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А. // Журнал инфектологии. -2018. -№10(4). -С. 14-23. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-14-23
12. Mikheeva IV, Saltykova TS, Mikheeva MA. Expediency and prospects of a vaccinal prevention of whooping cough without age restrictions // Journal Infectology. 2018. №10(4). P. 14-23.
13. Ожирение и связанное со здоровьем качество жизни в этнических группах подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия / Рычкова Л.В., Погодина А.В., Аюрова Ж.Г. [и др.] // Бюл. сибирской медицины. -2018. -№17(3). -С. 105-114. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-105-114
14. Obesity and health-related quality of life in adolescents from ethnic groups of rural areas of Buryatia, Russia. Rychkova LV, Pogodina AV, Ayurova ZhG [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. 2018. №17(3). P. 105-114.
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2018 году. 2019; URL: <http://38.gospotrebnadzor.ru/396> (дата обращения: 17.02.2021).
16. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Irkutsk region in 2018. 2019;
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. -М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.
18. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018. // State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being; 2019.
19. «Нерешённые вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика: Резолюция междисциплинарного совещания специалистов -2018. -№17(4). С. 63-67. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-63-67
20. Resolution of the interdisciplinary meeting 'Unresolved issues in the pertussis epidemiology in the Russian Federation and new opportunities for its vaccine prevention' // Epidemiology and Vaccina Prevention. 2018. №17(4). P. 63-67.
21. Таточенко В.К. Перспективы развития иммунопрофилактики в России / Таточенко В.К. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. -2010. -№5. -С. 90-98.
22. Tatochenko VK. Prospects for the preventive immunization in Russia // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2010. №5. P. 90-98.
23. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях. Субботина К.А., Фельдблюм И.В., Кочергина Е.А. [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. №18(2). С. 27-33. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33
24. Epidemiological rationale for changing the strategy and tactics of vaccination of pertussis in current conditions / Subbotina KA, Feldblum IV, Kochergina EA [et al.] // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019. №18(2). P.27-33.
25. Completeness and timeliness of diphtheria-tetanus-pertussis, measles-mumps, rubella, and polio vaccines in young children with chronic health conditions: A systematic review. Walker EJ, MacDonald NE, Islam N [et al.] // Vaccine. 2019. №37(13). P. 1725-1735. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.02.031
26. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S [et al.] // Pediatric Infect Dis J. 2005. №24(5). P. 58-61. DOI: 10.1097/01.inf.0000160914.59160.41

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Л.Г. Гольдфарб, В.А. Владимирцев, Ф.А. Платонов,  
Д.М. Ашер, Н.М. Ренвик, Т.Я. Николаева

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.13

УДК 616-036.22: 616.831-002

## ПРЕКРАЩЕНИЕ ЭПИДЕМИИ ВИЛЮЙСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

Возникновение вторичных случаев в ранее непораженных популяциях указывает на то, что ВЭМ является трансмиссивным заболеванием со способом передачи, характерным для хронических инфекций. Уменьшение контактов между пациентами в остром и подостром периодах ВЭМ с окружающим населением посредством продолжительной госпитализации больных в специализированных медицинских учреждениях и улучшения социальных и гигиенических условий жизни в якутских посёлках привели к медленному снижению заболеваемости в 1980-х и 1990-х гг. и полному исчезновению в 2000-х. Случаи ВЭМ не выявляются после 2012 г.

**Ключевые слова:** вилюйский энцефаломиелит, территориальное распространение, предупреждение заболеваемости, Восточная Сибирь, Республика Саха (Якутия).

The occurrence of secondary cases of VEM in previously unaffected populations indicates that VEM is a transmissible disease with a mode of transmission characteristic of chronic infections.

Reduce patient-to-patient contact in the acute and subacute periods of VEM with the surrounding population through prolonged hospitalization of patients in specialized medical institutions and improvement of social and hygienic living conditions in Yakut villages led to a slow decline in the incidence in the 1980s and 1990s and its complete disappearance in the 2000s. No new cases of VEM have been reported since 2012.

**Keywords:** Viliuisk encephalomyelitis, territorial distribution, disease prevention, Eastern Siberia, Republic of Sakha (Yakutia).

**Введение.** ВЭМ был впервые замечен в нескольких посёлках вокруг озера Мастах Вилюйского улуса около 170 лет назад [6]. Его присутствие в этом районе было подтверждено при медицинском обследовании местного населения [4]. В 1930-1940-х гг. население некоторых из этих поселков было насильственно переселено в более крупные якутские посёлки на противоположном берегу Вилюя с целью организации колхозов. Среди населения отсталых поселков Мастахского участка было много больных с хроническими формами и резидуальными явлениями ВЭМ [10, с. 33]. Контакты с больными ВЭМ расширились, и к 1950-м гг. число новых случаев резко возросло. В 1960-х гг. ВЭМ распространился в соседние улусы вдоль р. Вилюй и затем в густонаселённые промышленные районы Центральной Якутии, что при-

вело к расширяющейся эпидемии [20]. Распространение ВЭМ произошло во время интенсивной и хорошо документированной послевоенной миграции людей.

Систематические исследования ВЭМ с целью понять природу эпидемии и предотвратить её дальнейшее распространение были предприняты в 1950-х гг. пионером изучения ВЭМ Прокопием Андреевичем Петровым [9, 10], 100-летие которого отмечается в этом году. Начатые П.А. Петровым исследования были поддержаны и продолжены другими исследователями в последующие десятилетия и продолжаются до настоящего времени [8, 12, 17]. В рамках этих исследований от больных был выделен необычный «вилюйский вирус» [11]. «Вилюйский вирус» перекрёстно реагирует с вирусом мышинного энцефаломиелиита Тейлера (TMEV) [14], однако нуклеотидные последовательности «вилюйского вируса» отличаются от классических представителей TMEV, поэтому признано, что вирус вилюйского человеческого энцефаломиелиита (VHEV) представляет собой самостоятельный подвид и является родоначальником человеческих вирусов в группе Тейлера [17]. Однако этиологическая роль «вилюйского вируса» окончательно не подтверждена [15].

**Цель исследования** – ретроспективный и текущий анализ многолетних эпидемиологических данных о заболеваемости и территориальном распределении ВЭМ за 1950-2020 гг.; оценка гипотезы о том, что ликвидация эпидемии ВЭМ была результатом предот-

вращения тесных контактов между пациентами в острой и подострой фазах заболевания и окружающего населения путем продолжительной госпитализации в специализированных медицинских учреждениях, а также улучшения социально-гигиенических условий проживания в якутских поселках.

**Материалы и методы исследования.** Документирование и регистрация случаев ВЭМ были начаты в 1951 г. Особое внимание уделялось раннему выявлению больных с подозрением на ВЭМ. Высокая температура и головная боль нарастающей интенсивности у жителя эндемичного посёлка были достаточной причиной для консультации с неврологом, а пациентов с неврологическими симптомами направляли в один из специализированных стационаров - неврологическое отделение Вилюйской районной больницы (позднее Вилюйская психоневрологическая больница) или энцефалитное отделение Якутской республиканской клинической больницы (до 1998 г.). Экспедиции неврологов и эпидемиологов из Якутска и Москвы периодически посещали каждый населённый пункт эндемичной зоны для выявления новых больных. В 1992 г. была принята национальная комплексная программа «Биология вилюйского энцефаломиелиита», которая в настоящее время закрыта, но приказом Минздрава Республики Саха (Якутия) с 2000 г. неврологи улусов ежегодно представляют отчеты по диспансеризации больных с ВЭМ. Все пациенты с подозрением на ВЭМ в обязательном порядке проходят стационарное обследо-

**ГОЛЬДФАРБ Лев Герцевич** – MD, PhD. Adjunct-professor, Laboratory of Translational RNA Biology, Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Canada, levgoldfarb@yahoo.com; **ВЛАДИМИРЦЕВ Всеволод Афанасьевич** – к.м.н., sevelot@mail.ru; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., platonov@mail.ru; **АШЕР Давид М.** – MD. Section Chief, Food and Drug Administration, Rockville, USA, david.asher@fda.hhs.gov; **РЕНВИК Нил М.** – MD, PhD. Chief, Laboratory of Translational RNA Biology, Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Canada, neil.renwick@queensu.ca; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, tyanic@mail.ru.



дование в неврологическом отделении Якутской республиканской больницы №2 - Центр экстренной медицинской помощи. Для анализа заболеваемости учитывали данные, полученные сотрудниками Института здоровья, годовые отчеты неврологов из улусов республики и данные государственной статистики. Диагноз ставится на основании клинического осмотра и исследований, включая клинический анализ спинномозговой жидкости (СМЖ), компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию (КТ или МРТ) головного мозга, и подтверждается данными патологоанатомического исследования.

С целью ретроспективной оценки социально-экономических условий жизни в районах с высокой заболеваемостью ВЭМ опрошены по стандартным анкетам 30 больных с достоверным диагнозом хронический ВЭМ, 69 членов их семей, находившихся в продолжительном контакте с больными, и 39 чел., проживавших в тех же населённых пунктах, но не состоявших в тесном контакте с больными (контрольная группа).

**Клинические варианты.** Острый ВЭМ характеризуется продолжительной лихорадочной реакцией (до нескольких месяцев), головной болью нарастающей интенсивности, нарушением сознания, признаками менингоэнцефалита с устойчивым плеоцитозом и повышением концентрации белка в СМЖ, признаками поражения пирамидной системы, включая спастический тетрапарез, быстро прогрессирующее течение. Подострый ВЭМ развивается у тех, кто пережил острую фазу болезни. Это медленно прогрессирующий неврологический синдром с деменцией, офтальмоплегией, дисфагией, дизартрией, пирамидным тетрапарезом или нижним парапарезом, брадикинезией, постуральной нестабильностью и мышечной ригидностью. Плеоцитоз и повышенная концентрация общего белка в СМЖ сохраняются многие месяцы и даже годы. МРТ выявляет признаки значительной атрофии мозга [7]. Больные умирают в пределах от 1 до 6 лет от прогрессирования основного заболевания.

У некоторых пациентов прогрессирование болезни останавливается в какой-то момент подострой фазы. Такие больные живут последующие 20-40 лет с хроническим ВЭМ в состоянии глубокой инвалидности с умственным снижением, нарушениями речи и ходьбы. Аналогичный синдром хронического ВЭМ развивался в случаях, когда

болезнь начиналась постепенно, без острого периода.

Соотношение между частотой острого, подострого и хронического ВЭМ изменилось за время эпидемии: в 1950-х и 1960-х гг. преобладали случаи с острым началом [9, 10, 13]; в 1970-х гг. наблюдалось примерно одинаковое количество случаев с острым и постепенным началом заболевания; в 1980-х и 1990-х гг. в 80% случаев начало заболевания было незаметным с последующим развитием подострой или хронической формы ВЭМ [6].

В СМЖ пациентов с подострым и хроническим ВЭМ выявляются олигоклональные иммуноглобулины при изоэлектрическом фокусировании и последующем иммуноблоттинге с антителами против человеческого IgG, что было использовано в качестве диагностического теста для дифференциации ВЭМ от невоспалительных синдромов. Выявление полос IgG имеет диагностическую чувствительность 93% и специфичность 80% [16]. Продукция олигоклональных IgG сохраняется до трёх десятилетий после начала заболевания.

Посмертные исследования ВЭМ показывают присутствие множественных микронекротических очажков, окружённых Т- и В-лимфоцитами и реактивными астроцитами в коре больших полушарий, базальных ганглиях, мозжечке и стволе мозга; массивная потеря нейронов определяется внутри и вне некротических очажков [19]. Мелкие кровеносные сосуды окружены воспалительными манжетами, содержащими активированные Т-лимфоциты, клетки-киллеры и киллероподобные цитотоксические Т-лимфоциты [1]. С переходом к хроническому течению фиброзные мозговые оболочки и спайки затрудняют циркуляцию спинномозговой жидкости, что приводит к гидроцефалии и церебральной атрофии. Острый, подострый и хронический ВЭМ являются фазами одного и того же заболевания с различиями, соответствующими скорости прогрессирования. Воспалительные изменения или их последствия наблюдаются в каждой фазе [19].

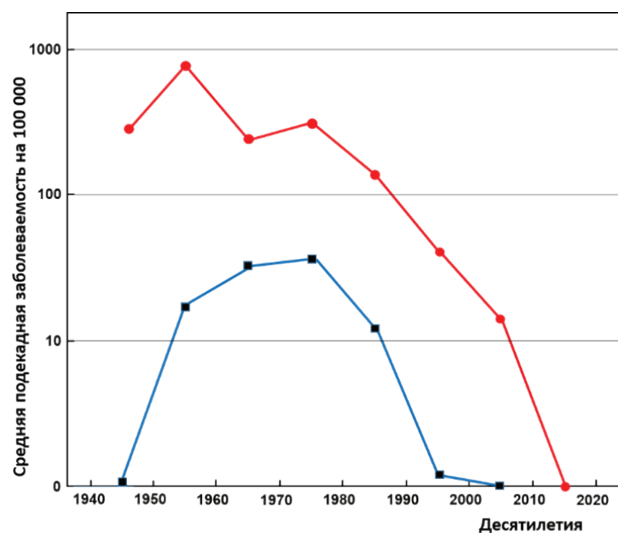
Формальные диагностические критерии ВЭМ были впервые предложены в 1965 г., исправлены в 1971 г., в последующие годы несколько раз уточнялись и окончательно сформулированы в [5]. В соответствии с указанными критериями из статистики исключены заболевания другой природы и создана электронная база данных, включающая 356 случаев достоверного ВЭМ.

**Статистическая обработка.** Среднедекадные показатели заболеваемости ВЭМ определяли на основе количества новых случаев, произошедших за десятилетие. Численность населения была определена путем интерполяции данных переписи населения Республики Саха (Якутия) за 1949, 1954, 1959, 1970, 1979, 1989, 2002 и 2010 гг. Территориальное распространение ВЭМ оценивали, измеряя расстояния от места проживания каждого нового больного с ВЭМ до эпицентра (озеро Мастах Вилюйского улуса), используя Google Планета Земля (<http://earth.google.com/>). Для определения значимости различий между наблюдаемыми оценками эпидемиологических параметров использовали t-критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** В ходе многолетнего изучения ВЭМ установлено, что пациенты с достоверным диагнозом ВЭМ были этнические саха (якуты), за исключением 6 эвенков и 11 больных, рождённых в саха-эвенкийских браках. Все пациенты произошли из небольших посёлков. Возраст начала заболевания варьировал от 11 до 68 лет. Средний возраст начала заболевания увеличился с 30,2 (ДИ 27,5-33,0) лет в начале эпидемии до 37,1 (ДИ 35,1-39,1) лет на пике эпидемии и оставался на этом уровне. Соотношение больных ВЭМ женщин и мужчин изменилось с 2:1 в 1950-х и 1960-х гг. до примерно 1:1 в последующие десятилетия. Среднедекадная заболеваемость ВЭМ в Вилюйском улусе в 1940-1980 гг. достигала 286-840 случаев на 100 тыс. населения. В других улусах случаи ВЭМ появились позднее и заболеваемость составляла от 14 до 37 на 100 тыс. Пик заболеваемости ВЭМ в Вилюйском улусе пришелся на 1954 г., а в других регионах республики - на 1976 г. ( $p < 0,05$ ). В 1980-х гг. заболеваемость ВЭМ начала снижаться, несколько быстрее в других улусах («зона выноса») и позднее в эндемичных посёлках Вилюйского улуса (рис. 1). Спад заболеваемости продолжался в 1990-е и 2000-е гг.

После 2012 г. не было зарегистрировано ни одного нового случая ВЭМ. По состоянию на 01.01.2020 г., 24 пациента из базы данных ВЭМ были живы, все находились на поздних стадиях хронического ВЭМ.

**Территориальное распространение.** Общее число поражённых ВЭМ посёлков увеличилось с 4 в 1940-х гг. до 18 в 1950-х и 52 в 1970-х гг. За это время территория распространения



**Рис. 1.** Заболеваемость вилуйским энцефаломиелиитом по десятилетиям на 100 тыс. жителей Вилуйского улуса (красная кривая) и других улусов Республики Саха (Якутия) вместе взятых (синяя кривая)

ВЭМ увеличилась в 15 раз. С открытием богатейших месторождений угля, металлов, нефти и газа люди стали переезжать из сел вилуйских улусов в более благоустроенные посёлки Центральной Якутии. ВЭМ появился среди местных жителей Центральной Якутии, никогда не бывавших на Вилюе. К 1970-м гг. почти вся территория Центральной Якутии была поражена, как когда-то Вилуйский улус (рис. 2).

#### Механизмы передачи.

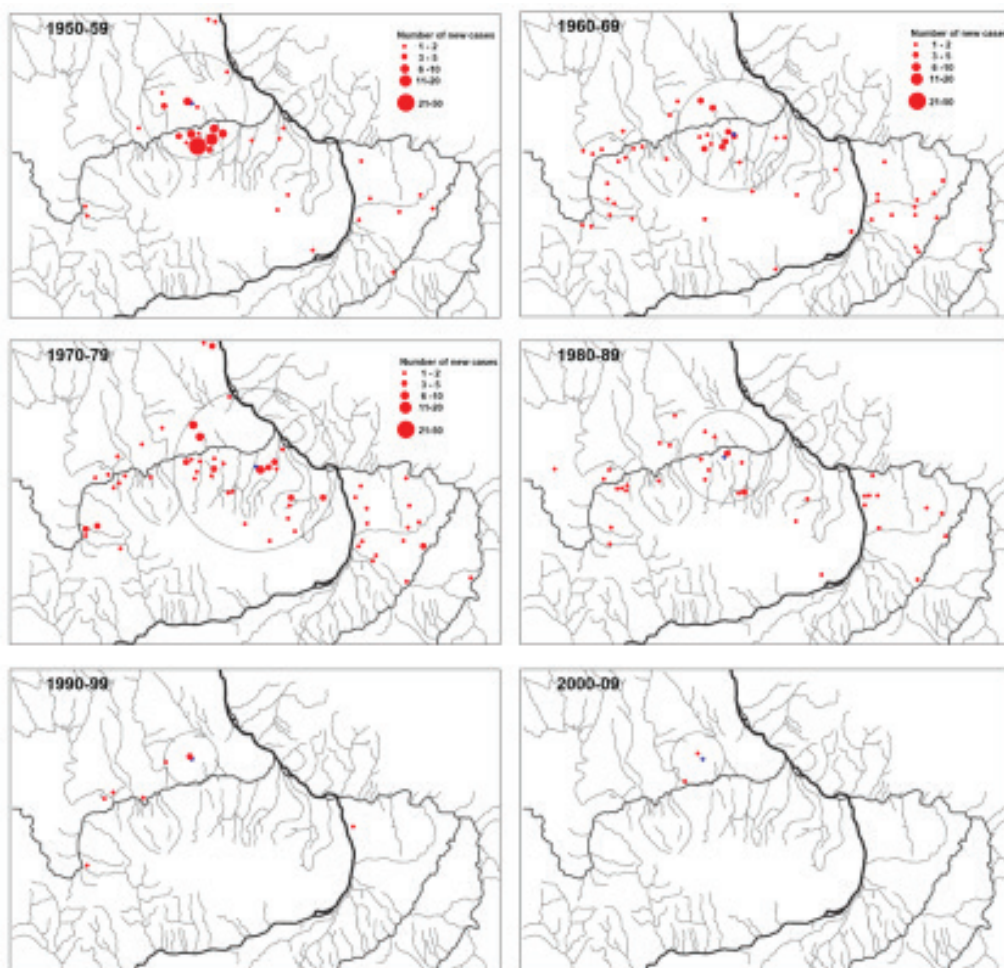
П.А. Петров в ранних исследованиях [10] отметил, что в некоторых поражённых семьях насчитывается до 5 больных ВЭМ. Мы исследовали этот феномен. Полные семейные истории получены относительно 194 семей, из них в 27 были повторные случаи ВЭМ, по два на семью в 24 и три на семью в 3. Неслучайность агрегации больных ВЭМ в семьях статистически подтверждена как для генетических родственников ( $p < 0,001$ ), так и для супругов и приемных детей ( $p < 0,01$ ). Среднее время инкубации между началом заболевания в исходном и повторных случаях составило 14,1 года для генетически родственных пар и 4,6 года для неродственных [15]. Последовательность заболеваний в изученных се-

мьях подтверждает, что ВЭМ передаётся в условиях длительного тесного внутрисемейного контакта с пациентом. Однако точные механизмы передачи остаются невыясненными.

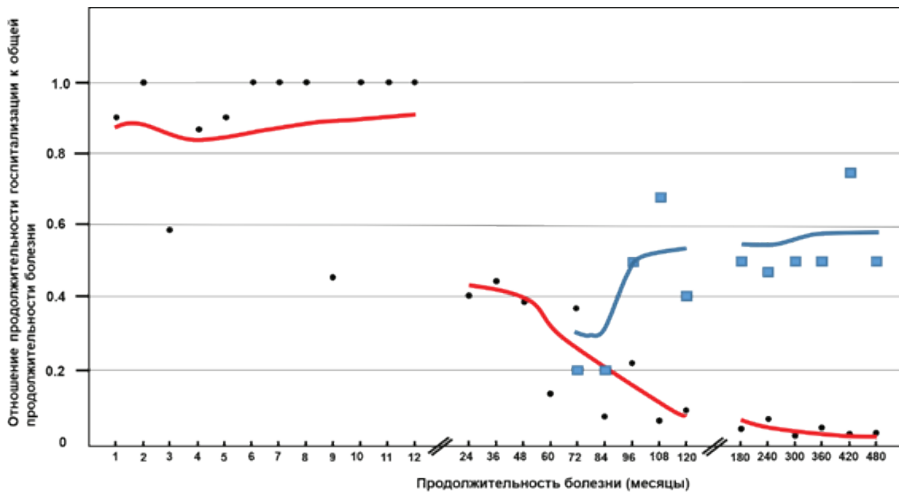
**Предотвращение дальнейшего распространения.** Достоверные данные относительно госпитализации имеются о 180 пациентах с подтвержденным диагнозом ВЭМ за 1965-1980 гг. Из них 66 пациентов были госпитализированы в острой фазе болезни. Больных оставляли на стационарном лечении на

всё время острой фазы, включая такие её проявления, как субфебрильную температуру на уровне  $37,1-38^{\circ}\text{C}$  и лейкоцитоз в СМЖ свыше 30 в  $1\text{ мм}^3$ , которые указывают на текущий воспалительный процесс. Продолжительность госпитализации пациентов в острой фазе заболевания варьировала от 17 до 518 дней, в среднем 114 дней, покрывая от 80 до 100% от продолжительности острой фазы (рис. 3, левая панель).

Больные с подострым ВЭМ были госпитализированы на ранней стадии заболевания и впоследствии многократно возвращались в специализированные лечебные учреждения для подтверждения диагноза, определения скорости прогрессирования болезни, обновления курса лечения и подтверждения инвалидности. Общее число дней, проведённых пациентами с подострым ВЭМ в больницах, варьировало от 19 до 2074 дней, в среднем



**Рис. 2.** Географическое расположение посёлков, в которых зарегистрированы новые больные вилуйским энцефаломиелиитом, по десятилетиям. Кружками ограничены районы сосредоточения 90% вновь возникших случаев; синяя точка в центре окружности обозначает географический центр. Предшествовавшие варианты рис. 2 были ранее опубликованы в [18] и [2]



**Рис. 3.** Продолжительность госпитализации пациентов с виллюйским энцефаломиелитом. Левая панель: кривая соответствует средней продолжительности госпитализации пациентов с ВЭМ в острой фазе заболевания по отношению к общей продолжительности острой фазы ( $n = 66$ ). Средняя панель: красная кривая представляет среднюю продолжительность госпитализации пациентов с подострой формой ВЭМ в специализированных лечебных учреждениях; синяя кривая отражает продолжительность пребывания пациентов с подострым ВЭМ в интернате в Сосновке, в обоих случаях по отношению к общей продолжительности их болезни ( $n = 66$ ). Правая панель: красная кривая показывает время, проведенное пациентами с хронической формой ВЭМ в специализированных больницах, синяя кривая - продолжительность пребывания пациентов с хроническим ВЭМ в интернате в Сосновке, в обоих случаях по отношению к общей продолжительности болезни ( $n = 111$ ). Пациенты, пережившие острую фазу болезни и перешедшие в подострую или хроническую фазу, могли быть учтены повторно. Точкой отмечена продолжительность госпитализации; квадратом – продолжительность проживания в интернате. Предшествовавший вариант рис. 3 был ранее опубликован в [2]

288 дней, что составило в среднем 20% от общей продолжительности болезни (рис. 3, средняя панель). Многие пациенты с подострым ВЭМ, в среднем около 40%, в зависимости от семейных обстоятельств были приняты в психоневрологический интернат в пос. Сосновка Виллюйского улуса на постоянное проживание. Таким образом, больные с подострой формой ВЭМ находились в стационаре или интернате в среднем около 60% от продолжительности болезни.

Пациенты с хроническим ВЭМ, инвалиды, не имевшие других средств к существованию, более 60% всего времени болезни находились в больницах или в психоневрологическом интернате (рис. 3, правая панель). Продолжительность госпитализации, лечение и уход позволяли избежать или отсрочить осложнения, такие как пневмония или почечная недостаточность, и при этом пациенты не находились в тесном контакте с восприимчивыми членами семьи и соседями.

Пациенты с подострым и хроническим ВЭМ, которые временно или постоянно проживали со своими семьями, имели право на самый высокий уровень страхования по инвалидности и не были обязаны работать. В

1980-1990-х гг. якутские посёлки стали более благоустроенными, были построены типовые деревянные дома. Улучшение жилищных условий способствовало сокращению контактов между больными ВЭМ, которые предпочли жить дома, и восприимчивыми членами семьи и общины.

Нами проведено ретроспективное социально-экономическое исследование семей в районах с высокой заболеваемостью ВЭМ [3, 18]. Больные ВЭМ воспитывались в семьях, где было в среднем шесть детей. Другие близкие родственники (дедушки, бабушки, братья и сестры родителей) проживали вместе с семьей больного в 42% случаев, в контрольных семьях – в 29% ( $p < 0,05$ ). Больные ВЭМ в 32% проживали в комнате дома, принадлежащего другой семье, в одной комнате с другой семьей или в комнате общежития, по сравнению с 13% контрольных семей ( $p < 0,01$ ). При этом в отдалённых от Виллюйска посёлках, где наблюдалась наивысшая заболеваемость ВЭМ, люди жили в значительно меньших по площади домах, чем в близлежащих к городу населённых пунктах ( $p = 0,03$ ). В 1950-х гг. была только одна на весь Виллюйский улус общественная баня в г. Виллюйске; в 1970-х гг. состояли на

учёте 23 общественные бани, но все работали только зимой, 2–3 раза в неделю. В 1990-х гг. количество бань увеличилось в несколько раз, 40% из них составили частные бани. К 2007 г. банями в собственном доме располагали 42% пациентов с ВЭМ и 92% контрольных семей ( $p < 0,025$ ).

За последние десятилетия Республика Саха (Якутия) добилась значительных успехов в сфере здравоохранения. Оспа была ликвидирована в 1937 г., брюшной тиф – в 1938 г., малярия и трахома – в конце 1950-х гг., полиомиелит – в начале 1960-х гг. и проказа – в 1969 г. Заболеваемость дифтерией стала незначительной, заболеваемость корью снизилась в 7,5 раза. Доступность медицинской помощи в посёлках любого размера значительно выросла.

**Заключение.** Несмотря на то, что этиология ВЭМ, его происхождение и механизмы передачи остаются недостаточно выясненными, имеющиеся данные характеризуют ВЭМ как трансмиссивное заболевание, которое распространилось из географически изолированной популяции, вызвав эпидемию с сотнями жертв. Агрегация случаев ВЭМ в семьях и небольших посёлках указывает на то, что ВЭМ передавался при длительном тесном контакте, подобно другим хроническим инфекционным заболеваниям, таким как туберкулез и проказа. Имеется подозрение, что возбудитель ВЭМ циркулировал в природе прежде, чем приобрёл способность к передаче от человека человеку [12]. Усилия по сокращению тесных контактов пациентов в острой и подострой фазе ВЭМ с окружающим населением привели к медленному снижению уровня заболеваемости в 1980-х и 1990-х гг. и её полному прекращению в 2010-х. Новые случаи заболевания ВЭМ не регистрировались после 2012 г. Социально-экономические и демографические изменения, которые произошли в Республике Саха (Якутия) на протяжении последних трех десятилетий: улучшение жилищных условий и водоснабжения, а также личной гигиены и гигиены труда, в свою очередь, способствовали уменьшению контактов с больными ВЭМ и прекращению эпидемии. Но поскольку нет уверенности в том, что эпидемия не возобновится в каких-то неизвестных условиях, было бы разумно продолжить исследования собранных материалов, в том числе по иммунопатологии, иммуногистохимии и электронной микроскопии на основе новых методов и поддерживать ква-



лификацию врачей, ответственных за диагностику ВЭМ.

Следует назвать имена исследователей и практических врачей, которые в дополнение к авторам данного сообщения приложили максимальные усилия для ликвидации заболеваемости ВЭМ: П.А. Петров, А.И. Владимирцев, А.Н. Шаповал, Е.С. Сарманова, М.П. Чумаков, Р.С. Тазлова, В.П. Алексеев, К.Д. Гайдушек, В.А. Баранов, М.П. Гоголев, Г.В. Лыскова, А.С. Караванов, Н.И. Федорова, Г.Л. Зубри, К.Г. Уманский, В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева, К.Л. Мастерс, А.П. Авцын, А.Д.Е. Грин, К.М. Чумаков, Х.Л. Липтон, Р. Найт, Р.С. Ничитина, А.П. Данилова, А.А. Чепурнов, А.В. Дубов, В.А. Спицын, И.И. Петров, Е.Н. Ермолаева, А.А. Иванова, В.В. Тимошук, А.П. Стручкова, Р.А. Мошанова, М.Н. Коротов, А.И. Коновалов, В.И. Федотов, Л.Т. Оконешикова, А.К. Степанов, С.Г. Лобашев, В.Н. Тимофеев.

## Литература

1. Аргунов В.А. Патоморфология виллюйского энцефаломиелимита: гистологические и иммуноморфологические находки / В.А. Аргунов // *Материалы конференции по виллюйскому энцефаломиелииту*. – Якутск, 2009. – С. 44-46.
2. Argunov V.A. Pathomorphology of Viliuisk encephalomyelitis: histological and immunomorphological findings // *Proceedings of a Conference on Viliuisk Encephalomyelitis*. - Yakutsk, Institute of Health. – 2009. - P. 44-46.
3. Гольдфарб Л.Г. Шесть лекций о предотвращении энцефалитных эпидемий в Сибири / Л.Г. Гольдфарб // *Сибирские исследования*. - 2020. - 1(3):12-110.
4. Goldfarb L.G. Six lectures on the prevention of encephalitis epidemics in Siberia // *Siberian Research* - 2020; 1(3): 12-110
5. Жданова С.Н. Эпидемиология виллюйского энцефаломиелимита / С.Н. Жданова, Е.Д. Савилов, А.А. Чепурнов. – Иркутск, 2007. – 13 с. Zhdanova S.N., Savilov E.D., Chepurnov A.A. *Epidemiology of Viliuisk encephalomyelitis*. - Irkutsk, Report on Project 2539. – 2007. - 13 p.
6. Колпакова Т.А. Эпидемиологическое обследование Виллюйского округа ЯАССР. *Материалы Комиссии по изучению Якутской Автономной Советской Социалистической Республики* / Т.А. Колпакова. – Ленинград: Государственное издание, 1933. – 112 с.
7. Kolpakova TA. Epidemiological survey of the Viliuisk Region, Yakut Autonomous Soviet Socialist Republic. *Materials of the Governmental Commission for Investigations of the Yakut Autonomous Soviet Socialist Republic*. - Leningrad, Government Printing House. - 1933; - 112 p.
8. Критерии диагноза виллюйского энцефаломиелимита / В.А. Владимирцев, М. Зайдлер, К. Мастерс [и др.] // *Проблемы виллюйского энцефаломиелимита и других нейродегенеративных заболеваний в Якутии: Тез. докл. III международной науч.-практ. конф.*, 23–25 авг. 2006 г. - Якутск, 2006. - С. 39–40.
9. Vladimirtsev V.A., Seidler M., Masters K., et al. *Criteria for the diagnosis of Viliuisk encephalomyelitis* // *Issues of Viliuisk Encephalomyelitis and other Neurodegenerative Diseases in Yakutia: III International Scientific and Practical Conference*, 23-25 Aug. – 2006, Yakutsk. P. 39-40.
10. Маак Р.К. Виллюйский округ Якутской области / Р.К. Маак. – СПб, 1887. – Т. 3. Перизд.: Маак Р.К. Виллюйский округ. – М., 1994. – 576 с.
11. Maak RK. *The Viliuisk Region of the Yakutsk Oblast*. - St Petersburg, 1887. - Volume 3. Reprinted: Maak RK. *The Viliuisk Region*. - Moscow, Yana. - 1994, 576 p.
12. Николаева Т.Я. Клиническая и иммуногенетическая характеристика хронических форм виллюйского энцефалита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Т.Я. Николаева. – Иркутск, 1997. – 24 с.
13. Nikolaeva T.Ya. *Clinical and immunogenetic characterization of chronic forms of Viliuisk encephalitis*: 14.00.13 / Nikolaeva T.Ya // *Thesis... cand. med. sciences*. Irkutsk, 1997:24 p.
14. Осаковский В.Л. Виллюйский энцефаломиелит как первично-хроническая нейродегенеративная патология / В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева // *Якутский медицинский журнал*. – 2019. – № 4. – С. 106-110.
15. Osakovsky V.L., Sivtseva T.M. *Viliuisk encephalomyelitis as primary chronic neurodegenerative pathology* // *Yakutsk Medical Journal*. 2019; 4: 106-110.
16. Петров П.А. Виллюйский энцефалит (энцефаломиелит) / П.А. Петров // *Журнал невропатол. и психиатр*, 1958. – 58(6). – С. 669–674.
17. Petrov PA. *Viliuisk encephalitis (encephalomyelitis)* // *S.S. Korsakov's J Neurol Psych (Moscow)*. 1958; 58(6): 669-674.
18. Петров П.А. Клиническая картина острой стадии Виллюйского энцефалита (энцефаломиелимита) / П.А. Петров. – Якутск: Книжное издательство, 1964. – 122 с.
19. Petrov PA. *Clinical features of the acute phase of Viliuisk encephalitis (encephalomyelitis)*. - Yakutsk: Yakutsk Publishing House. - 1964, 122 p.
20. Сарманова Е.С. К этиологии Виллюйского энцефаломиелимита / Е.С. Сарманова, Г.Г. Чумаченко // *Вопр. психиатр. и невропатол.* – Ленинград, 1959. – 5. – С. 15–20.
21. Sarmanova E.S., Chumachenko G.G. *A study of the etiology of Viliuisk encephalomyelitis* // *Issues Psych. Nevropat. (Leningrad)*. - 1959; 5:15-20.
22. Тихонов Д.Г. Виллюйский энцефаломиелит. Инфекционная природа заболевания и патогенез / Д.Г. Тихонов, В.А. Владимирцев, В.П. Николаев // *Сибирские исследования*. – 2019. – 1(01). – С. 18-31.
23. Tikhonov D.G., Vladimirtsev V.A., Nikolaev V.P. *Viliuisk encephalomyelitis. Infectious nature of the disease and pathogenesis* // *Siberian Research*. 2019; 1(01): 77-90
24. Шаповал А.Н. Виллюйский энцефаломиелит / А.Н. Шаповал. – Якутск: Книжное издательство, 1959. – 156 с.
25. Shapoval AN. *Viliuisk encephalomyelitis*. - Yakutsk: Yakutsk Publishing House. - 1959, 156 p.
26. Casals J. Immunological characterization of Vilyuisk human encephalomyelitis virus. *Nature*. 1963; 200:339-41.
27. Goldfarb LG, Gajdusek DC. *Viliuisk encephalomyelitis in the lakut people of Siberia*. *Brain*. - 1992; 115:961-78.
28. Green AJE, Sivtseva TM, Danilova AP, Osakovsky VL, Vladimirtsev VA, Zeidler M, et al. *Viliuisk encephalomyelitis: intrathecal synthesis of oligoclonal IgG*. *J Neurol Sci*. - 2003; 212:69-73.
29. Lipton HL. *Human Vilyuisk encephalitis*. *Rev Med Virol*. - 2008;18(5):347-52. doi: 10.1002/rmv
30. Lee H.S., Zhdanova S.N., Vladimirtsev V. A. et al. *Epidemiology of Viliuisk encephalomyelitis in Eastern Siberia*. *Epidemiology*. - 2010; 21(1):24– 30.
31. McLean CA, Masters CL, Vladimirtsev VA, et al. *Viliuisk Encephalomyelitis: review of the spectrum of pathological changes*. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. - 1997; 23:212–17.
32. Vladimirtsev VA, Nikitina RS, Renwick N, Ivanova AA, Danilova AP, Platonov FA, et al. *Family clustering of Viliuisk encephalomyelitis in traditional and new geographic regions*. *Emerg Infect Dis*. - 2007; 13(9):1321-26.



Т.А. Баянова, З.А. Зайкова, Н.В. Рыбченко, Л.В. Карпова,  
М.В. Рыбалко

## ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ИНВАЛИДНОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ВИЧ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.14

УДК 616.98:578.828HIV-036.8(571.53)

В статье представлена динамика заболеваемости (инцидентности) ВИЧ-инфекцией, смертности и инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции в регионе с высоким уровнем пораженности населения. Показано, что данные показатели превышают общероссийские. ВИЧ-инфекция вносит существенный вклад в структуру смертности населения. Среди взрослого контингента, впервые признанного инвалидами вследствие ВИЧ-инфекции, преобладают лица трудоспособного возраста. Для стабилизации ситуации необходимы дополнительные меры по оптимизации профилактических программ и эпидемиологического надзора.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, заболеваемость, смертность, инвалидность.

The article presents the dynamics of HIV infection incidence, mortality and disability from HIV infection in the region with a higher level of its prevalence among the population. It is shown that these indicators exceed the all-Russian ones. HIV infection significantly causes the prevalence of population mortality. Among the adult population, for the first time recognized as disabled due to HIV infection, the working age is predominant. To stabilize the situation, additional measures are required for optimizing prevention and epidemiological monitoring programs.

**Keywords:** HIV infection, morbidity, mortality, disability.

**Введение.** Пандемия ВИЧ-инфекции остается ведущей глобальной проблемой мирового масштаба. Социальная и экономическая значимость ВИЧ-инфекции обусловлена рядом показателей: высокий уровень инцидентности и пораженности, длительное течение болезни, поражение преимущественно трудоспособного населения, а также, несмотря на успехи антиретровирусной терапии, высокая летальность [2, 8]. В Российской Федерации снижение инцидентности ВИЧ-инфекции в 2019 г. продолжилось. На фоне увеличения объемов тестирования населения, уровень инцидентности составил 66,2 на 100 000 населения. ВИЧ активно распространяется в общей популяции, более половины больных, выявленных впервые в 2019 г., были инфицированы при половых контактах (63,9 %). В последние годы возрастные группы ри-

ска представлены лицами 30-35 лет и старше [11]. На фоне увеличения общего числа больных ВИЧ-инфекцией увеличивается и число умерших от данного заболевания. Соответственно, удельный вес ВИЧ-инфекции в структуре смертности населения Российской Федерации увеличивается. Именно ВИЧ-инфекция сегодня является ведущей причиной смерти людей молодого возраста от инфекционных и паразитарных заболеваний. В последнее время ВИЧ-инфекция все чаще является причиной первичной инвалидности взрослого населения [5, 6].

Иркутская область на протяжении ряда лет по уровню инцидентности и пораженности населения ВИЧ-инфекцией входит в число неблагоприятных регионов. Уровни смертности от ВИЧ-инфекции и инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции в регионе превышают показатели по РФ в целом [1, 3, 4].

**Цель исследования:** оценка тенденции изменения инцидентности ВИЧ-инфекции, смертности от ВИЧ-инфекции, а также инвалидности взрослого населения вследствие ВИЧ-инфекции в регионе с высоким уровнем пораженности населения.

**Материалы и методы исследования.** Ретроспективный эпидемиологический анализ проведен по данным форм государственной статистической отчетности: №2, 7-собес и С52 за 2010-2019 гг., статистических сборников «Основные показатели первичной инвалидности взрослого населе-

ния в Российской Федерации» ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, данных Федерального научно-методического центра по борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ (<http://www.hivrussia.info>).

Оценка связи показателей рассчитана с применением парного коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета MSExcel 2010. Коэффициент корреляции Спирмена, уравнения регрессии и  $\chi^2$  рассчитаны с применением программы EpiInfo.

**Результаты и обсуждение.** Долгое время Российская Федерация входила в число территорий с продолжающимся ростом инцидентности ВИЧ-инфекции. С 2018 г. наступила стабилизация числа впервые выявленных случаев заболеваний [6, 8].

В Иркутской области ВИЧ-инфекция начала регистрироваться с начала 1990-х гг. В 1999 г. был зарегистрирован эпидемический подъем заболеваемости, в 2000 г. число зарегистрированных новых случаев было максимальным [10]. До 2017 г. инцидентность ВИЧ-инфекции имела тенденцию к росту, среднегодовой темп прироста составил 2,16%. С 2018 г. отмечается снижение уровня инцидентности, как и в целом по Российской Федерации. За анализируемый период показатели инцидентности в Иркутской области значительно выше средних по России (рис. 1).

Структура инцидентности ВИЧ-

**БАЯНОВА Татьяна Александровна** – к.м.н., доцент ФБОУ ВО Иркутский гос. медицин. ун-т Минздрава России, ORCID:0000-0003-4289-3460, [bayanova\\_tanya@mail.ru](mailto:bayanova_tanya@mail.ru); **ЗАЙКОВА Зоя Александровна** – к.м.н., доцент ИГМУ МЗ РФ, ORCID:0000-0001-8104-4264; **РЫБЧЕНКО Наталья Васильевна** – руковод. - гл. эксперт по медико-социальной экспертизе ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области» Минтруда России; **КАРПОВА Лариса Васильевна** – руковод. I эксперт. состава ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области» Минтруда России; **РЫБАЛКО Маргарита Владимировна** – врач по МСЭ ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области» Минтруда России.

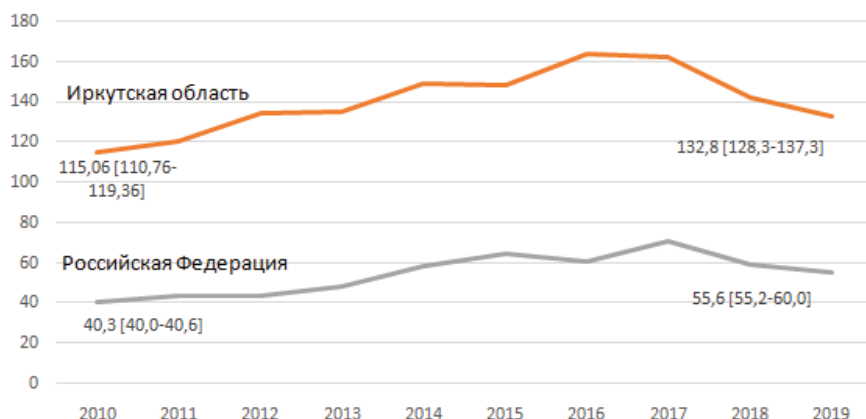


Рис. 1. Инцидентность ВИЧ-инфекции совокупного населения Иркутской области и Российской Федерации за 2010-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

инфекции в регионе в ходе эпидемии претерпела существенные изменения: увеличение доли женщин, доли старших возрастных групп и гетеросексуального пути передачи.

Инфекционные заболевания и сегодня являются одной из основных причин смерти и в значительной мере это обусловлено ВИЧ-инфекцией. Распространение ВИЧ-инфекции оказывает значимое влияние на уровень и структуру смертности населения. В РФ ситуацию по уровню смертности ряд авторов оценивают как неблагоприятную [6, 8, 9].

В Иркутской области с начала регистрации ВИЧ-инфекции показатель смертности по классу «Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания» увеличился, прирост составил 155,3%. Данные изменения происходили на фоне снижения общей смертности. Отмечена положительная выраженная корреляционная связь с превалентностью ВИЧ-инфекции,  $r=0,83$ ,  $p<0,01$ .

При сравнении динамики смертности населения от инфекционных и паразитарных заболеваний со смертностью от ВИЧ-инфекции отмечена связь этих показателей,  $r=0,81$ ,  $p<0,01$ .

Всего в 2019 г. в регионе умерло более 30 тыс. чел., из них 995 от ВИЧ-инфекции, что составило 3,1% от общего числа умерших и 60,0% от числа умерших от инфекционных и паразитарных (табл. 1).

За анализируемый период динамика уровня смертности от ВИЧ-инфекции в Иркутской области, как и в Российской Федерации в целом, имела тенденцию к росту [12], темп прироста 6,31 и 5,29% соответственно. За три года (2017-2019 гг.) отмечается стабилизация уровня смертности в Российской Федерации. В Иркутской области

в 2019 г. отмечено незначительное снижение показателя смертности, среднегодовой темп убыли составил -1,83%. Показатели смертности от ВИЧ-инфекции в регионе значительно выше средних по России (рис. 2). В 2019 г. регион по уровню смертности от ВИЧ-инфекции занимал 2-е ранговое место среди 85 субъектов с показателем 41,6 (на 100 тыс. населения), превышая общероссийский уровень в 3 раза.

К 2024 г. правительством страны поставлена задача снижения показателей смертности [7], однако в структуре смертности доля ВИЧ-инфекции возрастает и является ведущей причиной смерти лиц трудоспособного возраста [6, 8, 12, 13].

Среди субъектов Российской Федерации Иркутская область занимала 1-е место по уровню первичной инвалидности взрослого населения вследствие ВИЧ-инфекции в 2010 г. и 2-е – в 2019 г. (после Свердловской области). За период наблюдения показатель первичной инвалидности взрослого населения вследствие ВИЧ-инфекции в Иркутской области увеличился в 2,2 раза - с 1,3 до 2,9 на 10 000 населения, причем с 2016 г. отмечается стабилизация данного показателя, за период 2016-2018 гг. регистрировался максимальный уровень – 3,2 на 10 000 населения с последующим снижением в 2019 г. В Российской Федерации продолжается рост уровня первичной инвалидности, среднегодовой темп прироста составил 6,23%. Уровни первичной инвалидности взрослого населения в регионе превышали среднероссийские показатели (рис. 3).

Таблица 1

Причины смерти населения Иркутской области за 2000 и 2019 гг. (по данным Иркутскстата)

Причина смерти	2000 г.			2019 г.			$\chi^2$	p
	абс. число	%	на 100 тыс.	абс. число	%	на 100 тыс.		
Все причины	40829	100	1544,2	31553	100	1317,7	449,9	<0,001
Инфекционные и паразитарные заболевания	1112	2,7	42,1	1657	5,2	65,4	285,5	<0,001
ВИЧ-инфекция	1	0,002	0,036	995	3,1	41,5	1262,1	<0,001

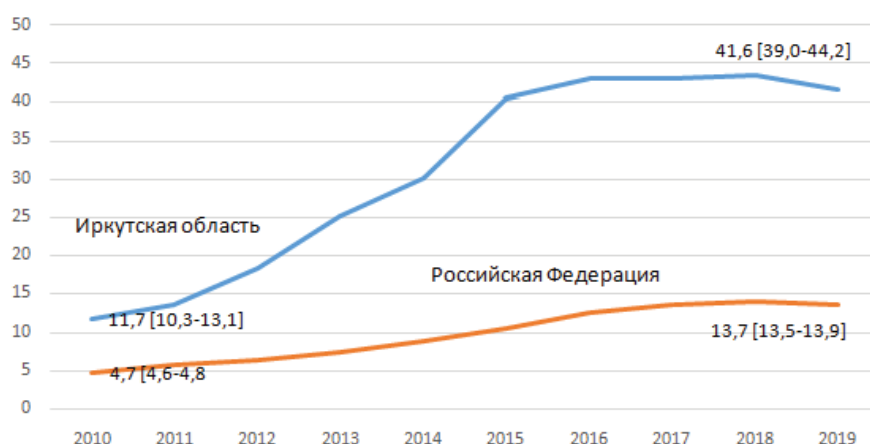


Рис. 2. Смертность от ВИЧ-инфекции совокупного населения Иркутской области и Российской Федерации за 2010-2019 гг. (на 100 тыс. населения)





**Рис. 3.** Уровень первичной инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции взрослого населения Иркутской области и Российской Федерации за 2010-2019 гг. (на 10 тыс. взрослого населения)

Среди впервые признанных инвалидами вследствие ВИЧ-инфекции из взрослого населения преобладают лица трудоспособного возраста – 98,6% в 2019 г. (из них 18-44 лет – 87,6%). В течение анализируемого периода увеличились показатели первичной инвалидности среди населения (на 10 000 чел.) в возрасте 18-44 лет с 2,2 до 4,7, среди женщин 45-54 лет и мужчин 45-59 лет с 0,4 до 2,5 (табл.2). Зарегистрированные по возрастные показатели первичной инвалидности

вследствие ВИЧ-инфекции в области превышают аналогичные показатели по России.

В структуре контингента впервые признанных инвалидами вследствие ВИЧ-инфекции за период наблюдения преобладают инвалиды II группы (табл. 3). В течение 2010-2019 гг. доля инвалидов I группы в Иркутской области осталась практически неизменной, тогда как в Российской Федерации увеличилась с 9,9 до 14,8%.

**Таблица 2**

**Первичная инвалидность взрослого населения Иркутской области и РФ вследствие болезней, вызванных ВИЧ, с учётом возраста (абс. число, уровень на 10 тыс. соответствующего возраста)**

Год	Территория	Показатель по возрастным группам					
		абс. число			на 10 тыс. населения		
		18-44	45-54(ж) и 45-59(м)	ст.55(ж) и ст.60(м)	18-44	45-54(ж) и 45-59(м)	ст.55(ж) и ст.60(м)
2010	Иркутская область	228	17	0	2,2	0,4	0,0
	РФ	1835	231	29	0,3	0,1	0,0
2019	Иркутская область	426	90	6	4,7	2,5	0,1
	РФ	6211	1564	154	1,1	0,7	0,0

**Таблица 3**

**Первичная инвалидность населения Иркутской области и РФ вследствие болезней, вызванных ВИЧ, с учётом группы инвалидности (абс.число, %)**

Год	Территория	Показатель по группам инвалидности					
		абс.число			%		
		I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
2010	Иркутская область	24	158	63	9,8	64,5	25,7
	РФ	207	1050	838	9,9	50,1	40,0
2019	Иркутская область	50	310	162	9,6	59,4	31,0
	РФ	1176	4079	2674	14,8	51,4	33,7

**Заключение.** Несмотря на снижение инцидентности ВИЧ-инфекции в Иркутской области, стабилизацию уровня смертности от ВИЧ-инфекции и инвалидности населения вследствие ВИЧ-инфекции, данные показатели существенно превышают общероссийские, что свидетельствует о неблагоприятной ситуации в целом и требует принятия дополнительных мер по оптимизации профилактических программ и эпидемиологического надзора:

1. Увеличение обследования населения на АТ к ВИЧ, в т. ч. не относящегося к ключевым группам.

2. Своевременное выявление и лечение вторичных и сопутствующих заболеваний, являющихся причинами смерти и ранней инвалидизации.

Увеличение финансирования профилактических программ (в т. ч. информационно-просветительских мероприятий) среди разных возрастных групп населения.

**Литература**

1. Баянова Т.А. Анализ смертности населения Иркутской области на фоне эпидемии ВИЧ-инфекции / Т.А. Баянова, А.Д. Ботвинкин // Медицина в Кузбассе. - 2015. - Т.14, № 4. - С. 19-23.

Bayanova T.A. Analysis of the mortality rate of the population of the Irkutsk region against the background of the HIV epidemic / T.A. Bayanova, A.D. Botvinkin // Medicine in Kuzbass. - 2015. - Vol.14, No. 4. - P. 19-23.

2. Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Дата обращения 20.03.2021.

World Health Organization.

3. Динамика первичной инвалидности как один из основных показателей здоровья населения Иркутской области / З.А. Зайкова, Л.Г. Гаркуша, С.М. Самосват [и др.] // Медицинские проблемы инвалидности. - 2015. - № 3. - С. 65-75.

Dynamics of primary disability as one of the main indicators of health of the population of the Irkutsk region / Z.A. Zaikova, L.G. Garkusha, S.M. Samosat [et al.] // Medical and social problems of disability. - 2015. - No. 3. - P. 65-75.

4. Исаева Е.Р. Проблемы нетрудоспособности и приверженности лечению у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е.Р. Исаева, А.Д. Бузунова, С.А. Бузунов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – Т.25, №3. – С.80-88. <http://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-80-88>.

Isaeva E.R. Problems of disability and adherence to treatment in HIV-infected patients / E.R. Isaeva, A.D. Buzunova, S.A. Buzunov // Scientific notes of St. acad. I.P. Pavlova. – 2018. – Vol.25, No3. – P.80-88..

5. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России / О.Б. Нечаева // Медицинский альманас. - 2019. - Т.7, № 4. - С. 6-16. <http://doi.org/10.36422/23076348-2019-7-4-6-16>.

Nechaeva O.B. Epidemic Situation of HIV Infection in Russia / O.B. Nechaeva // Medi-

cal Alliance. - 2019. - Vol.7, No. 4. - P. 6-16.

6. О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 г.: Указ Президента РФ от 07.05.2018 г. №204. Доступно на: <https://base.garant.ru/71937200/>. Дата обращения 20.03.2021.

On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018, No. 204.

7. Динамика и структура смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе в 2006-2015 гг. / О.А. Пасечник, Л.И. Левахина, А.Т. Тюменцев [и др.] // Журнал инфектологии. - 2017. - Т. 9, № 2. - С.86-92. <http://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-86-892>.

Dynamics and structure of mortality in patients with HIV infection in the Siberian Federal District in 2006-2015. / O.A. Pasechnik, L.I. Levakhina, A. T. Tyumentsev [et al.] // Journal of Infectology. - 2017. - Vol. 9, No. 2. - P.86-92.

8. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // Демографическое обозрение. - 2017. - Т. 4, № 1. - С. 65-82.

Pokrovsky V.V. HIV / AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy / V.V. Pokrovsky, N.N. Ladnaya, A.V. Pokrovskaya // Demographic Review. - 2017. - Vol. 4, No. 1. - P. 65-82.

9. Сравнительный анализ смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы / Р.В. Полибин, А.Я. Миндлина, А.А. Герасимов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2017. - № 3 (94). - С. 4-10.

Comparative analysis of mortality from infectious diseases in the Russian Federation and some European countries / R.V. Polybin, A.Ya. Mindlina, A.A. Gerasimov [et al.] // Epidemiology and vaccine prevention. - 2017. - No. 3 (94). - P. 4-10

10. Сячина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в Иркутской области / Е.А., Сячина, Б.В. Цветков, Ю.Н. Ракина // Журнал инфекционной патологии. Иркутск. - 2004. - Т. 11, № 3-4. - С. 111-113.

Syachina E.A. Clinical and epidemiological features of HIV infection in the Irkutsk region / E.A., Syachina, B.V. Tsvetkov, Yu.N. Rakina // Journal of Infectious Pathology. Irkutsk. - 2004. - Vol. 11, No. 3-4. - P. 111-113.

11. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Доступно на: <http://www.hivrusia.info/>. Дата обращения 20.03.2021.

Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS FBUN "Central Research Institute of Epidemiology" Rospotrebnadzor.

12. Цыбикова Э.Б. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России / Э.Б. Цыбикова, И.М. Сон, А.В. Владимиров // Туберкулез и болезни лёгких. - 2020. - Т. 98, № 6. - С. 15-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21>.

Tsybikova E.B. Mortality from tuberculosis and HIV infection in Russia / E.B. Tsybikova, I.M. Sleep, A.V. Vladimirov // Tuberculosis and lung diseases. - 2020. - Vol. 98, No. 6. - P. 15-21.

13. Bosh KA, Johnson AS, Hernandez AL, Prejean J, Taylor J, Wingard R, Valleroy LA, Hall HI. Vital Signs: Deaths Among Persons with Diagnosed HIV Infection, United States, 2010-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;20(69(46)):1717-1724. doi: 10.15585/mmwr.mm6946a1.

М.С. Саввина, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык, В.Б. Егорова, А.А. Мунхалов

## ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.15

УДК 616-053.2(571.56)

С целью обоснования необходимости использования региональных нормативов физического развития детей с учетом этнической предрасположенности, проживающих в Республике Саха (Якутия), проанализированы данные, полученные в ходе профилактических осмотров в 2019-2020 гг. на территории республики. Проведены оценка физического развития детей в возрасте от 3 мес. до 17 лет и сравнительный анализ соответствия применения центильных таблиц CDC, ВОЗ и региональных нормативных шкал физического развития. Установлено, что региональные стандарты соответствия наиболее адекватно отражают показатели физического развития детей в исследованных популяциях.

**Ключевые слова:** физическое развитие, центильный коридор, антропометрия, саха, коренные малочисленные народы Севера, русские.

To justify the use of regional standards for the physical development of children living in the Republic of Sakha (Yakutia) on the basis of their ethnic predisposition the data were analysed obtained during preventive examinations in 2019-2020 in the territory of the republic. The evaluation of the physical development of children aged 3 months up to 17 years was conducted as well as the comparative analysis of the compliance of centile tables CDC, WHO and regional normative scales of physical development. It was found that the regional compliance standards most adequately reflect indicators of the physical development of children in the studied populations.

**Keywords:** physical development, centile corridor, anthropometry, Sakha, indigenous peoples of the North, Russians.

**Введение.** Как известно, под физическим развитием ребенка понимают динамический процесс роста (увеличе-

ние длины и массы тела, развитие органов и систем организма) и биологического созревания ребенка по мере его взросления. Известно также, что физическое развитие детей тесно связано с когнитивным, эмоциональным и социальным развитием и является одним из индикаторов социального благополучия населения [1,5,6].

Негативные факторы, оказывающие влияние во внутриутробном периоде и в раннем детстве, могут нарушить последовательность роста и развития организма, в некоторых случаях

вызывая необратимые изменения [4].

Факторы внешней среды - условия питания, воспитания, наличие заболеваний, социальные и другие факторы в период интенсивного роста и развития ребенка могут оказать большое влияние на характеристики физического развития [5,7]. Доля наследуемого и приобретенного в программировании физического развития является предметом обсуждения на протяжении нескольких последних декад [8-12]. Вариативность доли наследуемых факторов в детерминантах конечного

**САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, [may\\_savvina@mail.ru](mailto:may_savvina@mail.ru); **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО СПб ГПМУ; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ; **МУНХАЛОВ Алексей Андреевич** – студент Ин-та ЗФИР СВФУ.

роста индивида составляет 45-85%, причем эта доля в значительной мере определяется методом оценки и ассоциирована, в частности, с расовой и этнической принадлежностью [11].

В последние годы повсеместно отмечается тенденция к дисгармоничному развитию детей, в основном вследствие широкого распространения избытка или дефицита массы тела [3,5].

Известная полигенность народов, населяющих Республику Саха (Якутия), и сформировавшийся в ходе биокультурной адаптации к суровым климатическим условиям образ жизни коренного населения позволяют предположить наличие своеобразия антропометрических характеристик популяции, являющихся результатом приспособительных процессов [2].

**Цель** настоящей работы – изучение особенностей физического развития детей и подростков Республики Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Была проведена оценка физического развития 1099 детей, в том числе 611 девочек и 488 мальчиков в возрасте от 3 мес. до 17 лет (славяне (преимущественно русские) – 241 чел., саха – 498, эвены – 155, эвенки – 111, юкагиры – 21, долгане – 73), обследованных в Чурапчинском, Аллаховском, Анабарском, Булунском и Верхнеколымском районах Республики Саха (Якутия).

Процедура оценки динамики физического развития детей включала:

1. Измерение длины тела (роста), массы тела с использованием действующих рекомендаций.

2. Расчет показателей «масса тела по длине тела/росту», ИМТ по общеизвестным формулам.

3. Оценка каждого зарегистрированного значения массы тела, длины тела/роста, массы тела по росту, индекса массы тела с учетом возраста и пола:

А) по стандартам Center for disease control and prevention для детей в возрасте от 2 лет, проживающих в США (CDC, Центр по контролю и профилактике заболеваний) [13];

Б) по стандартам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) для детей в возрасте до 2 лет [14];

В) по региональным стандартам, разработанным в 2017 г. для оценки возрастной динамики физического развития детей в возрасте от рождения до 17 лет, проживающих в Республике Саха (Якутия), с дополнительным учетом этнической принадлежности [2].

С целью выбора адекватных стан-

дартов оценки динамики физического развития детей был проведен сравнительный анализ соответствия применения центильных шкал CDC, ВОЗ и региональных нормативных шкал физического развития, сформированных с учетом этнической принадлежности детей, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Дополнительно анализировали демографические показатели и особенности организации медицинской помощи в обследованных районах по данным официальной отчетности.

Ведение баз данных и статистический анализ проводили с использованием программных средств пакетов «Excel», «Statistica for Windows».

**Результаты и обсуждение.** Результаты представлены в виде таблиц, описывающих долю обследованных детей (% от их общего числа и % от количества детей соответствующей этнической группы), попадающих в нормативные коридоры стандарта. Очевидно, что полное соответствие стандарту подразумевает совпадение расчетных чисел в ячейках таблицы со значениями центильных отрезных зна-

чений для соответствующего возраста и пола.

В табл. 1 представлена доля (%) обследованных детей, попадающих в центильные коридоры CDC возрастной динамики массы тела.

Как видно по данным табл. 1, оценка соответствия массы тела обследованных нами детей нормативам CDC приводит к выводу о наличии тенденции к бимодальности распределения для некоторых этнических групп и о смещении, в целом, отрезных кривых в область малых значений. За исключением юкагиров, долган и, в меньшей степени, саха малые значения массы тела в обследованных субпопуляциях преобладают. Некоторое соответствие можно отметить для значений, соответствующих 75-му центиллю и выше.

В табл. 1 представлена также доля обследованных детей, попадающих в центильные коридоры CDC возрастной динамики роста/длины тела.

Анализ данных этих обследованных детей приводит к выводу о смещении отрезных значений в область малых значений для всех этнических групп, за исключением юкагиров.

Таблица 1

Доля обследованных детей, соответствующих стандартам CDC

Этническая группа	Центиль, %						
	5	10	25	50	75	90	95
<b>по массе тела</b>							
В целом	9,2	15,4	33,0	58,9	78,8	91,5	95,0
саха	7,7	14,7	32,3	59,8	81,2	94,1	96,0
эвены	15,5	21,9	40,6	61,9	80,0	89,7	92,3
эвенки	12,6	19,8	35,1	60,4	83,8	88,3	95,5
юкагиры	0	4,8	33,3	42,9	66,7	81,0	95,2
долгане	5,5	12,7	28,2	57,5	83,6	93,2	97,3
русские	10,1	13,0	29,2	57,9	72,2	88,9	93,5
<b>по росту/длине тела</b>							
В целом	12,0	19,4	40,1	66,2	84,4	94,0	96,4
саха	10,3	18,2	41,4	68,9	87,3	95,6	96,8
эвены	15,5	26,5	41,9	68,4	82,6	92,3	92,9
эвенки	20,7	30,6	51,4	77,5	89,2	99,1	100
юкагиры	0	5,8	23,8	47,6	66,7	90,5	95,2
долгане	13,7	19,2	45,2	71,2	84,9	94,5	98,6
русские	10,2	14,4	30,6	54,6	78,7	89,4	95,0
<b>по массе тела по росту/длине тела</b>							
В целом	9,5	12,6	23,8	40,0	61,1	78,7	85,2
саха	6,8	10,2	22,6	37,9	62,1	78,5	85,3
кмс	14,8	16,5	23,5	40,0	62,4	81,2	84,7
русские	9,1	13,6	26,1	44,3	59,1	77,3	85,2

Доля попадающих в коридор, %



В упомянутой табл. 1 представлены также центильные коридоры для массы тела по росту/длине тела стандартов CDC и доля обследованных детей, соответствующих этим стандартам.

Как видно по анализу данных этого процента детей, малые значения массы тела по росту/длине тела в исследованных субпопуляциях также преобладают. Причем наибольшее преобладание (увеличение количества крайне низких значений) отмечено в субпопуляции коренных малых народностей Севера (в 3 раза).

Таким образом, применимость стандартов CDC для оценки динамики физического развития детей, проживающих в Республике Саха (Якутия), сомнительна. Преобладание детей с низкой массой тела и малым ростом/длиной тела, а также ассоциированная с этнической принадлежностью гетерогенность антропометрических характеристик в сочетании с пропорциональностью телосложения, описываемой в терминах индекса массы тела, не позволяют уверенно предложить к практическому использованию стандарты CDC до проведения более детальных исследований.

В связи с небольшой численностью детей в возрасте до 2 лет ( $n=104$ ) оценку динамики развития с использованием стандартов ВОЗ проводили без учета этнической принадлежности.

В табл. 2 представлены центильные коридоры ВОЗ для массы тела, роста/длины тела и массы тела по росту/длине тела и доля обследованных детей, попадающих в соответствующие центильные коридоры.

Как видно по данным табл. 2, при оценке динамики физического развития ребенка в возрасте до 2 лет с использованием стандартов ВОЗ малые значения роста/длины тела в исследованных субпопуляциях преобладают (крайние значения встречаются в 4 раза чаще).

Более детальная интерпретация описания соответствия стандартам ВОЗ и возможности их использования затруднена.

В табл. 3 представлены доли обследованных детей (%), попадающих в соответствующие центильные коридоры региональных стандартов оценки физического развития детей Республики Саха (Якутия) по массе тела и по росту/длине тела.

Анализ данных табл. 3 свидетельствует, что региональные стандарты более адекватно отражают распределение значений массы тела в исследованной популяции. Необходимо отметить, что при вполне удовлетворительном соответствии доли детей, попадающих в диагностически значимый коридор (5%), сохраняется тенденция к смещению кривых, соответствующих 10-му и 25-му центилям, в область малых значений.

Региональные стандарты вполне адекватно отражают также распределение значений роста/длины тела в исследованной популяции, что свидетельствует о соответствии, в целом, динамики физического развития детей в исследованных районах средней по соответствующей этнической группе детей, проживающих в Республике Саха (Якутия).

**Заключение.** Таким образом, использование региональных стандартов физического развития детей с учетом этнической принадлежности, может быть рекомендовано для практического использования при построении математических моделей в ходе описания влияния индустриализации на детскую популяцию Республики Саха (Якутия).

Предварительный анализ возрастной динамики роста и веса детей в популяциях, разных по социальному составу, этнической принадлежности и роду занятий, подтверждает необходимость учета этих факторов при моделировании эффектов индустриализации. Очевидным является и необходимость сравнения динамики антропометрических показателей со стандартами, разработанными для отдельных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия), поскольку образ жизни и режим питания в поселках, расположенных в приполярных и полярных областях, в существенной степени определяются этническими особенностями субпопуляций.

Таблица 2

Доля обследованных детей, соответствующих по массе тела, росту/длине тела, массе тела по росту/длине тела стандартам ВОЗ

	Параметр	Центиль, %						
		5	10	25	50	75	90	95
Доля попадающих в коридор, %	Масса тела	4,3	5,8	10,1	23,2	47,8	68,1	78,3
	Длина/рост	20,0	22,9	35,7	44,3	67,1	81,4	87,1
	Масса тела по длине/росту	5,7	7,1	11,4	20,0	37,1	51,4	60,0

Таблица 3

Доля обследованных детей, соответствующих по региональным стандартам

	Этническая группа	Центиль, %						
		5	10	25	50	75	90	95
Доля попадающих в коридор, %	<b>по массе тела</b>							
	В целом	6,9	15,7	35,9	59,6	77,4	88,3	92,4
	саха	6,6	16,0	38,9	61,3	80,7	90,8	94,1
	кмнс	6,4	16,8	30,7	55,0	72,1	84,1	88,5
	русские	8,5	13,7	37,6	63,2	78,6	89,7	94,9
	<b>по росту/длине тела</b>							
	В целом	6,0	13,5	30,9	58,5	80,4	89,6	94,5
	саха	5,5	12,3	30,1	59,0	83,0	91,6	95,5
	кмнс	5,6	13,7	29,3	55	74,3	84,9	91,6
	русские	7,7	15,8	35,0	62,4	84,1	92,7	97,0

## Литература

1. Грядкина Т.С. Образовательная область «Физическое развитие»: методич. комплект программы «Детство». Как работать по программе / Т.С. Грядкина. – СПб.: Детство-Пресс, 2016. – 144 с.

Gryadkina T.S. Educational field 'Physical development': methodical kit of the program 'Childhood'. How to work according to the program / T.S. Gryadkina. - SPb.: Childhood-Press, 2016. -144 p.

2. Динамика антропометрических характеристик и артериального давления у детей Республики Саха (Якутия): методич. пособие для врачей / В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева, Г.Г.

Дранаева [и др.] – Якутск: ООО «Издательство Сфера», 2017. - 172 с.

Dynamics of anthropometric characteristics and blood pressure in children of the Republic of Sakha (Yakutia): methodical manual for doctors / V.G. Chasnyk, T.E. Burtseva, G.G. Dranaeva [and others] - Yakutsk: ООО "Sphere Publishing House", 2017. - 172 p.

3. Кучма В.Р. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Вып. VII / В.Р. Кучма, О.Ю. Милушкина, Н.А. Скоблина // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 176 с.

Kuchma V.R. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Iss. 7 / V.R. Kuchma, O. Yu. Milushkina, N.A. Skoblina // M.: GEOTAR-Media, 2019. - 176 p.

4. Прищепа С.С. Физическое развитие и здоровье детей 3-7 лет: обзор программ дошкольного образования / С.С. Прищепа. – М.: ТЦ Сфера, 2009. – 128 с.

Prishepa S.S. Physical development and health of children 3-7 years old: an overview of preschool education programs / S.S. Clothespins. - M.: TC Sphere, 2009. - 128 p.

5. Руководство по антропометрии, FANTA,

доступно: <https://www.fantaprojekt.org/tools/anthropometry-guide>, по состоянию на 25 февраля 2020г.

Anthropometry guide, FANTA, available: <https://www.fantaprojekt.org/tools/anthropometry-guide>. February 25, 2020

6. Рекомендации по сбору, анализу и представлению данных об антропометрических показателях детей в возрасте до 5 лет. - Geneva: World Health Organization and United Nations Children's Fund (UNICEF), 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Recommendations for data collection, analysis and reporting on anthropometric indicators in children under 5 years old – - Geneva: World Health Organization and United Nations Children's Fund (UNICEF), 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7. Яковлева Л.В. Физическое развитие и здоровье детей 3-7 лет: методич. рекоменд. Программа «Старт» / Л.В. Яковлева, Р.А. Юдина. – М.: Владос, 2014. – 315 с.

Yakovleva L.V. Physical development and health of children 3-7 years old: methodical. recommend. program 'Start' / L.V. Yakovleva, R.A. Yudin. - M.: Vlados, 2014. - 315 p.

8. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries / K. Silventoinen, S. Sammalisto, M. Perola [et al.] // Twin Res., 2003. – 6. – P. 399–408.

9. Recovery of trait heritability from whole genome sequence data / P. Wainschtein, D.P. Jain, L. Yengo [et al.] // bioRxiv., 2019. – 1. – 23 p.

10. Relatedness disequilibrium regression estimates heritability without environmental bias / A. Young, M. Frigge, A. Kong [et al.] // Nat Genet., 2018. - September. - 50(9). – P.1304–1310.

11. Young A. Solving the missing heritability problem / A. Young // PLoS Genet., 2019. – 15(6). – e100822. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.100822>. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6611648/pdf/pgen.1008222.pdf>.

12. Yang J. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height / J. Yang // Nat. Genet., 2010. – Jul. – 42(7). – P. 565-9.

13. CDC Growth Charts. Доступно: [https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm)

14. WHO Growth Standards. Доступно: [https://www.cdc.gov/growthcharts/who\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm)

Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова, М.В. Пак, К.С. Лоскутова, С.А. Федорова

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОСТОЧНОАЗИАТСКИХ (EAST ASIAN CAGA) И ЗАПАДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА CAGA (WESTERN CAGA) *HELICOBACTER PYLORI* В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.16

УДК 616.34 (571.56)

Приведены результаты изучения распространенности восточноазиатских и западных вариантов гена *cagA* среди штаммов *Helicobacter pylori* в Якутии. В исследованной нами выборке образцов ДНК *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), выделенных из биоптатов пациентов с гастродуоденальными заболеваниями, преобладают западные варианты гена *cagA* (Western *cagA*), в то время как восточноазиатские варианты гена *cagA* (East Asian *cagA*) не были обнаружены. Остальные образцы не относятся ни к западному (Western *cagA*), ни к восточноазиатскому (East Asian *cagA*) варианту гена *cagA*, что может указывать на наличие специфических локальных вариантов гена *cagA* среди штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Якутии.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, восточноазиатский вариант *cagA* (East Asian *cagA*), западный вариант *cagA* (Western *cagA*), мотив EPIYA, Якутия.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., Donzcrew@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4710-1592>, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6866-9462>.

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск: **ПАК Мария Владимировна** – аспирант Медицинского института, rakmv@mail.ru, **ЛОСКУТОВА Кюнняя Саввична** – к.м.н., доцент Медицинского института, loskutovaks@mail.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб. Института естественных наук, sardanaafedorova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-6952-3868>.

The results of studying the prevalence of East Asian and Western variants of the *cagA* gene among *Helicobacter pylori* strains in Yakutia are presented. In the studied sample of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) DNA samples isolated from biopsies of patients with gastroduodenal diseases, western variants of the *cagA* gene (Western *cagA*) are prevailing, while East Asian variants of the *cagA* gene (East Asian *cagA*) were not found. The rest of the samples do not belong to either the Western (Western *cagA*) or the East Asian (East Asian *cagA*) variant of the *cagA* gene, which may indicate the presence of specific local variants of the *cagA* gene among *H. pylori* strains circulating in Yakutia.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, East Asian *cagA* (East Asian *cagA*), western *cagA* (Western *cagA*), EPIYA motif, Yakutia.

**Введение.** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – это грамотрицательная спиралевидная бактерия, которая колонизирует слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки человека, вызывая различные гастродуоденальные заболевания (хронический гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и рак желудка) [5, 20]. Семья является ос-

новной единицей передачи *H. pylori*. Часто дети заражаются штаммом, который генетически идентичен штамму одного из родителей. Следовательно, передача штамма чаще происходит в семье в младенческом возрасте [23]. Как только инфекция проникла в организм человека, последующее инфицирование другими штаммами *H. pylori* становится маловероятным [11].

Согласно некоторым оценкам, более половины населения мира инфицированы *H. pylori* [19]. Инфекция *H. pylori* часто не имеет клинических проявлений [21, 33]. Только у определенной части инфицированных (20%) с течением времени появляются клинически значимые симптомы болезни: развиваются хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка [1, 24].

*H. pylori* генетически более разнообразна, чем большинство видов бактерий. Характерные признаки образцов ДНК и последовательности любых различных фрагментов ДНК почти всегда отличаются между независимыми парами изолятов, и сравнение геномов двух штаммов в одном исследовании показало, что 7% генов являются специфическими для каждого штамма [23]. Характерные признаки и последовательности фрагментов ДНК различных штаммов почти всегда отличаются между независимыми парами изолятов. Последовательности ДНК *H. pylori* могут использоваться для выявления отличий между генетически близкими популяциями людей и превосходят в этом отношении классические генетические маркеры человека [13, 28].

Существует несколько вариантов гена *cagA*, в которых изменение карбоксильного конца его белка является основным отличительным признаком. Полиморфизмы на С-конце происходят в так называемой области EPIYA и обычно включают изменения повторяющихся аминокислотных последовательностей – Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala. В 2006 г. на основе глубокого секвенирования гена *cagA* было построено филогенетическое древо, где было отмечено, что наиболее распространенными являются мотивы EPIYA -A, -B, -C и -D, которые находятся в двух разных комбинациях в зависимости от географии происхождения штаммов [4, 6, 12, 17]. Комбинация мотивов EPIYA-A, -B и -C (идентифицировано до пяти мотивов EPIYA-C) относится к западному варианту *cagA* (Western *cagA*), тогда как комбинация мотивов EPIYA-A, -B и -D принадлежит восточноазиатскому варианту *cagA* (East Asian *cagA*) [6, 8, 9, 22]. Мотив EPIYA-C встречается повсеместно (Иран, Индия, Казахстан, Греция, Италия, Швеция, Ирландия, США, Коста-Рика и Колумбия) [3], а также от 8 до 40% в популяционных выборках стран Юго-Восточной Азии (Япония, Китай, Корея, Таиланд и Малайзия) [4]. Мотивы EPIYA-D кластеризовались отдельно от штаммов, выделенных в Европе, и встречаются

только в странах Юго-Восточной Азии (Малайзия, Вьетнам, Таиланд, Корея, Китай и южная Япония) [14, 25, 29]. Впоследствии было отмечено, что на территории Юго-Восточной Азии циркулируют как восточноазиатские (East Asian *cagA*), так и западные варианты гена *cagA* (Western *cagA*) [15, 26, 27]. Интересно, что Truong et al. в 2009 г. среди жителей острова Окинава, в Японии, обнаружили штаммы *H. pylori*, мотив гена *cagA* которых очень похож на западный вариант гена «Western *cagA*» [14], но образует отдельный изолированный кластер, который на филогенетическом древе находится между двумя ветвями – Western *CagA* и East Asian *CagA* [14]. Таким образом, авторами было предположено, что существует японский субтип из анклава популяций острова Окинава Western *CagA* (субтип J-Western *CagA*) [14, 29].

В Якутии оценка распространенности восточноазиатских (East Asian *cagA*) или западных вариантов гена *cagA* (Western *cagA*) штаммов *Helicobacter pylori* ранее не проводилась.

**Целью** настоящей работы является анализ распространенности восточноазиатских (East Asian *cagA*) и западных вариантов гена *cagA* (Western *cagA*) *Helicobacter pylori* в Якутии.

**Материалы и методы.** Исследуемую выборку составили 30 образцов ДНК *H. pylori*, выделенные из биоптатов пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Диагноз был подтвержден гистологическими и цитологическими методами в эндоскопическом отделении Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия). Среди исследованных пациентов 12 пациентов были женского пола (40%), 18 – мужского пола (60%). При распределении по возрасту 21 пациент относились к детям и подросткам (8-17 лет), 9 пациентов были взрослыми (21-57 лет). Средний возраст общей выборки составил 19,16 лет. Среди 30 пациентов 26 были якуты (86,6%), 2 русских (6,6%), 1 юкагир (3,3%) и у одного пациента (3,3%) национальность не была установлена.

Геномная ДНК *H. pylori* была выделена из замороженных гастробиоптатов обследованных пациентов с помощью фенольно-хлороформной экстракции [16]. Фиброгастродуоденоскопия была проведена утром, натощак. Забор образцов был осуществлен из антрального отдела желудка в количестве 2-3 биоптатов при эндоскопическом исследовании с помощью фиброскопа GIF-P3 («Olympus», Япония). Полученные биоптаты слизистой оболочки желудка были зафиксированы в 10%-ном растворе формалина. Депарафинирование срезов и окрашивание гематоксилином и эозином осуществлено по стандартной методике. Для прицельной бактериоскопии срезы окрашены по способу Романовского-Гимзы. Исследование проведено под увеличением x100, x400 и x1000 на микроскопе «Axioskop» («Opton», Германия). Морфологические критерии хронического гастрита оценены в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе (Хьюстон, США, 1996).

Из замороженных гастробиоптатов у пациентов с подтвержденным гистологическим диагнозом хронический гастрит и хронический гастрит с эрозиями и язвами с использованием фенольно-хлороформной экстракции была выделена геномная ДНК *H. pylori*. Для выполнения генотипирования фрагментов ДНК восточноазиатского варианта *cagA* (East Asian *cagA*) и западного варианта гена *cagA* (Western *cagA*) *H. pylori* были использованы последовательности олигонуклеотидных праймеров, которые фланкируют необходимые маркерные участки данного гена (таблица). Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи гель-видеодокументационного устройства («Bio-Rad») с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников, родителей (законных представителей) несовершеннолетних пациентов. Данная научно-исследовательская работа

**Последовательности олигонуклеотидных праймеров для двух вариантов гена *cagA* *H. pylori*: восточноазиатский (East Asian *cagA*) и западный вариант *cagA* (Western *cagA*)**

Ген	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Размер (п.н.)
East Asian <i>cagA</i>	F: 5'- AAAGGAGTGGGCGGTTTCA-3' R: 5'- CCTGCTTGATTTGCCTCATCA-3'	91
Western <i>cagA</i>	F: 5'- AGGCATGATAAAGTTGATGAT-3' R: 5'- AAAGGTCCGCCGAGATCA-3'	88



была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Выписка из протокола №41 от 12 ноября 2015 г., решение №5.

**Результаты и обсуждение.** В ходе проведенного эндоскопического и гистологического исследования у 30 пациентов было подтверждено наличие инфекции *H. pylori*. Далее был проведен молекулярно-генетический анализ распространенности восточноазиатских (East Asian *cagA*) и западных вариантов (Western *cagA*) гена *cagA* *H. pylori*, циркулирующих в Якутии. В исследованной выборке из 30 образцов ДНК *H. pylori* восточноазиатский вариант *cagA* (East Asian *cagA*) не был обнаружен среди 30 образцов ДНК *H. pylori*. Западный вариант *cagA* (Western *cagA*) был идентифицирован в 12 из 30 образцов (40%) (рис. 1). 18 образцов (60%) не относились ни к западному (Western *cagA*), ни к восточноазиатскому варианту гена *cagA* (East Asian *cagA*).

Известно, что на основе аминокислотной последовательности повторяющихся фрагментов мотива EPIYA в гене *cagA* можно оценить географическое происхождение изучаемого штамма *H. pylori*. Повторяющиеся мотивы

EPIYA-D в гене *cagA* в наших образцах не были выявлены, что указывает на отсутствие восточноазиатского варианта *cagA* (East Asian *cagA*) в исследованной выборке. В нашем исследовании было установлено, что в Якутии примерно в 40% встречаются штаммы

*H. pylori* с западными вариантами *cagA* (Western *cagA*), имеющие повторяющиеся мотивы EPIYA-C.

Из ранее опубликованных работ известно, что практически во всех странах, кроме стран Юго-Восточной Азии, преобладающим является западный

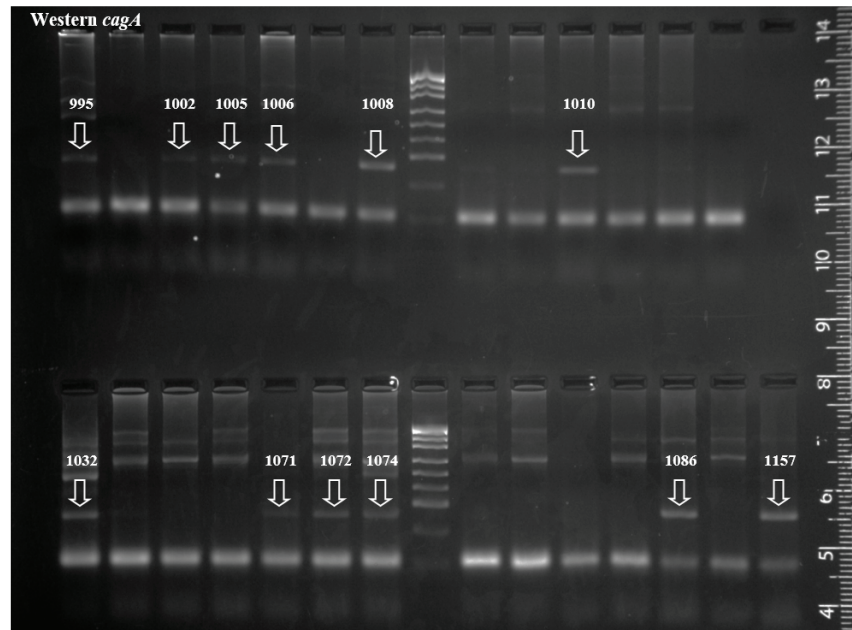
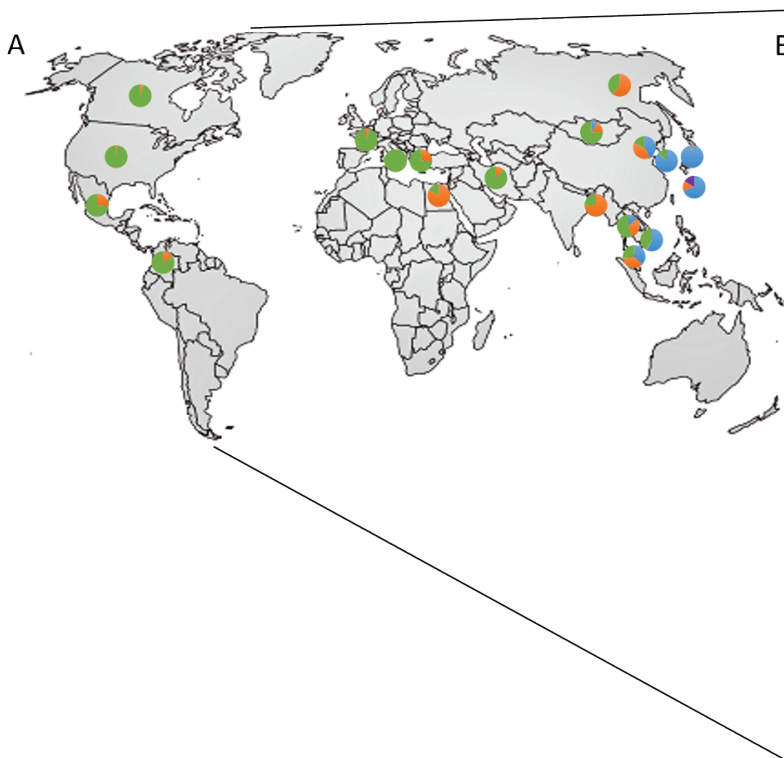


Рис. 1. Смёртность от ВИЧ-инфекции совокупного населения Иркутской области и Российской Федерации за 2010-2019 гг. (на 100 тыс. населения)



Страна	Количество образцов	Western <i>cagA</i>	East Asian <i>cagA</i>	Неопределенный вариант <i>cagA</i>	Ссылка
Япония (Окинава)	337	54 16,1%	237 70,2%	46 13,6%	[5]
Япония (Фукуи)	65	0 0%	64 98,4%	1 1,5%	[4]
Китай (Дальня)	141	27 19%	59 42%	55 39%	[27]
Корея	45	6 13,3%	39 86,6%	0 0%	[12]
Таиланд	50	28 56%	7 14%	15 30%	[26]
Вьетнам	171	73 42,6%	97 56,7%	1 0,6%	[26]
Малайзия	578	160 27,6%	215 37,2%	203 35,1%	[30]
Иран	159	140 88,1%	0 0%	19 11,8%	[10]
Египет	60	10 16,6%	0 0%	50 83,3%	[23]
Бангладеш	78	19 24,3%	0 0%	59 75,6%	[17]
Россия (Якутия)	30	12 40%	0 0%	18 60%	Данная работа
Монголия	368	293 79,6%	12 3,2%	63 17,1%	[34]
Греция	135	101 74,8%	0 0%	34 25,1%	[31]
Италия	20	20 100%	0 0%	0 0%	[26]
Франция	100	95 95%	0 0%	5 5%	
США	100	98 98%	0 0%	2 2%	
Канада	20	19 95%	0 0%	1 5%	
Колумбия	80	67 83,7%	0 0%	13 16,2%	
Мексика	287	212 73,8%	0 0%	75 26,1%	[32]

Рис. 2. Распространенность двух вариантов гена *cagA* среди штаммов *H. pylori* в мире: А – распространенность восточноазиатских (East Asian *cagA*) и западных вариантов *cagA* (Western *cagA*) в мире; Б – исходные данные. Примечание: синий цвет – восточноазиатский вариант гена *cagA* (East Asian *cagA*), зеленый цвет – западный вариант гена *cagA* (Western *cagA*), фиолетовый цвет – образцы из Окинавы J-Western *cagA*, оранжевый цвет – неопределенный вариант гена *cagA*

вариант гена *cagA* (Western *cagA*) с мотивами EPIYA-C (Канада – 95%, США – 98%, Мексика – 73,8%, Колумбия – 83,7%, Франция – 95%, Италия – 100%, Греция – 74,8%, Иран – 88,1%, Монголия – 79,6%) [7, 10, 26, 31, 32, 34]. Восточноазиатский вариант гена *cagA* (East Asian *cagA*) с мотивами EPIYA-D доминирует на территории Японских островов (98,4%), Корейском полуострове (86,6%), в Китае (42%), а также в некоторых странах, омываемых Южно-Китайским морем (Вьетнам – 56,7% и Малайзия – 37,2%) (рис. 2) [4, 12, 26, 27, 30]. В других регионах Азии восточноазиатский вариант гена *cagA* (East Asian *cagA*) с мотивами EPIYA-D встречается с меньшими частотами (Таиланд – 14% и Монголия 3,2%), уступая место западному варианту гена *cagA* (Western *cagA*) с мотивами EPIYA-C (Таиланд – 56% и Монголия – 79,6%) [18, 34]. Достаточно высокий процент выявляемости западного варианта гена *cagA* (Western *cagA*) (40%) согласуется с полученными нами ранее сведениями о европейском происхождении большинства линий *H. pylori* (гаплотип hrEurope – 89,3%), циркулирующих в Якутии, по данным трех генов домашнего хозяйства *atpA*, *mutY*, *ppa* [2].

Наличие неидентифицированных вариантов гена *cagA* (60%) в Якутии, вероятнее всего, объясняется тем, что ген *cagA* может иметь варианты последовательностей, отличающиеся от последовательностей East Asian *cagA* и Western *cagA*. Неидентифицированные варианты гена *cagA* также были обнаружены в Мексике (26,1%), Колумбии (16,2%), Греции (25,1%), Египте (83,3%), Иране (11,8%), Бангладеш (75,6%), Таиланде (30%), Малайзии (35,1%), Китае (39%), Монголии (17,1%) и в Японии (13,6%), что, по-видимому, свидетельствует о существовании локальных вариантов, отличающихся от идентифицированных ранее восточноазиатских (East Asian *cagA*) и западных вариантов гена *cagA* (Western *cagA*).

**Выводы.** Анализ распространенности восточноазиатских (East Asian *cagA*) и западных вариантов гена *cagA* (Western *cagA*) среди штаммов *Helicobacter pylori* в Якутии выявил, что преобладающим вариантом гена *cagA* является западный вариант (Western *cagA*), а восточноазиатский вариант (East Asian *cagA*) не был обнаружен ни в одном образце. В 60% случаев образцы не относились ни к западному (Western *cagA*), ни к восточноазиатскому (East Asian *cagA*) варианту гена

*cagA*, что может указывать о наличии собственной последовательности гена *cagA* среди штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Якутии.

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

*Авторы выражают искреннюю признательность всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, а также врачу эндоскопического отделения Республиканской больницы №1 Алексеевой М.П., к.м.н., доценту Медицинского института СВФУ Лехановой С.Н.*

## Литература

1. Момыналиев К.Т. Геномно-протеомная характеристика варибельности *Helicobacter pylori*: Автореферат диссертации на соискание учёной степени д.б.н. / К.Т. Момыналиев // (03.00.04). – М., 2009. – 45 с.
2. Момыналиев К.Т. Genomic-proteomic characteristics of the variability of *Helicobacter pylori*: Author's abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Biology / К.Т. Момыналиев // (03.00.04). – М., 2009. P. 45.
3. Филогенетический анализ штаммов *Helicobacter pylori* циркулирующих в Якутии по данным трех генов домашнего хозяйства *atpA*, *mutY*, *ppa* / Т.В. Борисова, Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. 2018. №5 (67). С. 15-24.
4. Phylogenetic analysis of *Helicobacter pylori* strains circulating in Yakutia according to three housekeeping genes *atpA*, *mutY*, *ppa* / T.V. Borisova, N.N. Gotovtsev, N.A. Barashkov [et al.] // Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. 2018. No. 5 (67). P. 15-24.
5. A comprehensive sequence and disease correlation analyses for the C-terminal region of CagA protein of *Helicobacter pylori* / Y. Xia, Y. Yamaoka, Q. Zhu [et al.] // PLoS One. 2009;4:e7736.
6. Association between diversity in the Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase binding site of *Helicobacter pylori* CagA protein and gastric atrophy and cancer / T. Azuma, S. Yamazaki, A. Yamakawa [et al.] // J Infect Dis 2004; 189: 820–7. doi.org/10.1086/381782.
7. Association between *Helicobacter pylori* virulence factors and gastroduodenal diseases in Okinawa, Japan / O. Matsunari, S. Shiota, R. Suzuki [et al.] // J Clin Microbiol. 2012;50(3). P. 876-883. doi:10.1128/JCM.05562-11.
8. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor *cagA* is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites / H. Higashi, R. Tsutsumi, A. Fujita [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:14428–14433. doi: 10.1073/pnas.222375399.
9. CagA C-terminal variations in *Helicobacter pylori* strains from Colombian patients with gastric precancerous lesions / L.A. Scincinchi, P. Correa, R.M. Peek [et al.] // Clin Microbiol Infect. 2010. 16(4). P. 369-378. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02811.x.

8. c-Src/Lyn kinases activate *Helicobacter pylori* *cagA* through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs / M. Stein, F. Bagnoli, R. Halenbeck [et al.] // Mol Microbiol. 2002;43:971–980. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.02781.x.

9. Determinants and consequences of different levels of *cagA* phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori* / R. Argent, M. Kidd, R. Owen [et al.] // Gastroenterology. 2004;127:514–523.

10. Determination of CagA EPIYA motif in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with digestive disorder / M. Khaledi, N. Bagheri, M. Validi [et al.] // Heliyon. 2020;6(9):e04971. Published 2020 Sep 23. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04971.

11. Distinct *cagA* EPIYA motifs are associated with ethnic diversity in Malaysia and Singapore / Schmidt H.M., Goh K.L., Fock K.M. [et al.] // Helicobacter 2009; 14: 256–63.

12. Distinct Genetic Variation of *Helicobacter pylori* *cagA*, *vacA*, *oipA*, and *sabA* Genes in Thai and Korean Dyspeptic Patients / W. Boonyanugomol, W. Kongkasem, P. Palittapongpim [et al.] // Microbiology and Biotechnology Letters. 2018. 46 (3). P. 261–268. doi.org/10.4014/mbl.1802.02002.

13. Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: lessons from Ladakh / T. Wirth, X. Wang, B. Linz // Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:4746–4751.

14. Diverse characterization of the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* strains in gastric cancer and peptic ulcer patients from Southern Vietnam / Truong B.X., Mai V.T.C., Tanaka H. [et al.] // J Clin Microbiol 2009; 47: 4021–8.

15. Diversity of the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* strains from patients with gastroduodenal diseases in the Philippines / M.C. Cortes, A. Yamakawa, C.R. Casingal [et al.] // FEMS Immunol Med Microbiol 2010; 60: 90–7.

16. Effective Methods of Nucleic Acids extraction for Analysis in Molecular Biology (review) / O.S. Antonova, N.A. Korneva, Yu. V. Belov [et al.] // Scientific Instrument Making. – T. – 20. – № 1. – 2010. – P. 3-9.

17. EPIYA Motif Polymorphism of *cagA* Gene in *Helicobacter Pylori* Isolated From Patients Suffering with Gastroduodenal Diseases / C.K. Roy, S. Ahmed, A.B.N. Sattar [et al.] // International Journal of Medical Research Professionals. 2016. P. 1172.

18. Gastric mucosa in Mongolian and Japanese patients with gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. / T. Matsuhisa, Y. Yamaoka, T. Uchida // World J Gastroenterol. 2015 Jul 21; 21(27):8408-17.

19. Hatakeyama M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* *cagA* oncoprotein / M. Hatakeyama // Cancer Sci. 2011;102:36–43. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01743.x.

20. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer / Z. Chuan, Y. Nobutaka, Y.-L.Wu et al. // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 791-796.

21. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography / A. Covacci, J.L. Telford, G.D. Giudice // Science. 1999; 284. P. 1328–1333.

22. *H. pylori* *iceA*, clinical outcomes, and correlation with *cagA*: a meta-analysis / S. Shiota, M. Watada, M. Osamu [et al.] // PLoS ONE. – 2012;7(1):e30354.

23. *Helicobacter pylori* Western *cagA* genotype in Egyptian patients with upper gastrointestinal disease / D Manal., S. Mohamed, G. Doaa [et

al.] // Egyptian Journal of Medical Human Genetics, Volume 19, Issue 4, 2018. P. 297-300, ISSN 1110-8630.

24. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach / M.J. Blaser, G.I., Perez-Perez H. Kleanthous [et al.] // Cancer Res. 1995. 55(10):2111-5

25. Molecular epidemiology and outcome of *Helicobacter pylori* infection in Thailand: a cultural cross roads / R.K. Vilaichone, V. Mahachai, S. Tumwasorn [et al.] // Helicobacter. 2004. 5: P. 453-9.

26. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori*: Separation of *H. pylori* from East Asian and non-Asian countries / Y. Yamaoka, M. Osa-to, A. Sepulveda [et al.] // Epidemiology and Infection. 2000. 124(1). P. 91-96. doi:10.1017/S0950268899003209

27. Prevalence and correlation with clinical diseases of *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* genotype among gastric patients from North-

east China / F. Aziz, X. Chen, X. Yang // BioMed research international. 2014. 142980. doi.org/10.1155/2014/142980

28. Recombination and clonal groupings with in *Helicobacter pylori* from different geographical regions / M. Achtman, T. Azuma, D.E. Berg [et al.] // Mol Microbiol. 1999. 32. P. 459-470.

29. Relationship between the diversity of the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Okinawa, Japan / S. Satomi, A. Yamakawa, S. Matsunaga [et al.] // J Gastroenterol 2006; 41: 668-73.

30. Role of *Helicobacter pylori cagA* EPI-YA motif and *vacA* genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis / S. Sahara, M. Sugimoto, R.K. Vilaichone [et al.] // BMC Infect Dis. 2012;12:223. Published 2012 Sep 21. doi:10.1186/1471-2334-12-223.

31. Strategy to characterize the number and type of repeating EPIYA phosphorylation motifs in the carboxyl terminus of CagA protein in *Helico-*

*bacter pylori* clinical isolates / E.G. Panayotopoulou, D.N. Sgouras, K. Papadakos [et al.] // J Clin Microbiol. 2007. 45(2): P. 488-495. doi:10.1128/JCM.01616-06.

32. The EPIYA-ABCC motif pattern in CagA of *Helicobacter pylori* is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population / F.O. Beltrán-Anaya, T.M. Poblete, A. Román-Román [et al.] // BMC Gastroenterol 14, 223 (2014). doi.org/10.1186/s12876-014-0223-9.

33. The *Helicobacter pylori vacA s1, m1* genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany / S. Miehke, C. Kirsch, K. Agha-Amiri [et al.] // Int. J. Cancer. 2000; 87: 322-327. doi:10.1002/1097-0215(20000801)87:3<322::AID-IJC3>3.0.CO;2-M.

34. Western-Type *Helicobacter pylori* CagA are the Most Frequent Type in Mongolian Patients / T. Tserentogtokh, B. Gantuya, P. Subsomwong [et al.] // Cancers (Basel). 2019;11(5):725. 2019 May 24. doi:10.3390/cancers11050725.

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

А.В. Эверстова, Е.Н. Комзина, Н.И. Дуглас, Т.В. Максимова, П.Н. Захарова

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЗА 2020 Г. НА БАЗЕ ГБУ РС (Я) «ПОЛИКЛИНИКА №1»

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.17

УДК 618.36-06:577.125.3]616

Проведено исследование по выявлению взаимосвязи между неблагоприятными перинатальными исходами и коронавирусной пневмонией. Материалом послужили индивидуальные карты беременных и родильниц в возрасте 18-49 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Установлена связь коронавирусной пневмонии с повышением частоты абдоминального родоразрешения и преждевременными родами.

**Ключевые слова:** беременность, коронавирусная инфекция, коронавирусная пневмония, преждевременные роды, абдоминальное родоразрешение.

The study was conducted to identify the relationship between adverse perinatal outcomes and coronavirus pneumonia. As the material individual cards of pregnant and postpartum women aged 18-49 years with confirmed coronavirus infection (COVID-19) were used.

A relationship has been established between coronavirus pneumonia and the frequency increase of abdominal delivery and premature birth.

**Keywords:** pregnancy, coronavirus infection, coronavirus pneumonia, premature birth, abdominal delivery.

**Введение.** Изучение влияния новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на беременность и ее исходы является

важной задачей и вызывает большой интерес. Известно, что клинические проявления новой коронавирусной инфекции (НКИ) не являются специфичными [10], повышен риск тяжелого течения острых респираторных вирусных инфекций, ограничен спектр препаратов, отсутствует разрешенная вакцина.

Многолетними исследованиями отмечено, что физиологические изменения, происходящие у беременной в виде иммунологической толерантности, направленной на сохранение аллоантигенного плода, приводят к восприимчивости к респираторным вирусным инфекциям [1].

Известно, что во время беременности в дыхательной и сердечно-

сосудистой системах также происходят физиологические изменения, например, работа дыхательной системы со второй половины гестационного срока усложнена по причине высокого стояния диафрагмы, возникающего в результате растущей матки, и необходимостью усиления функции легких в связи с нарастающей потребностью организма в кислороде [2]. Пневмония COVID-19 быстро прогрессирует от очаговой до диффузной двусторонней формы, что предрасполагает к быстрому развитию дыхательной недостаточности [4].

В литературе встречаются немногочисленные данные, подтверждающие влияние COVID-19 на неблагоприятные перинатальные исходы

**ЭВЕРСТОВА Алевтина Васильевна** – к.м.н., гл. врач ГБУ РС(Я) «Поликлиника №1», доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, everstovaav@mail.ru; **КОМЗИНА Екатерина Николаевна** – ординатор Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Lobashek@ua.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, nduglas@uandex.ru; **МАКСИМОВА Татьяна Владимировна** – зав. женской консультацией ГБУ РС(Я) «Поликлиника №1», turo11@mail.ru; **ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна** – ординатор Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Pucca\_95@mail.ru.



[8,11,13,17], соответственно, дальнейшее изучение данной темы является логичным.

**Цель** исследования: выявление взаимосвязи между неблагоприятными перинатальными исходами и коронавирусной пневмонией.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи исследования:

1) оценить структуру экстрагенитальной заболеваемости, осложнений в родах, путей родоразрешения, срока родов и весовых показателей новорожденного;

2) выявить связь между КТ-признаками коронавирусной пневмонии и преждевременными родами;

3) выявить связь между КТ-признаками коронавирусной пневмонии и частотой абдоминального родоразрешения путем кесарева сечения;

4) выявить связь между КТ-признаками коронавирусной пневмонии и низким весом при рождении;

5) выявить наличие связи между неблагоприятными перинатальными исходами при коронавирусной пневмонии и сроком, в котором она была зафиксирована.

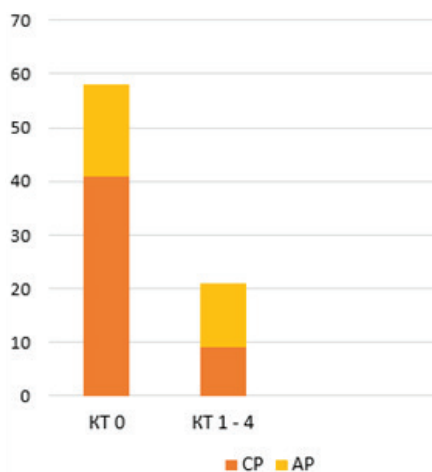
**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе женской консультации ГБУ РС (Я) «Поликлиника №1». Проведено ретроспективное исследование 82 индивидуальных карт беременных и родильниц в возрасте 18–49 лет с подтвержденной НКИ.

Идентификация вируса SARS-CoV-2 проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в назофарингеальном материале.

Критериями включения пациенток в исследовательские группы явились: беременные с подтвержденной НКИ, отсутствие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний (кроме пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2), аутоиммунных и генетических заболеваний и многоплодной беременности.

Для обработки данных применялись статистические методы. Оценка статистической значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска выполнена с применением критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст пациенток составил 27 лет. Все обследуемые были разделены на две группы в зависимости от наличия КТ-признаков поражения легких: группа КТ 0 (отсутствие признаков вирусной пневмонии),  $n=61$ , группа КТ



Структура оперативных родов в зависимости от наличия КТ-признаков коронавирусной пневмонии

1-4 (КТ 1 - пневмония менее 25 %, КТ 2 - пневмония 25-50%, КТ 3 - пневмония 50-75%, КТ 4 - пневмония более 75%)  $n=21$ .

В структуре экстрагенитальных заболеваний были выявлены следующие заболевания: анемия – 57,3% из всех исследуемых, гестационный сахарный диабет – 12,1, патология гепатобилиарной системы – 1,2, патология мочеполового тракта – 13,4, желудочно-кишечного тракта – 3,6, сердечно-сосудистой системы – 7,3, органов дыхания – 8,5 % соответственно.

Амбулаторное лечение получали 53,6 % беременных, стационарное – 46,3%. Из 82 беременных с новой

коронавирусной инфекцией у 3 произошел самопроизвольный выкидыш в 1-м триместре. В связи с тяжелым течением НКИ в одном случае состоялось подключение к аппарату ИВЛ.

Как представлено на рисунке, общее количество абдоминального родоразрешения (AP) составило 29 из 79 родивших. В группе КТ 0 было 17 случаев AP, 41 случай самопроизвольных родов (CP), КТ 1-4 – 12 и 9 соответственно.

Анализ осложнений в родах в зависимости от наличия КТ-признаков коронавирусной пневмонии показал, что неблагоприятные перинатальные исходы встречались чаще в группе КТ 1-4 (табл. 1), однако при малом количестве данных нет возможности сделать столь однозначные выводы.

Как видно из табл. 2, авторами произведена оценка статистической значимости влияния коронавирусной пневмонии на срок родов и вес ребенка, используя вычисление критерия «хи-квадрат Пирсона», при помощи четырехпольных таблиц сопряженности.

Общее количество преждевременных родов (ПР) составило 11 случаев: очень ранних ПР – 0, ранних ПР – 2, ПР – 9, в группе КТ 0 - 4, КТ 1-4 – 7 соответственно.

При сравнении двух групп (КТ 0 и КТ 1-4) в зависимости от наличия КТ-признаков поражения легких и типа родов (самопроизвольные и оперативные) мы установили статистически значимую взаимосвязь

Таблица 1

Структура осложнений в родах в зависимости от наличия КТ-признаков коронавирусной пневмонии

Показатель	Преждевременное излитие околоплодных вод	Преэклампсия тяжелой степени	Антенатальная гибель плода	Кровотечение	Угроза асфиксии плода
КТ 0	3	2	0	0	0
КТ 1-4	4	1	1	2	1

Таблица 2

Оценка значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска (КТ-картина коронавирусной пневмонии)

Показатель	Роды в срок	Преждевременные роды	Вес при рождении (>2500 г)	Вес при рождении (<2500 г)
Группа КТ 0	54	4	56	2
Группа КТ 1-4	14	7	5	16
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00621 $p < 0,05$		0,000 $p < 0,05$	
Критерий $\chi^2$	8,99		46,37	
Отношение шансов	6,7 ± 0,7 (95% ДИ 1,7 – 26,3)		0,01 ± 0,88 (95% ДИ 0,002 – 0,06)	

между данными группами (табл. 3).

При оценке статистически значимой связи между представленными (табл. 4) перинатальными исходами и триместром, в котором была зафиксирована коронавирусная пневмония, с использованием показателя хи-квадрат Пирсона, значимая связь не выявлена ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на уже накопленный опыт, многие аспекты, касающиеся ведения беременности и тактики родоразрешения беременных с COVID-19, вызывают дискуссии, и каждая страна имеет

Таблица 3

### Оценка значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска (КТ-картина коронавирусной пневмонии)

Показатель	Самопроизвольные роды	Роды путем операции кесарева сечения
Группа КТ 0	41	17
Группа КТ 1-4	9	12
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,03428 $p < 0,05$	
Критерий $\chi^2$	5,14	
Отношение шансов	$3,2 \pm 0,5$ (95% ДИ 1,1 – 9,0)	

Таблица 4

### Оценка значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска (триместр, в котором была зафиксирована коронавирусная пневмония)

Показатель	Самопроизвольные роды	Абдоминальные роды	Преждевременные роды	Роды в срок	Вес при рождении (>2500 г)	Вес при рождении (<2500 г)
1-й триместр	4	1	1	5	5	2
2-й триместр	16	13	4	25	25	3
3-й триместр	30	15	6	38	38	6
$\chi^2$	1,644		0,041		1,497	
p	0,440		0,980		0,474	

свои особенности в принятых алгоритмах ведения беременности, родов и послеродового периода [7].

По мнению разных авторов, течение беременности у пациенток с COVID-19 различается. Например, в заключении исследований в Италии, Китае и США показано, что течение COVID-19 у беременных не отличается от такового в общей популяции [12]. Систематический обзор в 2020 г., автором которого является Liu D, включавший 108 беременных, выявил повышение риска тяжелого течения заболевания у данного контингента с COVID-19 [15].

Известно, что характерными осложнениями беременности для пациенток с COVID-19 являются: преждевременные роды (21,3–39%), дистресс плода (10,7%), задержка развития плода (10%) и выкидыш (2%) [3]. Метаанализ Mascio D.D., включавший 79 беременных, также показал, что новая коронавирусная инфекция была связана с относительно более высоким уровнем преждевременных родов, кесарева сечения и перинатальной смерти [13].

Полученные в ходе нашего исследования результаты продемонстрировали значимую частоту встречаемости преждевременных родов и, как следствие, низкого веса при рождении, что согласуется с работами Gao Y.J., Abourida Y., 2020 [5, 9] у беременных с COVID-19 пневмонией. Наиболее

вероятной причиной данных результатов явилась тяжелая дыхательная недостаточность матери с гипоксемией, которая может нарушать маточно-плацентарный кровоток и вызывать преждевременные роды [16]. В ряде случаев врачи акушеры-гинекологи вынуждены проводить индукцию родов по показаниям со стороны матери.

Наличие COVID-19 пневмонии показало значимую связь с повышением частоты абдоминального родоразрешения, что также согласуется с авторами Liu D., Li L., Wu X [12], в исследовании которых у 15 беременных с COVID-19 и пневмонией имеется увеличение частоты оперативных родов из-за развития дистресс-синдрома у плода. По мнению авторов Chen D., Yang H., Cao Y 2020 [6], это, возможно, связано с необходимостью избежать продолжительных родов, которые могут усугубить течение COVID-19 у беременных.

Наряду с вышесказанным, следует отметить, что выявить значимую связь между подтвержденной коронавирусной пневмонией в группах, разбитых по триместрам, и повышением частоты операций кесарева сечения нам не удалось, также связь отсутствовала по преждевременным родам и низкому весу при рождении. Небольшая выборка нам не позволила выявить значимой связи.

Из 6 беременных, перенесших инфекцию COVID-19, в 1-м триместре у 3 беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, но, учитывая небольшой размер выборки, данные нельзя считать репрезентативными.

**Заключение.** Результаты проведенного нами исследования показывают значимую роль влияния новой COVID-19 инфекции на перинатальные исходы беременности, которые подтверждают повышение частоты родоразрешения путем кесарева сечения, преждевременных родов и, соответственно, низкого веса при рождении. На сегодняшний день можно сделать вывод, что существуют риски неблагоприятных исходов у беременных, что, несомненно, требует более динамичного их наблюдения. Важно учитывать, что ведение пациентки должно быть индивидуализировано, а вопросы о тактике ведения родов рассмотрены и приняты коллегиально, с учетом сопутствующих заболеваний, клинической картины, состояния плода.

### Литература

1. Артымук Н.В. Клинические нормы. Акушерство и гинекология / Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая // Справочник для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 352.

Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Clinical norms. Obstetrics and gynecology // Reference

book for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2018. - 352 p.

2. Гарднер М.О. Астма во время беременности / М.О. Гарднер, Н.М. Дойл // Акушер-Гинеколог Клини Норт Ам. - 2004. - С. 385-413.

Gardner M.O., Doyle N.M. Asthma during pregnancy // *Obstetrician-Gynecologist Wedge North Am.* 2004; 31: 385. - 413 p.

3. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 2 (утвержденная Минздравом РФ от 28.05.20). С. 56

Methodical recommendations 'Organization of medical care for pregnant women, women in labor, postpartum women and newborns with a new coronavirus infection COVID-19.' Version 2 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 05/28/2020). 56 p.

4. Рентгенологические данные 81 пациента с пневмонией COVID-19 в Ухане, Китай: описательное исследование / Ши Х. Хан Х. Цзян Н. [et al.] // *Ланцет Дис.* 2020; 20: 425-434.

Shi H. Han X. Jiang N. [et al.] X-ray data from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet Dis.* 2020; 20: 425-434.

5. Abourida Y., Rebahi H., Oussayeh I. [et al.] Management of severe COVID-19 in pregnancy // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2020; 2020: 8852816. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/8852816>.

6. Chen D., Yang H., Cao Y., Cheng W., Duan T., Fan C. [et al.] Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 149(2): 130-6. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13146>.

7. Chen H., Guo J., Wang C. [et al.] Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet.* 2020; 395(10226): 809-15. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).

8. Chen L., Li Q., Zheng D, [et al.] Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China // *N Engl J Med.* 2020; 382(25):e100.

9. Gao Y.J., Ye L., Zhang J.S. [et al.] Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 564. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05274-2>.

10. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A. [et al.] Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients / A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol.* 2021 Jan 2:e2208. doi: 10.1002/rmv.2208. Epub ahead of print. PMID: 33387448.

11. Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG [et al.] COVID-19 infection during pregnancy / A systematic review to summa-

rize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes // *medRxiv.* 2020. 10.1101/2020.03.31.20049304

12. Liu D., Li L., Wu X. [et al.] Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis // *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2020; 215(1): 127-32. <https://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.

13. Liu H, Wang LL, Zhao SJ [et al.] Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint // *J Reprod Immunol.* 2020; 139:103122.

14. Mascio D.D., Khalil A., Saccone G., [et al.] Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy / A systematic review and meta-analysis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 2(2): 100107. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.

15. Tan E.K., Tan E.L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy / *Best Pract. Res // Clin. Obstet. Gynecol.* 2013; 27(6): 791-802. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001>

16. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F. [et al.] Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(1): 292-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.

17. Yan J, Guo J, Fan C, [et al.] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases // *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(1):111.e1-111.e14.

И.В. Кононова, М.П. Кириллина, С.И. Софронова, С.Н. Мамаева

## МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ И СМЕРТНОСТИ ОТ НЕГО В СИБИРСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ (2008-2019 ГГ.)

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.18

УДК 616-006.06:614.1

Исследование посвящено различиям в заболеваемости раком шейки матки (РШМ) и смертности от него в период с 2008 по 2019 г. среди республик, краев и областей, расположенных в Сибири, и России в целом. Учитывая его результаты, государственные образования, для которых характерна мультиэтничность населения - Кемеровская область, Республика Бурятия и Забайкальский край, остро, а Республика Тыва критически нуждаются в проведении профилактических мероприятий в отношении заболеваемости РШМ и смертности от него, в том числе в вакцинопрофилактике.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вакцинация, здоровье, этнос.

The study is devoted to the differences in the incidence and mortality of cervical cancer (cervical cancer) and mortality from it in the period from 2008 to 2019 among the republics, territories and regions located in Siberia, and Russia as a whole. Considering its results, state formations, which are characterized by a multiethnic population - the Kemerovo Region, the Republic of Buryatia and the Trans-Baikal Territory, are acutely, and the Republic of Tuva is in critical need of preventive measures in relation to the incidence of cervical cancer and mortality, including vaccine prophylaxis.

**Keywords:** human papillomavirus, vaccination, health, ethnos.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., [irinakon.07@mail.ru](mailto:irinakon.07@mail.ru), SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., [kirillinamp@mail.ru](mailto:kirillinamp@mail.ru); **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, [sara2208@mail.ru](mailto:sara2208@mail.ru), ORCID: 0000-0003-0010-9850.

**МАМАЕВА Саргылана Николаевна** – к.ф.-м.н., доцент ФТИ СВФУ им. М.К. Аммосова, [sargylana\\_mamaeva@mail.ru](mailto:sargylana_mamaeva@mail.ru).

**Введение.** Рак шейки матки (РШМ) является четвертым по распространенности видом рака среди женщин во всем мире, в настоящее время от него умирают более 300 тыс. женщин ежегодно. Наиболее высокую нагрузку РШМ дает в странах с низким и средним уровнем дохода, в которых доступ к услугам общественного здравоохранения ограничен [14].

В Российской Федерации, которая

относится к странам со средним уровнем дохода [11], в 2020 г. показатели заболеваемости РШМ и смертности от него заняли 4-е место в структуре злокачественных заболеваний (ЗНО) у женщин [13].

Для примера, в странах с высоким уровнем дохода, таких как США и Канада, в 2020 г. показатель заболеваемости РШМ занял 13-е место, показатель смертности от него – 10-е



и 12-е места соответственно [13].

Для предотвращения РШМ, наряду с прохождением плановых скринингов, важна вакцинация против ВПЧ, которая нацелена на типы ВПЧ, чаще всего вызывающих РШМ [14].

В США планы медицинского страхования покрывают стоимость вакцинации против ВПЧ [4]. В Канаде все юрисдикции предлагают иммунизацию против ВПЧ в рамках финансируемых государством программ [8].

В российский национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н., вакцинация против ВПЧ пока не вошла и поэтому не является бесплатной для населения всех государственных образований России.

Между тем, вакцинация против ВПЧ была выделена особым пунктом в стратегии ВОЗ на период 2020-2030 гг. [14]. Поэтому есть надежда, что вакцины против ВПЧ будут включены в российский национальный календарь прививок и станут доступны для россиян в обозримом будущем. Когда эти вакцины будут бесплатными, их запасы на старте вакцинации будут ограничены. В период между включением вакцин в российский национальный календарь прививок и их широким распространением необходимо разработать план, определяющий, какие группы людей, в том числе относительно территорий их проживания, должны получить вакцины в первую очередь. Соответственно, исследования, посвященные различиям в заболеваемости РШМ и смертности от него в зависимости от территорий проживания, этноса/расы, пола и т.д., обладают несомненной актуальностью [7,12].

Предыдущее наше исследование было посвящено анализу заболеваемости РШМ и смертности от него в национально-государственных образованиях, расположенных в Сибири, в которых проживают коренное население и национальные меньшинства - республика Алтай (РА), Бурятия (РБ), Тыва (РТ), Хакасия (РХ) и Саха (Якутия) (РСЯ) в период с 2007 по 2019 г. Учитывая его результаты, нами было сделано заключение, что в РТ и РБ требуется проведение неотложной вакцинации РШМ.

Для подтверждения результатов нашего исследования и сравнения их с зарубежными исследованиями, в которых также отмечена неблагоприятная ситуация по отношению к РШМ на

мультиэтнических территориях [6,9,10], мы расширили количество государственных образований в группе сравнения и включили в нее, кроме вышеуказанных республик, также края и области, расположенные в Сибирской части России. Кроме того, ретроспективный год начала этого исследования 2008 ввиду того, что Забайкальский край образовался в 2008 г. путем объединения Читинской области и Агинского Бурятского автономного округа [3], когда и появились его данные по заболеваемости РШМ и смертности от него. Ретроспективный завершающий год исследования остался 2019, его данные по ЗНО были крайними для доступа. В это исследование мы также ввели расчеты и анализ по другим показателям - изменениям ежегодной базисной заболеваемости РШМ и смертности от него.

**Целью** настоящего исследования явилось сравнение заболеваемости РШМ и смертности от него в период с 2008 по 2019 г. среди государственных образований (ГО), расположенных в Сибири, - республик, краев и областей, а также России в целом.

Были поставлены следующие задачи: сравнить заболеваемость РШМ и смертность от него среди этих ГО, сравнить их также с общероссийскими аналогичными показателями; определить ГО с максимальной и минимальной заболеваемостью РШМ и смертностью от него; установить различия среди ГО в ежегодных базисных изменениях в заболеваемости РШМ и смертности от него; установить ГО с наибольшим базисным ростом заболеваемости РШМ и смертности от него; выявить ГО с сопряженностью между изменениями базисной заболеваемости РШМ и смертности от него.

**Материалы и методы.** Для установления различий заболеваемости РШМ и смертности от него использовались данные государственной медицинской статистики по ЗНО с 2008 по 2019 г., ежегодно публикуемые в книгах МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2008 по 2020 г. на портале для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [1].

Заболеваемость РШМ и смертность от него оценивались по стандартизованным по возрасту показателям заболеваемости (СПЗ) РШМ и смертности (СПСм) от него на 100 тыс. населения. Для стандартизации по возрасту в вышеупомянутых источниках данных был использован мировой стандарт возрастного распределения населения.

Временной промежуток использованных в этом исследовании показателей - с 2008 по 2019 г., государственные образования - Алтайский край (АК), Красноярский край (КК), Иркутская область (ИО), Кемеровская область (КО), Новосибирская область (НО), Омская область (ОО), Томская область (ТО), Забайкальский край (ЗК), РБ, РА, РТ, РХи РСЯ, всего 13 ГО и Россия в целом (РФ).

Так как годовые значения СПЗ РШМ и СПСм от него не имели нормального распределения, для выявления различий во множественных выборках был использован двухфакторный ранговый анализ Фридмана. Для выявления парных различий был использован критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Значения изменений ежегодной базисной заболеваемости РШМ (ЕБЗ) и смертности от него (ЕБСм<sub>i</sub>) вычислялись как отношение разницы между текущим годовым значением СПЗ<sub>i</sub> и СПСм<sub>i</sub> (i ∈ [2009;2019]) и значением этих же показателей в 2008 г. (СПЗ<sub>0</sub>, СПСм<sub>0</sub>) к значению этих же показателей 2008 г. (СПЗ<sub>0</sub>, СПСм<sub>0</sub>), которые были приняты за постоянную базу сравнения.

$$ЕБЗ_i = (СПЗ_i - СПЗ_0) / СПЗ_0;$$

$$ЕБСм_i = (СПСм_i - СПСм_0) / СПСм_0.$$

Для выявления сопряженности (связи) между годовыми значениями СПЗ РШМ и СПСм от него вычислялся коэффициент корреляции Spearman (r) по формуле для малых объемов выборок. Для оценки силы связи применяли шкалу Чан [5].

Различия и r считались значимыми при p ≤ 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование заболеваемости РШМ.

Годовые значения СПЗ РШМ с 2008 по 2019 г. в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом представлены в табл. 1. Проведенный двухфакторный ранговый анализ Фридмана выявил их неравнозначность (p=0,000).

Средние ранги годовых значений СПЗ РШМ с 2008 по 2019 г. в выбранных ГО и в России в целом изображены графически на рис. 1. Исходя из них, наименьшая заболеваемость РШМ в этот период времени была в НО. Парные различия средних рангов этого ГО с общероссийским и остальными ГО достигли выбранного нами уровня значимости (p<0,05). С общероссийской была сопоставима заболеваемость в КО и ОО (p=0,979). В остальных десяти ГО заболеваемость значимо превысила общероссийскую (p<0,05), при этом наибольшая заболеваемость РШМ в этот период времени была в ЗК

и РТ, которая превысила общероссийскую более чем в 4 раза. Между средними рангами значений СПЗ в ЗК и РТ различий не выявлено ( $p=0,638$ ), и они оба значимо превысили аналогичные показатели всех остальных одиннадцати ГО ( $p<0,05$ ).

Предыдущее наше исследование по различию в заболеваемости РШМ в период 2007-2019 г. среди республик, расположенных в Сибири, также показало, что в РТ наблюдалась наибольшая заболеваемость РШМ среди них [2].

Общероссийская базисная заболеваемость РШМ в период 2009-2019 гг. стабильно нарастала из года в год и имеет характер устойчивого тренда к дальнейшему росту. Значения общероссийских ежегодных ЕБЗі, а также ежегодных ЕБЗі в ГО, расположенных в Сибири, графически представлены на рис. 2.

Прирост ежегодной базисной заболеваемости, близкий по вышеописанным характеристикам к общероссийскому, и подтвержденный сильной корреляцией с ним по шкале Чан [6], наблюдался в КК ( $r=0,945$ ,  $p=0,000$ ), ИО ( $r=0,855$ ,  $p=0,001$ ), КО ( $r=0,873$ ,  $p=0,000$ ), РБ ( $r=0,845$ ,  $p=0,001$ ) и РТ ( $r=0,882$ ,  $p=0,000$ ). Прирост ежегодной базисной заболеваемости, близкий к общероссийскому, подтвержденный умеренно сильной корреляцией, отмечался в РСЯ ( $r=0,755$ ,  $p=0,007$ ). В ОО, НО, ТО, ЗК и РХ изменения в базисной заболеваемости РШМ с 2009-2019 гг. варьировались, не коррелировали с общероссийскими, но при этом всегда демонстрировали рост или отсутствие изменений в редкие годы (1-2 года из выбранных 12 лет наблюдения). Отсутствие изменений в ежегодной базисной заболеваемости в этих ГО проявляется на рис. 2 как снижение базисной заболеваемости в определенные годы. Но когда мы посчитали разницу между значениями СПЗ в этих ГО в 2008 г. и в годы, в которых по нашим расчетам базисная заболеваемость имела отрицательные значения, значимость не достигла выбранного нами уровня ( $p>0,05$ ).

В АК так же, как и в РА, изменения в базисной заболеваемости были разнонаправлены, удовлетворительно и слабо отрицательно коррелировали с общероссийскими, значения  $r$  не достигли требуемого уровня ( $r=-0,205$ ,  $p=0,545$ ;  $r=-0,336$ ,  $p=0,312$  соответственно). В АК рост ЕБЗі отмечен в 2012 и 2013 гг., в остальные годы базисная заболеваемость снижалась или не изменялась. В РА рост ЕБЗі наблю-

дался в 2009, 2013 и 2015 гг., в остальные годы базисная заболеваемость также снижалась или не изменялась. По нашему мнению, в АК и РА сложилась тенденция к снижению базисной заболеваемости, но пока без формирования устойчивого тренда. К тому же, предыдущее наше исследование показало, что несмотря на то, что в РА при уменьшении значения СПЗ РШМ в 2019 по сравнению с 2007 г. в 1,55 раза, разница между ними все-таки не достигла требуемого уровня значимости ( $p=0,108$ ) [2].

Когда мы провели множественный ранговый анализ значений ЕБЗі в период 2009-2019 гг., мы выяснили, что их распределение тоже неоднородно ( $p=0,000$ ). Значения средних рангов общероссийских ежегодных ЕБЗі, а также ежегодных ЕБЗі в ГО, расположенных в Сибири, графически представлены на рис. 3.

Несмотря на то, что средние ранги ЕБЗі в КК, ИО, КО, НО, ТО, РБ, ЗК, РТ и РХ графически превышают общероссийский, они были распределены неодинаково ( $p=0,049$ ). Поэтому в процессе расчетов мы стали формировать группы сравнения среди этих ГО по принципу убывания значений их средних рангов, чтобы выявить группу или единичный ГО с максимальным ростом базисной заболеваемости. Нами была сформирована такая группа, в нее вошли КК, КО, ЗК и РХ, среди которых распределение значений средних рангов ЕБЗі было одинаково ( $p=0,664$ ) и медиана разностей средних рангов этих ГО и общероссийского достигла выбранного нами уровня значимости ( $p<0,02$ ).

#### *Исследование смертности от РШМ.*

Годовые значения СПСм РШМ с 2008 по 2019 г. в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом представлены в табл. 1. Анализ их распределения так же, как и анализ распределения СПЗ и ЕБЗі, выявил неоднородность ( $p=0,000$ ).

Средние ранги годовых значений СПСм РШМ с 2008 по 2019 г. в выбранных ГО и РФ изображены графически на рис. 1. Исходя из их значений, наименьшая смертность от РШМ была так же, как и заболеваемость, в НО ( $p<0,05$  в сравнении с общероссийскими значениями и значениями остальных ГО). Смертность, сопоставимая с общероссийской, наблюдалась только в АК ( $p=0,328$ ). В остальных одиннадцати ГО смертность значимо превысила общероссийскую ( $p<0,05$ ). Наибольшая смертность от РШМ в этот

период времени была в РБ и РТ и превысила общероссийскую более чем в 4 раза. Между значениями средних рангов годовых СПСм в РБ и РТ различий не выявлено ( $p=0,158$ ), они оба значимо превысили аналогичные показатели всех остальных одиннадцати ГО ( $p<0,05$ ).

Предыдущее наше исследование также показало, что в РТ и РБ наблюдалась наибольшая смертность от РШМ в период 2007-2019 гг. среди республик, расположенных в Сибири [2].

В отличие от заболеваемости РШМ, смертность в РФ в период 2009-2019 гг. при наличии ежегодного базисного роста не имела стабильного прироста значений. Значения ЕБСмі от РШМ в ГО, расположенных в Сибири, и России в целом представлены на рис. 4. Стабильно увеличивающийся рост базисной смертности можно увидеть в КО, а в ЗК и РТ рост сопровождается пиками. Такие темпы роста смертности от РШМ можно даже назвать критичными в сравнении с общероссийскими и с темпами роста в остальных десяти ГО, в которых изменения базисной смертности в период 2009-2019 гг. носили разнонаправленный характер - как в сторону снижения, так и увеличения. Наибольшее количество годовых периодов, в которых наблюдалось снижение базисной смертности, наблюдалось в РСЯ - всего их было 9 (2009-2012, 2014-2015, 2017-2019).

Когда мы провели множественный ранговый анализ значений ЕБСмі среди всех ГО и России в целом, было выявлено, что их распределение также неоднородно ( $p=0,000$ ). Значения средних рангов общероссийских ежегодных ЕБСмі, а также ежегодных ЕБСмі в ГО, расположенных в Сибири, графически представлены на рис. 3. Исходя из их значений, в КО, ЗК и РТ имеется наибольший рост ежегодной базисной смертности от РШМ, который примерно в 1,5 раза превышал общероссийский (парные различия с ним всех трех ГО  $p=0,002$ ). Значения средних рангов ЕБСмі в КО, ЗК и РТ не имели разницы ( $p>0,05$ ). В АК, КК, ИО, РБ изменения базисной смертности от РШМ не отличались от общероссийских ( $p>0,05$ ). Значимо ниже общероссийских уровни базисной смертности были в НО (значимость парных различий  $p=0,034$ ), ОО ( $p=0,034$ ), ТО ( $p=0,015$ ), РА ( $p=0,0340$ ), РХ ( $p=0,028$ ) и РС(Я) ( $p=0,003$ ), в которых, как мы писали выше, в большинстве годовых периодов было выявлено уменьшение базисной смертности. При проведении рангового анализа значений ЕБСмі

Таблица 1

Годовые значения СПЗ РШМ и СПСм от него в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом в 2008-2019 гг.

	2008				2009				2010				2011			
	СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
РФ	12,84	0,11	4,99	0,07	13,40	0,12	5,13	0,07	13,71	0,12	5,12	0,07	13,70	0,12	5,27	0,07
АК	16,27	0,99	5,40	0,54	15,04	0,94	4,99	0,52	15,81	0,97	5,67	0,56	16,25	1,01	4,81	0,54
КК	14,25	0,85	6,60	0,56	13,76	0,83	6,73	0,56	15,13	0,87	7,06	0,59	14,94	0,88	6,93	0,58
ИО	19,00	1,06	8,36	0,70	17,68	1,02	8,26	0,69	19,72	1,09	7,45	0,66	21,18	1,16	7,61	0,68
КО	10,78	0,73	3,96	0,43	12,77	0,81	4,18	0,45	12,06	0,78	4,36	0,45	12,90	0,83	6,18	0,56
НО	11,40	0,78	4,99	0,50	13,08	0,85	4,27	0,46	12,24	0,82	4,23	0,46	12,15	0,84	4,48	0,49
ОО	12,84	0,96	5,55	0,61	14,63	1,05	5,93	0,64	12,61	0,95	5,57	0,61	14,13	1,02	4,71	0,57
ТО	16,61	1,56	7,09	1,01	19,13	1,68	6,41	0,92	20,40	1,73	6,44	0,91	15,85	1,49	6,43	0,92
ЗК	24,92	1,93	5,43	0,87	30,74	2,12	9,08	1,13	28,06	2,04	7,90	1,04	30,38	2,11	8,39	1,11
РБ	22,90	1,98	11,69	1,42	18,66	1,75	11,60	1,38	15,57	1,62	8,71	1,17	21,09	1,86	11,13	1,33
РА	18,60	3,77	10,28	2,96	27,03	4,83	12,91	3,28	14,15	3,45	10,98	3,00	18,56	3,88	6,18	2,21
РТ	27,54	3,98	6,24	1,90	17,45	3,12	9,20	2,33	20,66	3,54	10,44	2,48	27,94	4,11	13,46	2,85
РХ	14,04	1,99	8,39	1,45	16,36	2,09	6,60	1,27	16,97	2,11	4,31	1,02	22,00	2,47	5,77	1,23
РС(Я)	17,21	1,74	6,77	1,09	17,44	1,72	5,29	0,96	13,36	1,52	3,82	0,79	16,68	1,70	4,91	0,93
	2012				2013				2014				2015			
	СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
РФ	13,90	0,12	5,23	0,07	14,17	0,12	5,35	0,07	14,47	0,12	5,18	0,07	15,01	0,12	5,39	0,07
АК	17,78	1,05	5,25	0,55	17,19	1,01	5,92	0,58	15,56	0,96	5,66	0,56	16,38	0,99	6,32	0,59
КК	16,10	0,91	6,09	0,54	17,29	0,94	6,12	0,56	19,73	1,00	6,70	0,56	20,62	1,03	7,26	0,60
ИО	22,39	1,18	8,82	0,72	22,21	1,17	8,51	0,72	22,63	1,19	7,93	0,68	22,45	1,19	9,31	0,76
КО	14,51	0,88	6,77	0,59	14,29	0,86	7,12	0,60	14,72	0,89	5,80	0,54	16,53	0,94	7,30	0,61
НО	14,23	0,89	5,28	0,54	15,13	0,90	5,14	0,51	12,62	0,82	5,09	0,51	15,19	0,89	4,74	0,49
ОО	12,61	0,97	5,26	0,59	14,20	1,02	5,91	0,62	13,54	1,00	5,58	0,61	16,39	1,09	5,79	0,64
ТО	19,81	1,66	7,26	1,00	19,56	1,64	7,06	0,97	26,86	1,92	7,84	0,98	25,74	1,90	7,66	0,99
ЗК	25,15	1,96	8,95	1,12	29,23	2,10	8,57	1,13	32,77	2,23	8,73	1,13	35,58	2,36	10,69	1,24
РБ	18,86	1,76	10,57	1,31	31,27	2,27	12,47	1,42	27,83	2,10	12,48	1,39	29,91	2,20	11,46	1,36
РА	18,97	3,87	6,93	2,21	22,43	4,16	11,19	2,82	16,46	3,35	8,95	2,54	21,86	4,04	8,21	2,37
РТ	20,20	3,43	9,04	2,29	24,07	3,66	12,00	2,59	30,97	4,15	9,38	2,22	35,40	4,48	12,21	2,64
РХ	20,15	2,34	8,08	1,43	20,55	2,37	10,55	1,72	26,57	2,69	7,46	1,42	17,20	2,12	8,50	1,50
РС(Я)	16,58	1,69	5,58	0,99	20,30	1,84	6,95	1,06	19,59	1,83	6,47	1,03	19,20	1,79	6,21	0,97
	2016				2017				2018				2019			
	СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм		СПЗ		СПСм	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
РФ	15,45	0,12	5,26	0,07	15,76	0,13	5,18	0,07	15,80	0,12	5,07	0,07	15,38	0,12	5,01	0,07
АК	14,92	0,97	4,73	0,51	16,38	1,02	5,83	0,60	14,96	0,96	4,28	0,50	16,24	1,02	5,01	0,54
КК	18,90	0,99	6,61	0,56	21,06	1,03	6,80	0,57	21,49	1,03	6,40	0,55	21,03	1,04	6,21	0,54
ИО	26,43	1,31	9,24	0,75	23,56	1,21	8,34	0,71	25,18	1,26	8,87	0,74	21,83	1,17	7,94	0,69
КО	16,22	0,94	6,38	0,57	16,97	0,97	7,27	0,61	15,65	0,92	6,67	0,57	15,24	0,91	6,94	0,59
НО	13,75	0,84	4,01	0,44	14,28	0,86	4,37	0,45	13,05	0,81	5,89	0,54	12,60	0,80	4,99	0,48
ОО	13,80	1,01	5,49	0,62	15,61	1,08	5,07	0,60	17,33	1,14	5,83	0,65	16,73	1,11	4,91	0,57
ТО	23,44	1,82	6,92	0,95	19,20	1,62	7,11	0,97	17,26	1,52	5,74	0,85	19,49	1,58	5,74	0,83
ЗК	44,75	2,64	8,85	1,12	41,54	2,59	7,17	0,99	40,64	2,54	9,55	1,15	22,85	1,86	7,30	1,00
РБ	30,03	2,25	11,39	1,36	42,55	2,67	13,09	1,47	35,64	2,43	11,41	1,30	39,92	2,56	14,32	1,53
РА	16,75	3,71	9,18	2,68	17,08	3,60	7,61	2,12	18,19	3,59	2,14	1,07	14,50	3,14	5,12	1,86
РТ	43,88	4,96	9,11	2,23	44,98	4,92	9,41	2,17	49,01	5,09	12,62	2,62	51,37	5,33	13,60	2,81
РХ	17,26	2,10	8,78	1,53	20,29	2,30	8,55	1,45	19,48	2,33	6,21	1,18	22,10	2,44	7,93	1,40
РС(Я)	22,85	1,94	6,84	1,07	20,20	1,82	6,11	1,01	21,57	1,89	4,61	0,84	18,38	1,75	5,49	0,93

Примечание. М - значение показателя, m – его ошибка.



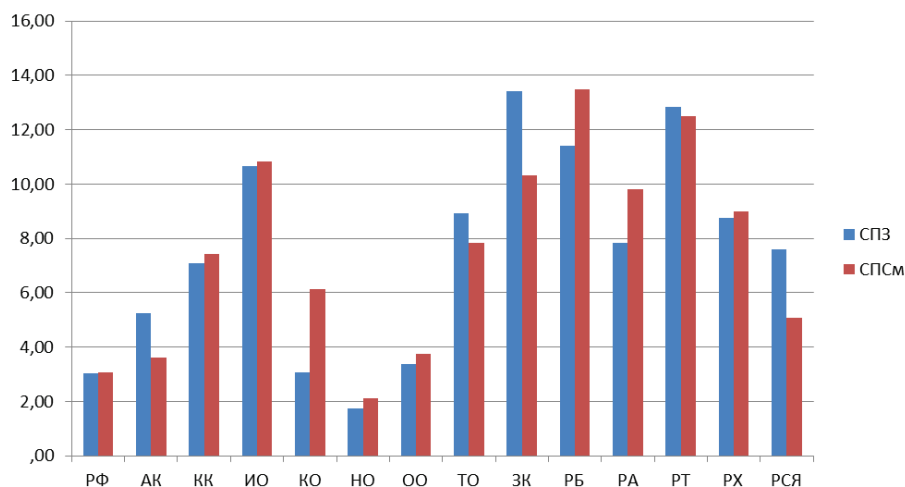


Рис. 1. Средние ранги годовых значений СПЗ РШМ и СПСм от него в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом в период с 2008 по 2019 г.

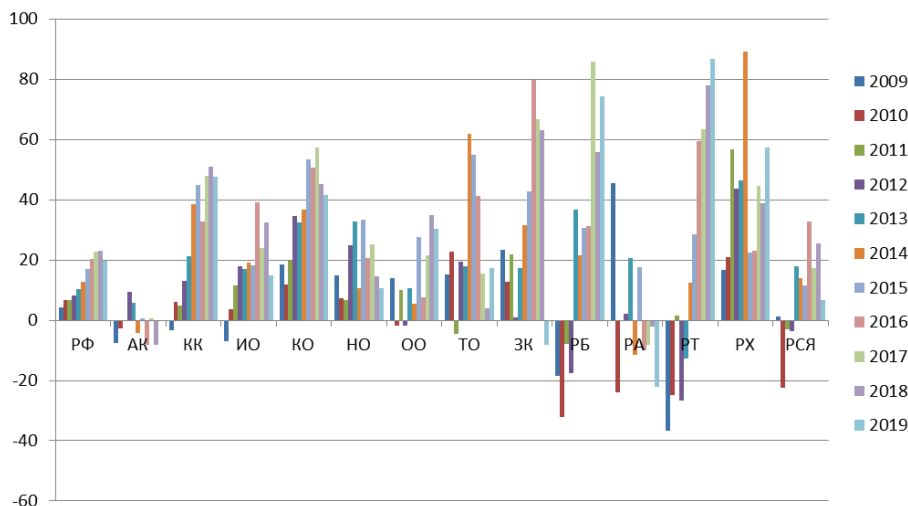


Рис. 2. Значения ежегодных ЕБЗi в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом в период с 2009 по 2019 г.



Рис. 3. Средние ранги годовых значений ЕБЗi и ЕБ3mi РШМ в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом в период с 2008 по 2019 г.

среди этих шести ГО было выявлено, что их распределение однородно, т.е. значимых различий между ними не обнаружено ( $p=0,075$ ).

По нашему мнению, только в отношении РА можно говорить о начале формирования устойчивого тренда снижения базисной заболеваемости, который охватывает период 2014-2019 гг.

Анализ различий смертности от РШМ в 2019 г. по сравнению с 2007 г. в республиках, расположенных в Сибири, представленный в предыдущем нашем исследовании, также показал, что смертность от РШМ среди них наиболее значительно выросла также в РТ и снизилась в РА [2].

*Анализ связи между заболеваемостью РШМ и смертностью от него.*

Анализ сопряженности между изменениями базисной заболеваемости РШМ и базисной смертности от него, результаты которого представлены в табл. 2, показал наличие умеренно сильной корреляции в АК, ИО, КО, ТО и РБ. Из этих ГО только в АК наблюдалась относительно благоприятная картина в отношении РШМ.

ВОЗ в своей глобальной стратегии по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения рекомендует достичь уровня заболеваемости РШМ менее чем 4 случая на 100 тыс. женщин в год для его элиминации [14]. По данным 2019 г., во всех ГО, включенных в это исследование, есть значительное превышение заданного уровня (табл. 1).

Тем не менее, по результатам нашего исследования, можно важно выделить ГО, которые остро нуждаются в проведении профилактики РШМ, в том числе вакцинопрофилактике. В завершение мы присвоили показателям, вошедшим в наше исследование, ранги. Результаты ранжирования представлены в табл. 3, в которой 1 балл - это наличие показателя, 0 - это его отсутствие. Показателю «Максимальные значения СПЗм» было присвоено 2 балла, поскольку на первый план в настоящее время выходит цель максимального снижения смертности от РШМ.

Максимальный итоговый ранг в результате был присвоен в РТ, который характеризует, как и предыдущее наше исследование [2], состояние в отношении заболеваемости РШМ и смертности от него в этом ГО как критическое. Далее по убыванию - КО, РБ и имеющий общую границу с ней ЗК, ранги которых свидетельствуют о необходимости срочной профилактики РШМ.

РТ, КО, РБ и ЗК представляют собой ГО, которые представлены мультиэтничным населением. Неблагоприятная ситуация по отношению к РШМ в мультиэтничных территориях подтверждается также другими исследователями [6,9,10].

**Заключение.** Наше исследование показывает, что вакцинация населения ГО, расположенных в Сибири, против ВПЧ для элиминации РШМ является актуальной задачей настоящего времени.

Во всех выбранных для исследования ГО так же, как и в России в целом, заболеваемость РШМ в 2019 г. превысила установленный ВОЗ 4 случая на 100 тыс. женщин в год.

Наименьшая заболеваемость РШМ и смертность от него в 2008-2019 гг. выявлена в НО, уровни которых были ниже общероссийских. В большинстве

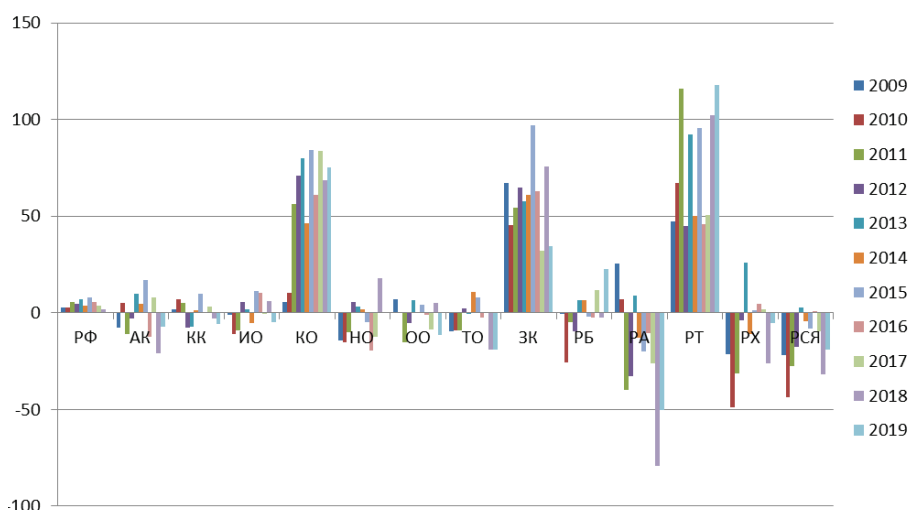


Рис. 4. Значения ежегодных ЕБСми в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом в период с 2009 по 2019 г.

Таблица 2

Значения  $r$  между изменениями базисной заболеваемости РШМ и базисной смертности от него в ГО, расположенных в Сибири, и в России в целом в период 2009-2019 гг.

	РФ	АК	КК	ИО	КО	НО	ОО	ТО	ЗК	РБ	РА	РТ	РХ	РС(Я)
$r$	-0,182	0,683*	-0,145	0,645*	0,709*	0,164	0,155	0,724*	0,291	0,682*	0,264	0,518	0,136	0,573
$p$	0,574	0,020	0,670	0,032	0,015	0,631	0,649	0,012	0,385	0,021	0,433	0,102	0,689	0,066

\* Значение достигло выбранного уровня значимости.

Таблица 3

Ранги показателей, характеризующих заболеваемость РШМ и смертность от него в ГО, расположенных в Сибири, в период 2008-2019 гг.

	АК	КК	ИО	КО	НО	ОО	ТО	ЗК	РБ	РА	РТ	РХ	РСЯ
Максимальные СПЗ								1			1		
Нарастание базисной заболеваемости		1	1	1					1		1		
Максимальный рост базисной заболеваемости		1		1				1				1	
Максимальные СПСм									2		2		
Нарастание базисной смертности				1				1			1		
Максимальный рост базисной смертности				1				1			1		
Сопряженность между базисными заболеваемостью и смертностью			1	1			1		1				
Итоговый ранг		2	2	5			1	4	4		6	1	

выбранных ГО заболеваемость (10 ГО) и смертность (11 ГО) значимо превысила общероссийскую. Наибольшая заболеваемость РШМ наблюдалась в ЗК и РТ, наибольшая смертность - в РБ и РТ.

Базисная заболеваемость РШМ демонстрировала рост в России в целом и во всех выбранных для исследования ГО, кроме АК и РА. В России в целом, КК, ИО, КО, РБ и РТ базисная заболеваемость стабильно нарастала. Максимальный рост базисной за-

болеваемости отмечен в КК, КО, ЗК и РХ. Базисная смертность от РШМ в большинстве ГО (10 ГО) имела разнонаправленный характер - как в сторону снижения, так и увеличения. Критически увеличивающийся рост базисной смертности выявлен в КО, ЗК и РТ. Сопряженность между изменениями базисной заболеваемости РШМ и базисной смертности от него, которая отражает неблагоприятную ситуацию, обнаружена в ИО, КО, ТО и РБ.

Таким образом, учитывая резуль-

таты нашего исследования, среди ГО, расположенных в Сибири, наиболее острая ситуация в отношении заболеваемости РШМ и смертности от него сложилась в субъектах России, в которых проживают разные этносы - Республика Тыва, Кемеровская область, Республика Бурятия и Забайкальский край. Эти ГО, особенно Республика Тыва, в первую очередь нуждаются в проведении профилактических мероприятий в отношении РШМ, в том числе вакцинопрофилактике.

## Литература

1. Портал для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [Электронный ресурс]. - URL: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/) (даты обращения 14.01.2021-21.03.2021)

Portal for medical and pharmaceutical workers «ONCOLOGY.ru» [Electronic resource]. - URL: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/) (dates of access 14.01.2021-21.03.2021)

2. Различия между республиками, расположенными в Сибири, и Россией в целом в заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в период с 2007 по 2019 годы / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2021. - №1(73). - С. 50-54

Disparities in cervical cancer incidence and mortality among the republics located in Siberia and in Russia as a whole in the period 2007-2019 / I.V. Kononova [et al.] // Yakut Medical Journal. 2021. - №1(73). - P. 50-54

3. Официальный портал Забайкальский край [Электронный ресурс]. - URL: <https://75.ru/> (дата доступа 07.04.2021)

Official portal Zabaykalsky Krai [Electronic

resource]. - URL: <https://75.ru/> (date of access 07.04.2021)

4. Centers for Disease Control and Prevention [Electronic resource]. - URL: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-young-women.htm> (date of access 07.04.2021)

5. Chan Y.H. Biostatistics 104: correlational analysis / Y.H. Chan // Singapore Medical Journal. - 2003. - №44(12). - P. 614-619. [Electronic resource]. - URL: <https://www.sma.org.sg/smj/4412/4412bs1.pdf>. (date of access 11.01.2021)

6. Epidemiology and survival of cervical cancer in the French West-Indies: data from the Martinique Cancer Registry (2002-2011) / K. Melan [et al.] // Global Health Action // 2017. - №10(1). - P.1337-1341. - doi: 10.1080/16549716.2017.1337341.

7. Gillison M.L. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women / M.L. Gillison, Chaturvedi A.K., Lowy D.R. // Cancer. - 2008. - №113(10 Suppl). - P. 3036-3046. - doi:10.1002/cncr.23764

8. Government of Canada. [Electronic resource]. - URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html> (date of access 07.04.2021)

9. Gynecological cancer in Caribbean women: data from the French population-based cancer registries of Martinique, Guadeloupe and French Guiana (2007–2014) / C. Joachim [et al.] // BMC Cancer. - 2020. - №20. - P.643. - doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07128-1>

10. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States / W. Yoo [et al.] // PLoS One. - 2017. - №12(2). - e0172548. - doi: 10.1371/journal.pone.0172548.

11. The World Bank. [Electronic resource]. - URL: <https://www.worldbank.org/> (date of access 07.04.2021)

12. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines / M. Saraiya [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. -2015. - №107(6). - djv086. - doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv086>

13. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [Electronic resource]. - URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (date of access 5.04.2021)

14. World Health Organization. [Electronic resource]. - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/73rd-world-health-assembly-decisions> (date of access 05.01.2021)

Н.Г. Павлов, Г.И. Алексеева, М.К. Винокурова, М.В. Черных, М.В. Яковлева, Е.И. Иванова

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОСНОВНЫХ СЕМЕЙСТВ ГЕНОТИПОВ *M. TUBERCULOSIS* У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.19

УДК 616-002.5 : 576.852.2 + 577.21

Использование современных молекулярно-генетических методов идентификации изолятов *M.tuberculosis* позволило получить подробную характеристику популяции возбудителя, циркулирующей на одной из малоизученных северных территорий России. Исследуемые изоляты популяции *M. tuberculosis*, циркулирующей на территории Республики Саха (Якутия), можно представить девятью основными неоднородными кластерами – Beijing, T, S, Ural, Lam, Haarlem, Orphan, Uganda, X. Проведенный анализ массивности и скорости роста, лекарственной устойчивости к ПТП основных семейств генотипов возбудителя туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания показал неоднородность биологических свойств *M. tuberculosis*. Наблюдается связь жизнеспособности возбудителя с проявлением первичной лекарственной устойчивости популяции *M. tuberculosis*, что отчетливо прослеживается в генотипе семейства S. Следовательно, массивность роста микобактерий туберкулеза свидетельствует об эпидемиологической опасности больных, выделяющих данные штаммы, особенно если она сочетается с быстрым ростом и множественной лекарственной устойчивостью.

**Ключевые слова:** микобактерия туберкулеза, генотипы микобактерий туберкулеза, биологические свойства микобактерий, молекулярно-генетические методы.

The use of modern molecular genetic methods for the identification of *M. tuberculosis* isolates made it possible to obtain a detailed characterization of the pathogen population circulating in one of the poorly studied northern territories of Russia. The studied isolates of the *M. tuberculosis* population circulating in the Republic of Sakha (Yakutia) can be represented by nine main heterogeneous clusters - Beijing, T, S, Ural, Lam, Haarlem, Orphan, Uganda, X. The analysis of the massiveness and growth rate, drug resistance to anti-TB drugs of the main families of tuberculosis pathogen genotypes in newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis showed the heterogeneity of the biological properties of *M. tuberculosis*. There is a connection between the viability of the pathogen and the manifestation of primary drug resistance of the *M. tuberculosis* population, which is clearly seen in the genotype S. Consequently, the massive growth of mycobacterium tuberculosis indicates the epidemiological danger of patients isolating these strains, especially if it is combined with rapid growth and multidrug resistance.

**Keywords:** mycobacterium tuberculosis, genotypes of mycobacterium tuberculosis, biological properties of mycobacteria, molecular genetic methods.

ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия»: ПАВЛОВ Николай Герасимович – к.в.н., с.н.с., png\_74@mail.ru, АЛЕКСЕЕВА Галина Ивановна – д.м.н., зав. бактериологич. лаб., ВИНОКУРОВА Мария Константиновна – д.м.н., зам. директора по организации и науч. работе, ЧЕРНЫХ Марина Валерьевна – врач-бактериолог, ЯКОВЛЕВА Мария Васильевна – биолог, ИВАНОВА Елена Ивановна – врач-бактериолог.



**Введение.** Современная ситуация с туберкулезом во многом определяется изменениями биологических свойств возбудителя заболевания и структуры популяции микобактерий туберкулеза (МБТ) с абсолютным и относительным увеличением лекарственно-устойчивых микроорганизмов [1].

Значительно менее изучен вопрос об изменениях другого биологического свойства МБТ, а именно жизнеспособности по скорости и массивности роста, несмотря на то, что жизнеспособность имеет важное прогностическое значение [3, 5]. Исследованиями доказано, что степень жизнеспособности МБТ определяет тяжесть течения, характеристику специфического процесса и эффективность его лечения [8-10, 13], а такие биологические свойства МБТ, как жизнеспособность, первичная и вторичная лекарственная устойчивость (ЛУ), имеют коррелятивную связь с основными эпидемиологическими параметрами (заболеваемость, смертность, эффективностью лечения и др.) [2, 4, 6].

Кроме этого, изменения биологических свойств возбудителя заболевания также обусловлены выявленной в последние годы генетической неоднородностью вида *M. tuberculosis*, где вирулентность возбудителя в большей степени связана с его принадлежностью к тому или иному генетическому семейству [10].

Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным использование инновационных технологий для изучения характеристики биологических свойств возбудителя туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД).

**Цель исследования** – определить основные семейства генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия), и провести сравнительный анализ их биологических свойств у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в бактериологической лаборатории ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» (г. Якутск) и в лаборатории Института эпидемиологии и микробиологии НЦ ПЗСРЧ СО РАМН (г. Иркутск).

По плану исследования отобрано 315 штаммов культур МБТ, выделенных от 315 впервые выявленных больных ТОД бактериовыделителей, проходящих лечение в стационарах НПЦ и районных ПТД республики.

Взяты в исследование 110 (34,9%)

культур штаммов *M. tuberculosis* выделены от больных из районов (улусов) республики и 205 (65,1 %) из г. Якутска. При этом районы были разделены на четыре социально-территориальные зоны РС (Я), предложенные М.А. Тырылгиным [14].

Бактериовыделение больных осуществлено путем посева клинического материала на плотные яичные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-2, предварительно разжиженного и деконтаминированного раствором BBLMycoPrepNALC-NaOH (BD, США), согласно приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 [12].

При оценке результатов роста культур МБТ на плотных средах регистрировали следующие параметры:

1. Скорость роста или появление роста – по дате начального появления роста в пробирках. Появление колоний микобактерий туберкулеза в срок до 30 дней считали быстрым ростом, от 30 и более дней – замедленным ростом.

2. Массивность или интенсивность роста – число колоний, выросших в каждой из пробирок. При наличии одновременного роста во всех пробирках оценивали суммарное число колониеобразующих единиц (КОЕ) во всех пробирках, засеянных данным материалом. Скудным считали рост до 20 колоний (1+), умеренным – 21-100 (2+), обильным – свыше 100 колоний (3+).

3. Загрязнение посева посторонней микрофлорой («пророст»), при наличии таковой.

4. Отсутствие роста. Указанный параметр регистрировали через 10 недель культивирования.

Жизнеспособность культур МБТ, выделенных из диагностического материала больных до лечения, оценивали по критериям скорости и массивности роста по общепринятой методике [11]: при росте МБТ менее 20 колоний со скоростью более 30 дней жизнеспособность считали низкой, при росте более 100 колоний со скоростью менее 30 дней – высокой. При других сочетаниях массивности и длительности роста – средней.

Определение лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена проводили согласно приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 [12]. В структуре лекарственной устойчивости МБТ учитывали монорезистентность, полирезистентность (устойчивость к двум препаратам и более, за исключением одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину), множествен-

ную лекарственную устойчивость – по крайней мере к изониазиду и рифампицину, и широкую лекарственную устойчивость (к рифампицину + изониазиду + к одному из фторхинолонов + к капреомицину/канамицину).

Для дальнейшего углубленного изучения генетической принадлежности каждого штамма к тому или иному генотипу выделенные штаммы культур *M. tuberculosis* исследованы молекулярно-генетическими методами в лаборатории Института эпидемиологии и микробиологии НЦ ПЗСРЧ СО РАМН. При этом экстракцию ДНК штаммов МБТ проводили из инактивированных культур. Для инактивации одну или несколько колоний со среды Левенштейна-Йенсена ресуспендировали в 500 мл 1% смеси N-acetyl-N,N,N-trimethyl ammonium bromide (СТАВ) в 50% изопропанол, как описано ранее [17]. ДНК выделяли набором ДНК-сорб-В (Интерлабсервис, Россия) согласно протоколу производителя.

Для определения основных генетических семейств, формирующих общую структуру популяции *M. tuberculosis* в Якутии, применено MIRU-VNTR-генотипирование по протоколу сайта MIRU VNTR plus [18]. С помощью пакета филогенетических программ сайта осуществляли первичное определение генотипов МБТ. Для уточнения распространенности штаммов также использовался ресурс открытой БД SITVIT [15]. Генотипы семейства Beijing дополнительно субтипировали по участкам генома RD105/RD207, как описано ранее [7]. Профили штаммов, верифицированные вышеуказанными методами как генотип Beijing, по 24 локусам MIRU-VNTR сравнивали с базой данных, приведенной в статье M. Merker и соавт. [16].

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятым компьютерным программам приложений «Microsoft Excel» и «StatSoft Statistica 6» по показателям средних значений ( $M \pm m$ ), значимости статистической разницы сравниваемых показателей ( $p$ ).

**Результаты и обсуждение.** В результате MIRU-VNTR типирования 315 изолятов *M. tuberculosis* (табл.1) выявлено, что семейство Beijing в РС (Я) представлено наибольшим количеством штаммов. Анализ выявления семейства Beijing по г. Якутску и районам показал, что данный генотип определяется в г. Якутске в 46,3 % (95/205), по районам в 51,8 % (57/110) случаев. Отдельно по зонам эти показатели ва-

Таблица 1

**Распространение основных генетических семейств популяции  
*M. tuberculosis* в Якутии по социально-территориальным зонам и в г. Якутске**

Район (улус)	Генотип, абс. ч., (%)								
	Beijing	T	S	Ural	Haarlem	Lam	Orphan	Uganda	X
Арктическая зона: 21 (6,7 %)									
Абыйский	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Аллаиховский	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Анабарский	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Булунский	-	-	-	2	1	-	-	-	-
Жиганский	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Момский	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Нижнеколымский	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Оленекский	-	2	-	1	-	-	-	-	-
Среднеколымский	2	-	-	-	-	-	1	-	-
Усть-Янский	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Э-Быгантайский	1	-	-	-	-	-	-	1	-
Всего:	9 (2,8)	5 (1,6)	-	3 (0,9)	2 (0,6)	-	1 (0,3)	1 (0,3)	-
Промышленная зона: 9 (2,8 %)									
Алданский	1	-	1	-	1	-	-	-	-
Ленский	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Мирнинский	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Нерюнгринский	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Оймяконский	1	-	-	-	1	1	-	-	-
Всего:	4 (1,3)	-	1 (0,3)	-	2 (0,6)	2 (0,6)	-	-	-
Сельская зона: 55 (17,5 %)									
Амгинский	3	-	-	1	-	-	1	-	1
Верхневиллюйский	7	-	1	-	-	-	-	-	-
Виллюйский	3	2	-	-	-	-	-	-	-
Горный	1	-	-	-	-	-	-	-	-
М-Кангаласский	7	-	-	1	-	1	-	-	-
Намский	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Нюрбинский	4	-	4	-	-	-	1	-	-
Сунтарский	3	-	-	-	-	1	-	-	-
Таттинский	2	-	-	-	-	1	-	-	-
Усть-Алданский	-	1	-	1	-	1	-	1	-
Чурапчинский	2	1	1	-	-	-	-	-	1
Всего:	33 (10,5)	4 (1,3)	6 (1,9)	3 (0,9)	-	4 (1,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)
Смешанная зона: 25 (7,9 %)									
Вернеколымский	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Верхоянский	2	1	-	-	1	-	-	-	-
Кобяйский	3	2	-	-	-	-	-	-	-
Олекминский	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Томпонский	-	-	1	-	-	1	-	-	-
Усть-Майский	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Хангаласский	4	-	1	1	-	-	4	-	-
Всего:	11 (3,5)	3 (0,9)	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,3)	4 (1,3)	-	-
Итого по зонам n=110 (34,7%)	57 (18,1)	12 (3,8)	9 (2,8)	8 (2,5)	6 (1,9)	7 (2,2)	7 (2,2)	2 (0,6)	2 (0,6)
г. Якутск n=205 (65,3%)	95 (30,1)	25 (7,9)	23 (7,3)	18 (5,7)	15 (4,8)	14 (4,4)	8 (2,5)	5 (1,6)	2 (0,6)
Всего по РС (Я) n=315 (100%)	152 (48,2)	37 (11,7)	32 (10,1)	26 (8,2)	21 (6,7)	21 (6,7)	15 (4,8)	7 (2,2)	4 (1,3)

рыировали от 42,8% (9/21) в арктической, 44,0 (11/25) в смешанной, 44,4 (4/9) в промышленной и 60,0% (33/55) в сельской.

Вторую большую группу из 37 изолятов возглавили генотипы, сполито-профили которых отнесены к семейству Т. Единичные штаммы идентифицированы как MANU2, H37Rv, SIT 877, SIT 1562. По г. Якутску показатели выявления составили – 12,2 % (25/205), по улусам - 10,9 % (12/110). В промышленной зоне, состоящей из 5 улусов, семейство Т не выявлено, в сельской выявлено в 7,3 % (4/55), в смешанной – в 12,0 (3/25) и арктической – в 23,8 % (5/21) случаев.

Третьей, более кластеризованной, группой в РС(Я) были штаммы семейства S, имевшие общий сполитотип (SIT 1253), составившие на филогенетическом древе отдельный кластер и представленные сходными MIRU-VNTR профилями. Эти показатели отдельно по г. Якутску и улусам были 10,2 (21/205) и 6,4% (7/110) соответственно. В этой группе вызывают интерес показатели выявления по зонам. Так, в арктической зоне, состоящей из 11 улусов, семейство S не выявляется, а в остальных зонах оно составило: 7,3% (4/55) в сельской, 8,0 (2/25) в смешанной и 11,1% (1/9) в промышленной.

Четвертую группу по количеству изолятов составили штаммы семейства Ural. Выявлены профили MIT 197, 756 и близкие к ним характеристики штаммов, не идентифицируемых SITVIT, но имеющих типичные черты для Ural по MIRU-VNTR. В г. Якутске эти штаммы составили 8,8 (18/205), по улусам 7,3% (8/110). По зонам: в сельской 5,4% (3/55), в смешанной 8,0 (2/25), в арктической 14,8 (3/21), в промышленной Ural не выявлены.

Еще более гетерогенную группу составил кластер семейства Haarlem. В г. Якутске и улусах это 7,3 (15/205) и 5,4% (6/110) случаев соответственно. По зонам: в смешанной 8,0% (2/25), в арктической 9,5 (2/21), в промышленной 22,2 % (2/9) случаев, в сельской не выявлены.

В исследуемых популяциях *M. tuberculosis* представлены семейством LAM в 21 случае. Из них в г. Якутске 6,8, в улусах 6,4%. По зонам: в смешанной 4,0% (1/25), в сельской 7,3 (4/55), в промышленной 22,2% (2/9) случая, в арктической - не выявлено. В этот кластер вошли профили как с известными MIT 1, 140, 326, так и штаммы с цифровыми кодами по MIRU-VNTR, близкими к LAM.

Эта неоднородная группа имела отличия в сполитотипах (SIT 42, 254, 1337, new), относимых к различным подсемействам согласно Spol SITVIT (LAM 9, LAM 5). Кроме того, штаммы, принадлежащие к одному MIT или SIT, имели вариацию в ряде локусов (Mtub 4, Mtub 30 и Qub 26), что может свидетельствовать о давней циркуляции LAM на территории РС(Я).

Следующую группу из 15 изолятов составил кластер семейства Orphan. Из них в г. Якутске - 8 и улусах – 7 штаммов. По зонам Orphan представлен в сельской – 3,6% (2/55), арктической – 4,8 (1/21) и смешанной – 16,0 (4/25). В промышленной зоне случаев не выявлено.

Остальные оставшиеся штаммы были отнесены в группы по 7 (2,2 %) и 4 (1,3 %) изолята к семействам Uganda и X соответственно. Семейства Uganda и X представлены и в Якутске, и по улусам (табл.1).

Проведен анализ биологических свойств - массивности и скорости роста выделенных культур основных генотипов МБТ (табл. 2).

Из 315 культур, взятых на исследо-

вание, скудной массивностью роста обладали 194 штамма, умеренной – 95, обильной – 26. По скорости роста колоний в средах был быстрым в 238 случаях, замедленным в 77. При этом средняя скорость роста составила 27,4±1,2 дня.

При изучении сравнительной характеристики массивности роста определен соответственно скудный, умеренный и обильный рост культур по генотипам: Beijing – в 92; 51 и 9 случаях, T – в 19; 16 и 2, S – в 21; 3 и 8, Ural – в 18; 4 и 4, Orphan – в 11; 3 и 1, Uganda – в 3; 2 и 2 случаях. Генотипы Lam в 14 и 7, Haarlem – в 12 и 9 случаях показали соответственно скудный и умеренный рост, а X в 100% случаев – полностью скудный рост культур.

При изучении генотипа S установлено, что массивность роста статистически значимо ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) преобладает над генотипами Beijing и T по показателям обильного роста культур в средах, а по сравнению с генотипами Ural, Orphan, Uganda статистически значимых различий не выявлено.

По скорости роста генотипы Haarlem, Lam, Uganda, S, T, Beijing, Orphan

Таблица 2

Сравнительный анализ массивности и скорости роста штаммов культур генотипов *M. tuberculosis*

Генотип	Массивность роста, абс. ч. (%)			Скорость роста абс. ч. (%)		Средняя скорость роста в днях (M ± m)
	1+	2+	3+	До 30 дней	>30 дней	
Beijing n=152	92 (60,5)	51 (33,6)	9* (5,9)	116 (76,3)	36 (23,7)	27,6±0,8
T n=37	19 (51,4)	16 (43,2)	2** (5,4)	25 (67,6)	12 (32,4)	27,4±1,5
S n=32	21 (65,6)	3 (9,4)	8*: ** (25,0)	25 (78,1)	7 (21,9)	26,5±1,1
Ural n=26	18 (69,2)	4 (15,4)	4 (15,4)	14 (53,8)	12 (46,2)	30,9±2,0
Lam n=21	14 (66,7)	7 (33,3)	-	19 (90,5)	2 (9,5)	23,6±1,2
Haarlem n=21	12 (57,1)	9 (42,9)	-	19 (90,5)	2 (9,5)	22,9±1,5
Orphan n=15	11 (73,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	12 (80,0)	3 (20,0)	28,8±2,0
Uganda n=7	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)	7 (100,0)	-	25,0±1,9
X n=4	4 (100,0)	-	-	1 (25,0)	3 (75,0)	34,3±2,1
Всего n= 315	194 (61,6)	95 (30,1)	26 (8,3)	238 (75,5)	77 (24,4)	27,4±1,2

Примечание: Массивность роста в пробирках оценивают по трехбалльной системе: (1+) - 1 – 20 КОЕ - скудное бактериовыделение; (2+) - 21 – 100 КОЕ - умеренное бактериовыделение; (3+) - > 100 КОЕ - обильное бактериовыделение; В табл. 2-3 и на рисунке достоверные различия в показателях: \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,05$ .



обладали быстрым ростом культур со средними показателями от  $22,9 \pm 1,5$  до  $28,8 \pm 2,0$  дня, генотипы Ural, X со средними показателями  $30,9 \pm 2,0$  и  $34,3 \pm 2,1$  дня соответственно – замедленным ростом культур. Доминирующий кластер Beijing по критериям массивности и скорости роста не отличается от других генотипов.

В табл. 3 представлен сравнительный анализ жизнеспособности культур основных генотипов *M. tuberculosis*.

Из 315 культур, взятых на исследование по критериям массивности и скорости роста, высокой жизнеспособностью обладали 25, средней – 206, низкой – 84 культуры.

При изучении сравнительной характеристики жизнеспособности низкую,

среднюю и высокую жизнеспособность культур имели генотипы Beijing, T, S, Ural, Orphan (табл.3). Генотипы Lam и Haarlem имели низкую и среднюю, а Uganda - среднюю и высокую жизнеспособность культур. Все выделенные культуры генотипа X в 100% случаев обладали низкой жизнеспособностью. При этом культуры генотипа S статистически значимо ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) обладали более высокой жизнеспособностью по сравнению с Beijing и T, а по сравнению с генотипами Ural, Orphan, Uganda статистически значимых различий не выявлено.

Результаты исследования структуры фенотипической лекарственной устойчивости культур основных генотипов *M. tuberculosis* к противотуберку-

лезным препаратам представлены на рисунке.

Из 315 культур, взятых на исследование, в 207 (65,7%) случаях чувствительность к ПТП сохранена. Монорезистентность выявлена у 10 (3,2%), а полирезистентность – у 20 (6,3%) культур соответственно. Множественная лекарственная устойчивость зарегистрирована в 78 (24,8%) случаях, из них ШЛУ – в 5 (1,6%) культурах.

При изучении структуры лекарственной устойчивости чувствительность сохранена ко всем ПТП по генотипам: Beijing – 101 (66,4%), T – 31 (83,8), S – 3 (9,4), Ural – 14 (53,8), LAM – 17 (80,9), Haarlem – 20 (95,2), Orphan – 12 (80,0), Uganda – 6 (85,7), X – 3 (75,0%) случая. Монорезистентность у Beijing – 2 (1,3%), T – 4 (10,8), Ural – 1 (3,8), LAM – 1 (4,8), Haarlem – 1 (4,8), Uganda – 1 (14,3) и полирезистентность у Beijing – 2 (1,3%), S – 6 (18,6), Ural – 10 (38,5), LAM – 1 (4,8), X – 1 (25,0%) случая. Множественная лекарственная устойчивость у Beijing – 49 (30,9%), T – 2 (5,4), S – 23 (71,9), Ural – 1 (3,8), LAM – 2 (9,5), Orphan – 3 (20,0%) случая. Из них ШЛУ у Beijing – в 2 (1,3%) и S – 3 (9,4%) случаях.

Благоприятными по структуре чувствительности к ПТП были генотипы Harlem, Uganda и X с отсутствием в спектре МЛУ. Менее благоприятными оказались генотипы Ural, Orphan, LAM, T, которые в 53,8-83,8% случаев обладали чувствительностью и минимальным спектром множественной лекарственной устойчивости в структуре. Неблагоприятными по частоте МЛУ были генотипы Beijing – 47 (30,9%) и S – 23 (71,9%) случая, в т.ч. с ШЛУ - 1,3 и 9,4% случаев соответственно. При этом по частоте МЛУ генотип S статистически значимо ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) превышает остальные.

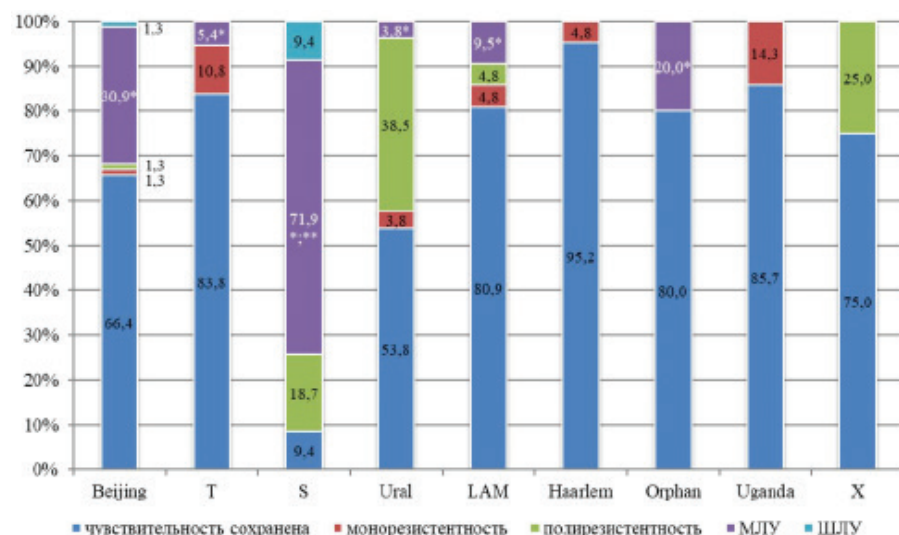
**Заключение.** Таким образом, использование современных молекулярно-генетических методов идентификации изолятов *M. Tuberculosis* позволило получить подробную характеристику популяции возбудителя, циркулирующей на одной из малоизученных северных территорий России. Исследуемые изоляты популяции *M. tuberculosis*, циркулирующей на территории республики, можно представить девятью основными неоднородными кластерами – Beijing, T, S, Ural, Lam, Haarlem, Orphan, Uganda, X. Из них генотип Beijing со 152 (48,2%) изолятами является доминирующим.

Проведенный анализ массивности и скорости роста, лекарственной устойчивости к ПТП основных семейств

Таблица 3

Сравнительный анализ жизнеспособности штаммов культур генотипов *M. tuberculosis* по показателям массивности и скорости роста

Генотип	Жизнеспособность					
	низкая		средняя		высокая	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Beijing (n=152)	37	24,3	106	69,7	9*	5,9
T (n=37)	11	29,7	24	64,9	2**	5,4
S (n=32)	6	18,7	18	56,2	8*:**	25,0
Ural (n=26)	11	42,3	12	46,1	3	11,5
Lam (n=21)	2	9,5	19	90,5	-	-
Haarlem (n=21)	2	9,5	19	90,5	-	-
Orphan (n=15)	11	73,3	3	20,0	1	6,7
Uganda (n=7)	-	-	5	85,7	2	28,6
X (n=4)	4	100,0	-	-	-	-
Всего: n= 315	84	26,7	206	65,4	25	7,9



Сравнительная характеристика структуры лекарственной устойчивости генотипов *M. tuberculosis* к ПТП

генотипов возбудителя туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания показал неоднородность биологических свойств *M. Tuberculosis*: скудный рост культур при массивности роста с колебаниями от 43,9 до 100% случаев, умеренный - от 9,4 до 43,2 и обильный - от 5,4 до 28,6%; быстрый рост колоний в средах при скорости роста от 25,0 до 100% случаев и замедленный - от 9,5 до 75,0%. При этом средняя скорость роста составила – 27,4±1,2 дня. По критериям массивности и скорости роста культуры обладали высокой жизнеспособностью – 25 (7,9%), средней – 206 (65,4) и низкой – 84 (26,7%). Структура лекарственной устойчивости культур к ПТП: от 9,4 до 95,2% случаев – чувствительная, от 5,4 до 71,9% - множественная лекарственная устойчивость. Генотипы Beijing и S являются эпидемиологически значимыми по частоте МЛУ в структуре лекарственной чувствительности возбудителя в регионе.

Наблюдается связь жизнеспособности возбудителя с проявлением первичной лекарственной устойчивости популяции *M. tuberculosis*, что отчетливо прослеживается в генотипе семейства S. Следовательно, массивность роста МБТ свидетельствует об эпидемиологической опасности больных, выделяющих данные штаммы, особенно если она сочетается с быстрым ростом и множественной лекарственной устойчивостью.

Необходимо дальнейшее углубленное изучение наиболее распространенных основных генотипов МБТ, циркулирующих в регионе, для эпидемиологического мониторинга распространения туберкулезной инфекции.

## Литература

1. Борисов С.Е. Комментарий к статье Филинчук О.В., Яновой Г.В., Стрелиса А.К. и др. Множественная лекарственная устойчивость – туберкулез легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 8. – С. 28.
2. Vishnevskiy B.I. Epidemiological significance of the viability and

drug resistance of MTB / A.V. Vishnevskiy, T.M. Vasilyev, T.M. Golubeva, [et al.] // 5<sup>th</sup> National congress on respiratory diseases. – Moscow, 1995. – No.1747.

3. Вирулентность микобактерий туберкулеза / Б.И. Вишневский, О.В. Нарвская, С. Н. Васильева [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 10. – С. 33-36.

Virulence of *M.tuberculosis* / B.I. Vishnevskiy, O.V. Narvskaya, S.N. Vasilyeva, [et al.] // Issues of tuberculosis. – 2002. – No. 10. – P. 33-36.

4. Вишневский Б.И. Основные направления работы лаборатории микробиологии туберкулеза/ Вишневский Б.И. // Туберкулез: проблемы диагностики, лечения и профилактики: тр. Всеросс. науч.-практ. конф. – СПб., 2003. – С. 34-38.

Vishnevskiy B.I. Main focus areas in the work of Tuberculosis microbiology laboratory // Tuberculosis: issues in diagnostics, treatment and prevention.: proceedings of All-Russian research-practice conference. – Saint-Petersburg, 2003. – P. 34-38.

5. Вишневский Б.И. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* / Б.И. Вишневский, О.А. Маничева, П.К. Яблонский // Инфекция и иммунитет. – 2014. – № (4)4. – С. 319-330.

Vishnevskiy B.I. *Mycobacterium tuberculosis* virulence / B.I. Vishnevskiy, O.A. Manicheva, P.K. Yablonskiy // Infection and immunity. – 2014. – No. (4)4. – P. 319-330.

6. Гращенко О.В. Совершенствование эпидемиологического анализа при туберкулезной инфекции / О.В. Гращенко, А.В. Васильев // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 6. – С. 33-36.

Grashchenkova O.V. Advancements in epidemiological analysis of tuberculosis infection / O.V. Grashchenkova, A.V. Vasilyev // Issues of tuberculosis. – 2000. – No. 6. – P. 33-36.

7. Жданова С.Н. Применение делеционно-го анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis* / С.Н. Жданова, О.Б. Огарков, Л.А. Степаненко, [и др.] // Бюл. Восточно-Сибирского научн. центра СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 194-197.

Zhdanova S.N. The deletion analysis of RD105 is a useful tool in the evaluation of Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* / S.N. Zhdanova, O.B. Ogarkov, L.A. Stepanenko, [et al.] // Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. – 2011. – No. 2. – P. 194-197.

8. Корецкая Н.М. Сравнительная характеристика диссеминированного туберкулеза легких у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с высокой и низкой жизнеспособностью / Н.М. Корецкая, И.В. Ярыгина // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 2. – С. 17-20.

Koretskaya N.M. Comparative characteristics of disseminated pulmonary tuberculosis in patients isolating *M.tuberculosis* with high and low viability / N.M. Koretskaya, I.V. Yarygina // Issues of tuberculosis. – 2007. – No. 2. – P. 17-20.

9. Корецкая Н.М. Изменения биологических свойств возбудителя при инфильтративном туберкулезе легких / Н.М. Корецкая, А.А. Чушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 9. – С. 33-38.

Koretskaya N.M. Changes in the biological properties of the pathogen in infiltrative tuberculosis // N.M. Koretskaya, A.A. Chushkina // Tuberculosis and lung diseases. – 2010. – No. 9. – P. 33-38.

10. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью,

генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О.А. Маничева, Е.Б. Ласунская, В.Ю. Журавлев, [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 12. – С. 18-22.

Drug sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* in relation to its viability, cytotoxicity, genotype, and clinical disease progression in patients with pulmonary tuberculosis / O.A. Manicheva, E.B. Lasunskaya, V.Y. Zhuravlev, [et al.] // Issues of Tuberculosis. – 2008. – No. 12. – P. 18-22.

11. Методы математического анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу: пособие для врачей. – СПб., 1998. – 24 с.

Methods of mathematical analysis of the epidemiological situation for tuberculosis: guide for physicians. – Saint-Petersburg, 1998. – 24 p.

12. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ МЗ РФ №109 (21.03.2003). Приложение №11 «Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза».

On improving anti-tuberculosis measures in Russian Federation: Order of the Russian Federation Ministry of Health no.109 (21.03.2003). Appendix 11 'Instructions on unified techniques for microbiological tests to detect, diagnose, and treat tuberculosis'.

13. Сапожникова Н.В. Особенности течения туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Сапожникова Н.В. – СПб., 2003. – 24 с.

Sapozhnikova N.V. Characteristics of pulmonary tuberculosis disease progression in relation to biological properties of the causative agent. Extended abstract of Cand.Sci.(Medicine) thesis. – Saint-Petersburg, 2003. – 24 p.

14. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера: на примере региона Якутия / М.А. Тырылгин. – Новосибирск: Наука, 2008. – 304 с.

Tyrylgin M.A. Health protection problems in the population of the Extreme North: case of Yakutia/ Tyrylgin M.A. – Novosibirsk: Nauka Publ., 2008. – 304 p.

15. Demay, C. "SITVITWEB – a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology" / C. Demay, B. Liens, T. Burguière, [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. – 2012. – Iss. 12(4). – P. 755-766. – [http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/query](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/query)

16. Merker, M. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage / M. Merker, C. Blin, S. Mona, N. Duforet-Frebourg, S. Lecher, E. Willery, [et al.] // Nat Genet. – 2015. – Iss. 47(3). – P. 242-249. – doi: 10.1038/ng.3195.

17. Ogarkov, O. Lethal combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209-336G allele in Russian male population / O. Ogarkov, S. Zhdanova, E. Savilov, I. Mokrousov, V. Sinkov, S. Antipina // Infection, genetics and evolution. – 2012. – Iss. 12(4). – P. 732-736.

18. Weniger, T. MIRU-VNTRplus: a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria / T. Weniger, J. Krawczyk, P. Supply, S. Niemann, D. Harmsen // Nucleic Acids Res. – 2010. – Iss. 38. – Suppl. W326-331. – <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/miruinfo.faces;jsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118FDD70>

А.С. Гольдерова, И.Э. Николаева, Н.Ф. Тимофеева,  
М.П. Кириллина, А.Н. Егоров

## ПРОЛИФЕРАЦИЯ И АДГЕЗИЯ ФИБРОБЛАСТОВ *IN VITRO* НА ПОЛИЛАКТИДНЫХ ПЛЕНКАХ

DOI 10.25789/UMJ.2021.74.20

УДК 57.085.23

Проведена оценка пролиферативной активности и адгезивной способности культивированных *in vitro* фибробластов на полилактидные пленки различной толщины в зависимости от наличия адгезивного фактора.

Добавление в питательную среду адгезивного фактора АФ, включающего в своем составе желатин, активирует пролиферацию культивируемых клеток. Наибольшее количество прикрепленных фибробластов отмечается на 3-й день с подложками 100 и 150 мкм в лунках с АФ, тогда как в подложках с толщиной 125 мкм – в 1-й и 3-й дни культивирования. По суправитально окрашенным образцам установлено, что адгезия фибробластов в зависимости от толщины полилактидной пленки показал статистически значимые различия между пленками толщиной 125 и 100 мкм, а также тенденцию к повышению между 125 и 150 мкм. Только при толщине полилактида 125 мкм количество фибробластов на поверхности пленки выше, чем в лунке, а при других толщинах количество клеток в лунке больше, чем на полилактиде.

**Ключевые слова:** пролиферация, адгезия, полилактид, *in vitro*, фибробласты.

Evaluation of the proliferative activity and adhesive capacity of cultured *in vitro* fibroblasts on polylactide films of various thicknesses, depending on the presence of an adhesive factor was carried out.

Adding an adhesive factor AF which contains gelatin to the nutrient medium activates the proliferation of cultured cells. The largest number of attached fibroblasts is noted on the 3rd day with substrates of 100 microns and 150 microns in wells with AF, while in substrates with the thickness of 125 microns - on the 1st and 3rd days of cultivation. Based on supravitality stained samples, it was found that the fibroblast adhesion, depending on the thickness of the polylactide film, showed statistically significant differences between films with the thickness of 125 and 100 microns, as well as a tendency to increase between 125 and 150 microns. Only with the polylactide thickness of 125 microns the number of fibroblasts on the surface of the film is higher than in the well, and with other thicknesses the number of cells in the well is greater than on the polylactide.

**Key words:** proliferation, adhesion, polylactide, *in vitro*, fibroblasts.

**Введение.** Фибробласты представляют собой универсальную биологическую модель для изучения *in vitro* динамических молекулярных регуляторных процессов, лежащих в основе роста и пролиферации клеток, метаболизма и трансдукции внутри-, внеклеточных сигналов [4].

Большинство тканеинженерных заменителей живой кожи создают путем культивирования клеток кожи в лабораторных условиях и комбинирования их с подложкой. Применение эквивалентов кожи ускоряет заживление ран, уменьшает болевой синдром, воспаление, а также предотвращает образование рубцов, контрактуры или пигментных дефектов [13].

Полимолекулярная кислота, ее сополимеры и композиты входят в современный класс биodeградируемых материалов и широко применяются для

изготовления различных имплантатов [1]. Полимерные матрицы из полимолочной кислоты являются биосовместимыми изделиями, обладающими биоактивными свойствами в отношении регенераторных процессов и рекаций системы крови при подкожной имплантации лабораторным крысам [3]. Биоразлагаемые полимеры, такие как полилактид и поли(ε-капролактон), широко применяются в области биомедицины в качестве полимерных каркасов (скаффолдов) для содействия росту тканей и клеток во время регенерации костной ткани, а также для доставки лекарственных препаратов, когда лекарства смешиваются с полимерной матрицей и постепенно высвобождаются по мере разложения биополимера в организме человека [10, 11]. Однако из-за его гидрофобности взаимодействие клеток с этим материалом далеко от оптимального [9]. Биофункционализация поверхности многих биоразлагаемых полимеров является одной из стратегий, используемых для улучшения биологической активности таких материалов [6]. Высокомолекулярный полилактид представляет собой бесцветный, глянцевый, жесткий термопластичный полимер, который может быть полукристаллическим и полностью аморфным, в зависимости от чистоты основной полимерной цепи. Как молочная кислота, так и полилак-

тид проявляют оптическую активность, т.е. существуют в виде двух L- и D- стереоизомеров. Молочная кислота весьма гигроскопична, поэтому вместо нее используют лактиды [2].

Разработка каркасов для использования в тканевой инженерии требует тщательного выбора свойств, таких как механические характеристики, пористость и биоразложение. Свойства поверхности каркаса являются важным критерием, поскольку они влияют на адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток. Известно, что на клеточный ответ влияет топография поверхности, но механизмы, управляющие этим, остаются неясными [7].

**Целью** нашего исследования являлась оценка пролиферативной активности и адгезивной способности культивированных *in vitro* фибробластов на полилактидные пленки различной толщины в зависимости от наличия адгезивного фактора.

**Материал и методы.** Лабораторные образцы пленок из полилактида были изготовлены из L-PLA 4043D NatureWorks (USA) на базе УНТЛ «Технологии полимерных нанокомпозитов» СВФУ им. М.К. Аммосова методом экструзии при следующих параметрах: температура расплава 175-180°C; зона питания 170°C; зона уплотнения (зона пластикации) 174°C; зона нагнетания (зона дозирования) 175°C; фильера

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., зав. НИЛ, Медицинский институт, hoto68@mail.ru, **НИКОЛАЕВА Ирина Эдуардовна** – н.с. НИЛ, Медицинский институт, **ТИМОФЕЕВА Нина Федоровна** – аспирант, Институт естественных наук, **ЕГОРОВ Андрей Николаевич** – магистрант 2 курса ИЕН, лаборант НИЛ, Медицинский институт; **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с. - руковод. лаб. ЯНЦ КМП, kirillina@mail.ru.



(экструзионная головка) 180°C. В результате получены пленки толщиной в 100, 125 и 150 нм с гладкой поверхностью. Данные пленки можно легко разрезать ножницами, что соответствует требованию для матриц.

Экспериментальное исследование *in vitro* было проведено в научно-исследовательской лаборатории «Клеточные технологии и регенеративная медицина» Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Объектом исследования явились культивированные фибробласты (2-й пассаж), выделенные из рыхлой волокнистой соединительной ткани брюшины практически здорового человека при аппендэктомии с предварительно подписанным информированным согласием. Маленькие кусочки ткани в стерильных условиях были измельчены на кусочки от 1 до 2 мм и по 2-3 кусочка были помещены в чашки Петри. Культивирование клеток проводилось с использованием среды DMEM/F-12 (1:1) (1X), FBS 20%, anti-anti (1x100), пируват натрия (1x100). Клетки инкубировались при температуре 37°C в атмосфере, обогащенной 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 дней.

После достижения монослойного роста в полистироловых чашках Петри (диаметр 60x15 мм) на 2-й день культивирования сделали пассаж во флаконы размером дна 75 см<sup>2</sup>. Через два дня методом трипсинизации суспензию клеток (1,0-1,3x10<sup>6</sup>/мл) после 2-кратного промывания PBS и центрифугирования перенесли на дно по 15 мкл в 24-луночные стандартные культуральные планшеты с площадью 2 см<sup>2</sup>. Для каждой из трех толщин полилактида (100, 125 и 150 мкн) были оценены по 12 лунок, из которых 6 лунок были обработаны в течение 5 мин адгезивным фактором – AF (Attachment Factor 1X,

Cascade Biologist TM), содержащий желатин в качестве фактора прикрепления. Разрезанные по диаметру лунок (1,75 см) подложки из полилактида были помещены на дно лунок.

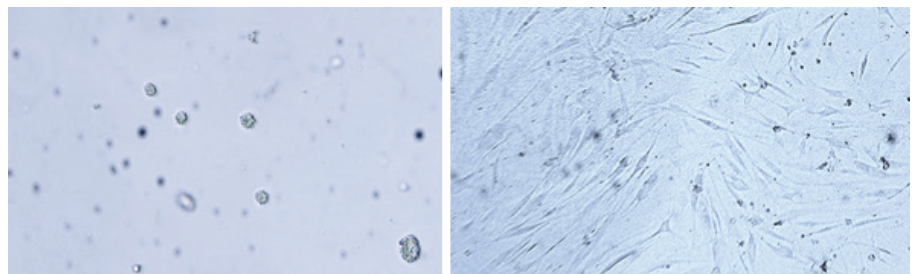
Ежедневный подсчет клеток производился по снимкам инвертированного микроскопа (ЛОМО, Россия) с увеличением в 60 раз (окуляр x15, объектив x 4) и визуализацией 5 полей зрения на каждой лунке. Всего анализировано 180 лунок, из которых 90 лунок с адгезивным фактором (по 30 лунок для толщин 100 мкн, 125 мкн, 150 мкн) и 90 лунок (по 30 лунок для толщин 100 мкн, 125 мкн, 150 мкн) – без нее. Подсчитывались количество округлых (неприкрепившиеся) и вытянутых (прикрепившиеся) фибробластов, а также их сумма – общее число клеток (рис. 1).

Статистический анализ проведен в IBM SPSS Statistics, версии 19. Для сравнения связанных групп (в динамике) использовался критерий Вилкоксона, для сравнения независимых выборок использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса. Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 0,05.

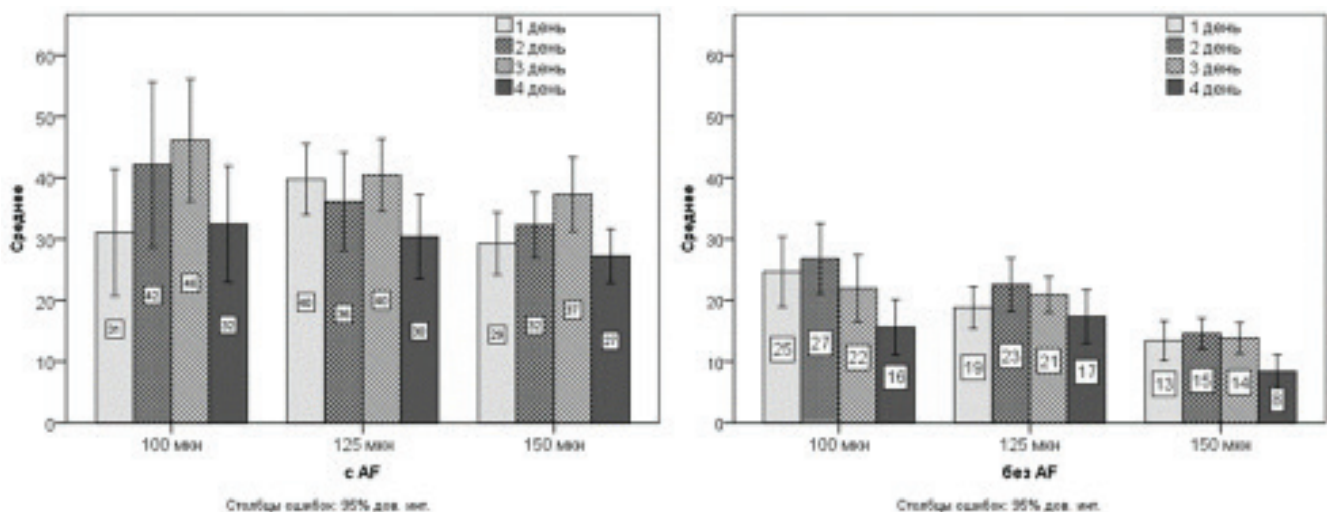
**Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ общего числа кле-

ток (круглые и вытянутые клетки) в исследуемых лунках в зависимости от обработки AF выявил статистически значимые различия (p=0,000) во все дни наблюдения (с 1-го по 4-й дни). В 90 лунках с адгезивным фактором среднее значение общего количества клеток оказалось статистически значимо выше (в среднем 1,98 раза), чем без нее (рис.2).

Наибольшее увеличение количества клеток в лунках с AF наблюдается на 3-й день культивирования фибробластов в 2,03 раза больше в лунках, чем без AF. При ежедневном подсчете под инвертированным микроскопом количества клеток в лунках в зависимости от толщины полилактидных пленок были выявлены следующие особенности. Наибольшее количество прикрепленных фибробластов (вытянутых клеток) в лунках с AF отмечается на 3-й день культивирования в подложках 100 и 150 мкн, тогда как в подложке толщиной 125 мкн количество клеток в 1-й и 3-й дни оказались одинаково высокими. Для лунок без AF наибольшее количество прикрепленных клеток отмечается при всех толщинах полилактида на 2-й день культивирования (рис.2). Снижение пролиферативного потенциала фибробластов на 4-й день

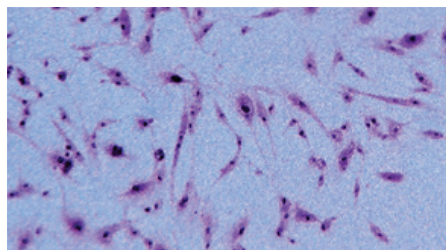


**Рис. 1.** Округлые не прикрепившиеся фибробласты в день посадки (слева) и веретенообразные прикрепившиеся клетки на 4-й день культивирования (справа)



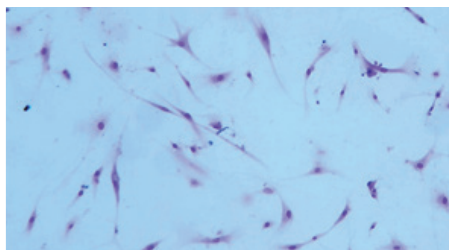
**Рис. 2.** Общее количество клеток в лунках с AF и без AF в динамике

культивирования, несомненно, связано с истощением энергетических ресурсов и накоплением продуктов обмена (в течение 5 дней не обновлялась питательная среда), что может привести к задержке пролиферативной активности, а также с прикреплением клеток на верхней стороне полилактидной пленки и, соответственно, с недостаточно четкой визуализацией (из-за толщины пленки) под инвертированным микроскопом.



морфностью клеток (веретенообразные, вытянутые, округлые, имеющие немногочисленные отростки), гетерохромностью ядер (гетерохромные), различным количеством и длиной отростков (рис.3).

Следует отметить, что на полилактидных пленках фибробласты прикрепляются на поверхности неравномерно, ближе к краю пленок наблюдается существенно больше клеток, нежели в центре. Авторы [7] наблюдали уве-



**Рис. 3.** Окрашенные фибробласты на 4-й день культивирования: слева – клетки на поверхности полилактида толщиной 125 мкн, справа – на дне лунки

В последний день культивирования (4-й день) из лунок неприкрепленные клетки удаляли промыванием фосфатно-солевым буфером (PBS). Прикрепленные ко дну пластика и к подложке клетки после переноса полилактидных подложек на чистые лунки окрашивали суправитально методом Романовско-Гимза (15 мин) с предварительной фиксацией по Майн-Грюнвальду (5 мин).

Результаты анализа окрашенных клеток указывают, что в полилактидных подложках с AF адгезивность выше в 2,87 раза ( $p=0,000$ ), чем без AF, а аналогичный показатель на дне лунок – в 2,07 раза ( $p=0,000$ ). Сравнительный анализ адгезивной способности фибробластов в зависимости от толщины полилактидной пленки показал статистически значимые различия ( $p=0,022$ ) между пленками толщиной 125 мкн ( $37,67 \pm 7,63$ ) и 100 мкн ( $20,75 \pm 8,51$ ), а также тенденции ( $p=0,068$ ) между 125 мкн ( $37,67 \pm 7,63$ ) и 150 мкн ( $25,67 \pm 10,67$ ). Только при толщине полилактида 125 мкн количество фибробластов на поверхности пленки выше, чем в лунке, а в остальных случаях толщинах количество клеток в лунке больше, чем на полилактиде.

Известно, что адгезия клеток к поверхности биоматериала является ключевым требованием для выживания клеток, поскольку неприлипшие клетки будут апоптозировать путем аноиксиса [5].

В нашем исследовании морфология фибробластов в окрашенных образцах характеризуется выраженной поли-

личение клеточного ответа с увеличением плотности краев. Возможно, это связано с предпочтительной адсорбцией белка или конформационными изменениями, происходящими на неоднородностях поверхности. Адсорбция белка или конформационные изменения преимущественно происходят на неоднородностях поверхности. Это было предложено как механизм так называемого феномена контактного выравнивания, который контактируют клетки, засеянные на параллельных гребнях, где было обнаружено, что очаговые спайки преимущественно формируются на краях и боковых стенках таких особенностей [12].

**Заключение.** Таким образом, по полученным результатам можно сделать следующие выводы:

- добавление в питательную среду адгезивного фактора AF, включающего в своем составе желатин, активирует пролиферацию культивируемых клеток почти в 1,98 раза ( $p=0,000$ ), чем без нее;

- наибольшее количество прикрепленных фибробластов отмечается на 3-й день с подложками 100 и 150 мкн в лунках с AF, тогда как в подложках с толщиной 125 мкн – в 1-й и 3-й дни культивирования;

- по суправитально окрашенным образцам установлено, что адгезия фибробластов в зависимости от толщины полилактидной пленки показал статистически значимые различия ( $p=0,022$ ) между пленками толщиной 125 мкн ( $37,67 \pm 7,63$ ) и 100 мкн ( $20,75 \pm 8,51$ ), а также тенденцию в

повышению ( $p=0,068$ ) между 125 мкн ( $37,67 \pm 7,63$ ) и 150 мкн ( $25,67 \pm 10,67$ ). Только при толщине полилактида 125 мкн количество фибробластов на поверхности пленки выше, чем в лунке, а при других толщинах количество клеток лунке больше, чем на полилактиде;

- на полилактидных пленках фибробласты прикрепляются на поверхности неравномерно, ближе к краю пленок наблюдается существенно больше клеток, нежели в центре.

## Литература

1. Волова Т.Г. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии: учебное пособие [Электронный ресурс] / Т.Г. Волова, Е.И. Шишацкая, П.В. Миронов. — Красноярск, 2009. — Режим доступа : [http://nashaucheba.ru/docs/18/17894/conv\\_1/file1.pdf](http://nashaucheba.ru/docs/18/17894/conv_1/file1.pdf)

Volova TG. Materials for medicine, cellular and tissue engineering: textbook [Electronic resource] / T.G. Volova, E.I. Shishatskaya, P.V. Mironov. - Krasnoyarsk, 2009. - Access mode: [http://nashaucheba.ru/docs/18/17894/conv\\_1/file1.pdf](http://nashaucheba.ru/docs/18/17894/conv_1/file1.pdf)

2. Глотова В.Н. Усовершенствование технологии синтеза и очистки лактида: дис. ... канд. техн. наук: 05.17.04 / В.Н. Глотова; НИ ТПУ; науч. рук. В.Т. Новиков. – Томск, 2016. – 129 с.

Glotova V.N. Improvement of the technology of synthesis and purification of lactide: dis. ... Cand. tech. Sciences: 05.17.04 / V.N. Glotova; NI TPU; scientific. hands. V.T. Novikov - Tomsk, 2016. - 129 p.

3. Коррекция миелосупрессии у крыс с помощью имплантации матриц, несущих мезенхимальные стволовые клетки / Н.Г. Абдулкина, К.В. Зайцев, И.А. Хлусов [и др.] // Медицина и образование. - 2014. - №6. - С. 6.

Correction of myelosuppression in rats using the implantation of matrices carrying mesenchymal stem cells / Abdulkina N.G., Zaitsev K.V., Khlusov I.A. [et al.] // Medicine and education. - 2014. - No. 6. - P.

4. Фибробласты как объект изучения пролиферативной активности in vitro / В.И. Кузьмичева, Л.Т. Волова, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Наука и инновации в медицине. – Т.5(3).2020.210-214.

Fibroblasts as an object of studying proliferative activity in vitro / Kuzmicheva V.I., Volova L.T., Gilmiyarova F.N. et al. // Science and innovations in medicine. - T.5 (3).2020.210-214.

5. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. Frisch SM, Francis H // J Cell Biol. 1994 Feb; 124(4):619-26.

6. Effect of structure, topography and chemistry on fibroblast adhesion and morphology. M.A. Mateos-Timoneda, O. Castano, J.A. Planell & Elisabeth Engel Journal of Materials Science: Materials in Medicine volume 25, pages1781–1787(2014).

7. Fibroblast response is enhanced by poly (L-lactic acid) nanotopography edge density and proximity / K.R Milner, C.A Siedlecki // Int J Nanomedicine. 2007 Jun; 2(2): 201–211.

8. Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. J Cell Biol. 1994; 124:619–626.

9. Huang SJ. Poly (lactic acid) and copolyesters. In: Bastioli C, editor. Handbook of biodegradable polymers. Shawbury: Rapra Technology; 2005. p. 287–301.

10. Hutmacher D.W., Schantz T., Zein I., Ng K.W., Teoh S.H., Tan K.C. Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 55(2): 203–216. DOI:10.1002/1097-4636(200105)55:23.0.CO;2-7

11. Jorge P., Domingos M., Gloria A., Ciurana J. BioCell printing: Integrated automated assembly system for tissue engineering constructs. *CIRP Annals – Manufacturing Technology.* 2011; 60 (1): 271–274. DOI: 10.1016/J.CIRP.2011.03.116.

12. Uttayarat P, Toworfe GK, Dietrich F, et al. Topographic guidance of endothelial cells on sil-

icone surfaces with micro- to nanogrooves: Orientation of actin filaments and focal adhesions. *J Biomed Mater Res A.* 2005;75A:668–80.

13. Zhong S.P., Zhang Y.Z., Lim C.T. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2010; 2(5): 510–525.

А.А. Иванова, А.Ф. Потапов

## СМЕРТНОСТЬ И ИНВАЛИДИЗАЦИЯ НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.21

УДК314.48 (571.56)

Дана оценка уровню смертности населения Якутии в результате воздействия чрезмерно низкой природной температуры в 2011-2019 гг. и уровню инвалидизации в 2014-2019 гг. Выявлено, что воздействие чрезмерно низкой природной температуры (холодовая травма) занимает третье ранговое место в структуре внешних причин смертности населения Якутии после самоубийств и убийств. Уровень смертности населения в результате холодовой травмы превышает показатель смертности в результате дорожно-транспортных происшествий. При этом уровень инвалидизации по причине отморожений тяжелой степени, приведших к увечьям, относительно невысок.

**Ключевые слова:** Крайний Север, низкая природная температура, смертность, инвалидизация.

An assessment of the mortality rate of the population of Yakutia as a result of exposure to excessively low natural temperatures in 2011-2019 and the level of disability in 2014-2019 has been given. It was revealed that the impact of excessively low natural temperature (cold injury) ranks third in the structure of external causes of death of the population of Yakutia after suicides and homicides. The death rate of the population due to cold injury exceeds the death rate as a result of road traffic accidents (RTA). At the same time, the level of disability due to severe frostbite, which led to injuries, is relatively low.

**Keywords:** Far North, low natural temperature, mortality, disablement.

**Введение.** Потери здоровья населения (инвалидизация, преждевременная смертность) в результате воздействия низкой природной температуры являются одной из малоизученных проблем здравоохранения. Данные научных публикаций свидетельствуют об актуальности данного вопроса в мировом масштабе. Так, в США за период 2003-2013 гг. зафиксировано 13419 смертей от гипотермии, что составляет 0,3-0,5 случая на 100 тыс. населения. При этом доля лиц мужского пола составила 67%; также прослеживается возрастная особенность – для лиц старше 65 лет коэффициент составил 1,8-1,1 случая на 100 тыс. населения [5]. В Швеции смертность в результате гипотермии, отморожения и переохлаждения в холодной воде составляет 3,4, 1,5 и 0,8 случая на 100 тыс. населения соответственно [4]. Уровень летальности при тяжелой гипотермии, по данным зарубежной литературы, составляет от 12 до 80% и зависит от возраста, предрасполагающих факторов,

причин и сроков начала лечения [5].

Но особенно остра проблема в Российской Федерации, обширные территории которой расположены в северных широтах. В специализированном отделении для лечения пострадавших с термическими поражениями Амурской области больные с холодовой травмой составляют 12-19% (60-90 чел. ежегодно). Краевой показатель госпитализации больных с холодовой травмой в Читинской области составляет 1,9 случая на 10000 населения в год [1].

Среди субъектов Российской Федерации Якутия занимает первое место по занимаемой территории (3103,2 км<sup>2</sup>), а по плотности населения – 83 место из 85 регионов (0,3 чел. на 1 км<sup>2</sup>); 90% территории не имеет круглогодичного транспортного доступа. Холодное время года в регионе составляет 7 месяцев в году со средней зимней температурой 35-40 °С. В таких условиях воздействие низкой природной температуры на человеческий организм занимает особое место в структуре причин смертности от внешних причин, являясь острой медико-социальной проблемой.

Следует отметить, что медико-демографическая ситуация в Республике Саха (Якутия) в течение 1990-2014 гг. характеризовалась высоким

уровнем преждевременной смертности от предотвратимых причин, прежде всего, несчастных случаев, травм и отравлений. В структуре основных причин смертности населения внешние причины стабильно занимали второе ранговое место после болезни системы кровообращения [2]. Начиная с 2015 г., внешние причины отошли на третье место (болезни системы кровообращения – новообразования – внешние причины). Снижение показателя смертности от всех видов внешних причин в 2011-2019 гг. составило 39,8% (с 181,8 до 109,4 на 100 тыс. населения). В официальной статистике причин смертности от внешних причин принято выделять в основном транспортные причины, в том числе дорожно-транспортные происшествия, насильственную смертность (убийства, самоубийства), случайные отравления алкоголем, случайные утопления, случайные падения и т.д. Холодовая травма же учитывается в числе «прочих» причин, в связи с чем реальная картина о потерях здоровья населением в результате воздействия низкой природной температуры остается скрытой.

**Целью** настоящего исследования являлось изучение проблемы смертности и инвалидизации населения Республики Саха (Якутия) в результате

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., проф., iaa\_60@mail.ru, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., зав. кафедрой.



воздействия низкой природной температуры в 2011-2019 гг.

**Материалы и методы.** Анализ показателей смертности населения от воздействия низкой природной температуры в Республике Саха (Якутия) проведен выборочным статистическим методом по официальным данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) за 2011-2019 гг. По инвалидизации изучены данные Федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Саха (Якутия)» за 2014-2019 гг. Для изучения смертности критериями отбора по МКБ-10 выбран шифр 302 (Воздействие чрезмерно низкой природной температуры), для изучения инвалидизации - коды Т34 (Отморожение с некрозом тканей), Т35 (Отморожение, захватывающее несколько областей тела, и неуточненное отморожение), Т69,8 (Другие уточненные эффекты воздействия низкой температуры).

**Результаты исследования.** В течение изучаемого периода отмечена положительная динамика снижения

показателей смертности населения республики от внешних причин: от всех видов внешних причин на 39,8% (с 181,8 до 109,4 на 100 тыс. населения), самоубийств – на 42,3% (с 39,7 до 22,9 на 100 тыс. населения), убийств – на 52,0% (с 27,9 до 13,4 на 100 тыс. населения), холодовой травмы – на 53,0%, от всех видов транспортных несчастных случаев – на 54% (с 18,9 до 8,7 на 100 тыс. населения), в том числе в результате ДТП – на 47,0% (с 16,4 до 8,7 на 100 тыс. населения) (табл.1).

Ретроспективный анализ статистических данных выявил, что ежегодно в Республике Саха (Якутия) от воздействия низкой природной температуры умирает больше людей, чем в дорожно-транспортных происшествиях. По данным Росстата, в результате дорожно-транспортных происшествий в течение 2011-2019 гг. в Республике Саха (Якутия) погибло 1116 чел., а вследствие воздействия чрезмерно низкой природной температуры - на 16,7% больше (1339), соответственно, коэффициенты смертности составили 12,9 и 15,6 на 100 тыс. населения (табл.2).

Из числа всех погибших от воздей-

ствия низкой природной температуры 75,3% составили мужчины (1008 из 1339). В разрезе основных возрастных групп (в 1297 случаях достоверно установленного возраста погибших) на долю лиц трудоспособного возраста приходилось 78,0%, моложе трудоспособного возраста – 1,2, старше трудоспособного возраста – 20,7%, при этом преобладающую долю составили трудоспособные мужчины – 61,6% (799 из 1297 погибших) (табл.3). Представленные данные подтверждают сохранение «сверхсмертности» мужского населения, несмотря на значительную положительную динамику в последние годы.

Другой серьезной медико-социальной проблемой является инвалидизация в результате отморожения конечностей. Безусловно, что ампутация конечности влечет тяжкое увечье, приводящее к ограничению физических возможностей человека, ухудшению качества жизни. В одной из предыдущих публикаций мы указывали факт несоответствия между числом лиц, перенесших ампутацию конечностей, и числом лиц, признанных инвалида-

Таблица 1

Смертность населения Республики Саха (Якутия) от некоторых видов внешних причин в 2011-2019 гг. (абс. число, коэффициент на 100 тыс. населения)

Показатель	2011		2015		2017		2018		2019	
	абс.ч.	на 100 тыс. нас.	абс.ч.	на 100 тыс. нас.	абс.ч.	на 100 тыс. нас.	абс.ч.	на 100 тыс. нас.	абс.ч.	на 100 тыс. нас.
Всего умерших от внешних причин	1740	181,8	1392	145,5	1287	133,6	1184	122,6	1061	109,4
Самоубийства	380	39,7	333	35,1	267	27,7	231	23,9	222	22,9
Убийства	267	27,9	198	20,7	175	18,2	138	14,3	130	13,4
Воздействие низкой природной температуры	195	20,4	145	15,1	147	15,3	128	13,3	93	9,6
Все виды транспортных несчастных случаев	181	18,9	125	13,1	119	12,3	117	12,1	84	8,7
<i>Из них, в ДТП</i>	157	16,4	119	12,4	112	11,6	114	11,8	84	8,7

Таблица 2

Количество погибших в результате дорожно-транспортных происшествий и воздействия низкой природной температуры в 2011-2019 гг.

Причина смерти	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Всего	
	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.	абс. ч.	на 100 тыс. нас.
Дорожно-транспортные происшествия	157	16,4	134	14,0	156	16,3	140	14,6	119	12,4	100	10,4	112	11,6	114	11,8	84	8,7	1116	12,9
Воздействие низкой природной температуры	195	20,4	164	17,6	150	15,7	158	16,5	145	15,1	159	16,5	147	15,3	128	13,3	93	9,6	1339	15,6

Таблица 3

**Количество умерших в результате воздействия низкой природной температуры в 2011-2019 гг. по основным возрастным группам\***

Возрастная группа	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Всего	Уд. вес (%)
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.		
Моложе трудоспособного возраста	4	1	0	1	2	0	2	0	0	0	3	-	1	-	-	-	2	-	16	1,2
В трудоспособном возрасте	108	34	113	24	85	28	91	25	80	35	97	20	92	19	79	19	54	9	1012	78,0
Старше трудоспособного возраста	21	14	12	8	17	11	20	12	18	10	20	13	16	19	19	11	16	12	269	20,7
Всего	133	49	125	33	104	39	113	37	98	45	120	33	109	38	98	30	72	21	1297	-
Возраст не указан	13	-	5	1	6	1	6	2	2	-	4	2	-	-	-	-	-	-	42	3,1
Итого	146	49	130	34	110	40	119	39	100	45	124	35	109	38	98	30	72	21	1339	-

\* Моложе трудоспособного возраста – 0-15 лет, трудоспособный возраст – мужчины 16-59 лет, женщины – 16-54 лет, старше трудоспособного возраста – мужчины 60 лет и старше, женщины – 55 лет и старше.

ми по данной причине. К примеру, в 2014-2016 гг. в специализированном отделении термических травм 40 чел. перенесли ампутацию нижних конечностей на уровне голени и стопы и 9 чел. – ампутацию руки на уровне предплечья и кисти (не считая случаев ампутации пальцев), а признано инвалидами всего 14. В целом, по данным ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Саха (Якутия)», в 2014-2016 гг. число граждан, признанных инвалидами вследствие воздействия чрезмерно низкой природной температуры, составило 27. Наиболее распространенной причиной инвалидизации явилась ампутация отмороженных конечностей (55,6%), в том числе в 66,7% ампутация рук, в 33,3% - ног [3].

По официальным данным ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Саха (Якутия)», в 2017-2019 гг. инвалидами вследствие отморожений (переохлаждений) было признано 154 пострадавших, из них 4 (2,6%) – лица до 18 лет (табл. 4).

По мнению экспертов, официальная статистика дает представление в лучшем случае лишь о половине реально существующих в обществе инвалидов, что связано с рядом обстоятельств. Во-первых, в число пенсионеров не попадает часть лиц, признанных инвалидами по результатам освидетельствования в экспертных комиссиях, но не обратившихся затем в органы социальной защиты. Во-вторых, поскольку учет инвалидности ориентирован на

Таблица 4

**Количество лиц, признанных инвалидами вследствие отморожений (переохлаждений) в 2017-2019 гг.**

Год	Всего детей-инвалидов до 18 лет	Из них признаны:		Всего инвалидов от 18 лет и старше	Из них признаны:	
		при первичном освидетельствовании	при повторном освидетельствовании		при первичном освидетельствовании	при повторном освидетельствовании
2017	1	0	1	59	28	31
2018	1	1	0	47	29	18
2019	2	0	2	44	25	19

источник пенсионного обеспечения, инвалиды, получающие другие виды пенсий (по возрасту, потере кормильца и др.), не попадают в общую статистику. В-третьих, учет инвалидности является ведомственным, поэтому часть инвалидов, получающих пенсии в других ведомствах (например, Министерство обороны, Министерство внутренних дел, Федеральная служба безопасности и др.), также не входят в общую статистику.

**Закключение.** Таким образом, на примере Республики Саха (Якутия) показана острота проблемы воздействия на человеческий организм чрезмерно низкой природной температуры для территорий Крайнего Севера вследствие ее значительной частоты, инвалидизации больных и высокой летальности при тяжелой гипотермии. Обсуждаемая проблема так же, как и другие внешние причины смертности, носит не только медицинский, но и социальный характер, так как выходит

далеко за пределы компетенции системы здравоохранения. Необходимо отметить два основных неблагоприятных фактора - отсутствие самосохранительного поведения (несоблюдение правил безопасности) и распространение алкоголизма, которые играют ведущую роль, как и в ситуации со смертностью в результате дорожно-транспортных происшествий. Иными словами, «холодовой травматизм» является, безусловно, предотвратимым фактором преждевременной смертности и инвалидизации людей преимущественно молодых возрастных групп. Неблагоприятным фоном являются обширная территория региона, большая отдаленность населенных пунктов, бездорожье, отсутствие инфраструктуры и стойкой спутниковой связи для своевременного вызова помощи. Особенно остро в этом плане стоит проблема в арктических районах республики, для решения которой необходима специальная система меро-

приятый со стороны органов государственной власти.

В данной ситуации медицинским работникам приходится работать по факту случившегося, т.е. заниматься лечением (устранением) последствий воздействия травмирующего фактора. Очевидно, что клиническое течение и исход травмы будут зависеть от своевременной диагностики, объема и адекватности первой помощи и последующего, патогенетически обоснованного лечения. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся диагностики и тактики лечения, недостаточно раскрыты или носят противоречивый характер. Отсутствуют единые рекомендации, стандарты лечения пострадавших с обидым охлаждением или отморожением, остаются дискуссионными многие вопросы тактики ведения больных (предпочтительность пассивного или активного согревания при гипотермии,

применение экстракорпоральных методов, тромболитической терапии), а также сроков хирургического лечения [2]. Указанные моменты свидетельствуют о необходимости разработки клинических рекомендаций по диагностике и принципам лечения результатов воздействия чрезмерно низкой температуры (холодовой травмы), основанных на данных современных научных исследований и накопленного практического опыта.

### Литература

1. Актуальные вопросы лечения термической травмы: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. - Якутск, 2015.  
Proceedings of the Interregional Conference 'Topical issues of thermal injury treatment'. - Yakutsk, 2015
2. Иванова А.А. Региональные особенности преждевременной смертности населения Републики Саха (Якутия) и оценка экономического ущерба: автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.02.03 / Иванова Альбина Аммосовна ; [Нац. науч.-исслед. ин-т обществ. здоровья им. Н.А. Семашко]. - М., 2016. - 50 с.

спублики Саха (Якутия) и оценка экономического ущерба: автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.02.03 / Иванова Альбина Аммосовна ; [Нац. науч.-исслед. ин-т обществ. здоровья им. Н.А. Семашко]. - М., 2016. - 50 с.

Ivanova A.A. The regional patterns of premature mortality of the population in the Sakha Republic (Yakutia) and the economic damage assessment // Doctoral dissertation, Semashko National Research Institute of Public Health. - Moscow, 2016. - 50 p.

3. Alexander F. Potapov, PhD, ScD<sup>1</sup>; Albina A. Ivanova, PhD, ScD<sup>1</sup>; Revo Z. Alekseev, PhD, ScD<sup>1</sup>; Svetlana V. Semenova<sup>2</sup>. Cold Trauma in the Structure of External Causes of Mortality and Disability in the Republic of Sakha (Yakutia) // International Journal of Biomedicine 8(3) (2018) 228-231. DOI: 10/21103/Article8(3)\_OA12.

4. Brändström H, Johansson G, Giesbrecht GG, Ångquist KA, Haney MF. Accidental cold-related injury leading to hospitalization in northern Sweden: an eight-year retrospective analysis // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. - 2014; 22:6.

5. [http://Hypothermia-related deaths www.researchgate.net/publication/272517025\\_Hypothermia-Related\\_Deaths\\_Wisconsin\\_2014\\_and\\_United\\_States\\_2003-2013](http://Hypothermia-related%20deaths%20www.researchgate.net/publication/272517025_Hypothermia-Related_Deaths_Wisconsin_2014_and_United_States_2003-2013).

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, С.И. Софронова,  
А.С. Гольдерова, П.М. Иванов

## ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.22

УДК 618.146-006.6-084(571.56)

Проведено цитологическое исследование шейки матки у женщин в возрасте от 18 до 44 лет. Установлено, что наиболее высокий показатель фоновых и предраковых заболеваний шейки матки приходится на женщин в возрасте 30-44 лет. Ранняя диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки будут способствовать снижению уровня заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

**Ключевые слова:** диагностика, дисплазия, шейка матки.

The cytological study of the cervix was carried out in women aged 18 to 44 years. It was found that the higher rate of background and precancerous diseases of the cervix is noted in women aged 30-44 years. Early diagnosis and treatment of underlying and precancerous diseases of the cervix will contribute to improving the early diagnosis, monitoring, and prognosis of CU cancer.

**Keywords:** diagnostics, dysplasia, cervix.

Несмотря на последние достижения в диагностике и лечении заболеваний шейки матки, патология ее остается актуальной проблемой. Особое значение представляет патология шейки матки у женщин репродуктивного воз-

раста. В последнее время отмечается рост заболеваний шейки матки у женщин в возрасте до 40 лет [5,10]. Учитывая омоложение заболевания, у женщин в активной репродуктивной фазе появляется уязвимость в развитии различных онкологических процессов [11]. Высокая распространенность неопластической патологии шейки матки обусловлена поражением папилломавирусной инфекцией [4,7,12]. Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) и другими заболеваниями, передающимися половым путем, в 10 раз повышает риск развития дисплазий [1-4,14]. В современной практике патология шейки матки разделяется на фоновые, предраковые и опухолевые процессы. К фоновым заболеваниям относятся дискератозы, железистые

гиперплазии и эрозии, к предраковым - умеренная и тяжелая дисплазии. Особенности гормонального баланса у женщин репродуктивного возраста, который зависит от экзогенных гормонов, обуславливает преобладание фоновых заболеваний у них [6,8]. Своевременная диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки способствуют раннему предотвращению возникновения рака шейки матки, который занимает четвертое место среди злокачественных новообразований у женщин в России [6,15].

**Цель исследования:** изучение частоты встречаемости фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста в Якутии.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., kirillinaamp@mail.ru, **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., irinakon.07@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., с.н.с., petr\_ivanov\_38@mail.ru; **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., проф., зав. НИЛ Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, hoto68@mail.ru.

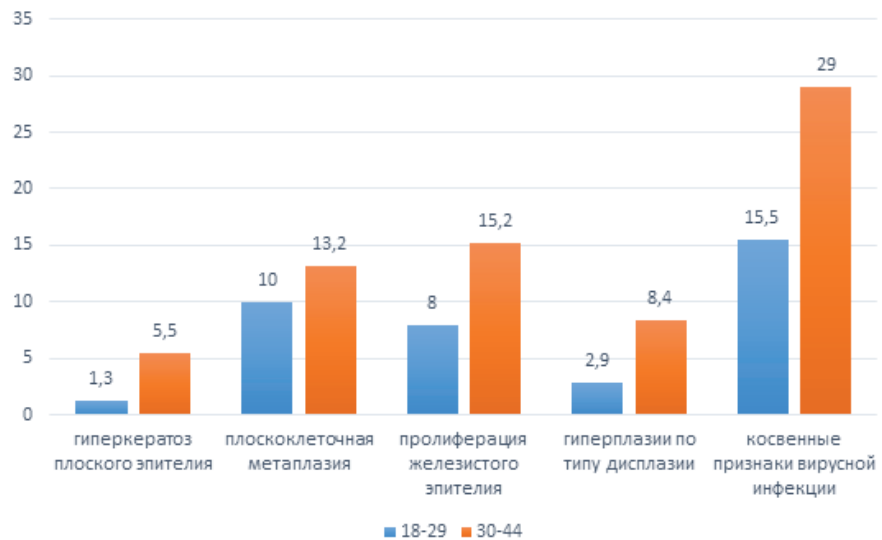


**Материалы и методы исследования.** На базе Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова проведен анализ мазков, взятых со слизистой шейки матки и цервикального канала у 2280 женщин в возрасте от 18 до 44 лет. Материалы доставлялись из лечебно-профилактических учреждений Республики Саха (Якутия) с информированного согласия респондентов на исследование согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП.

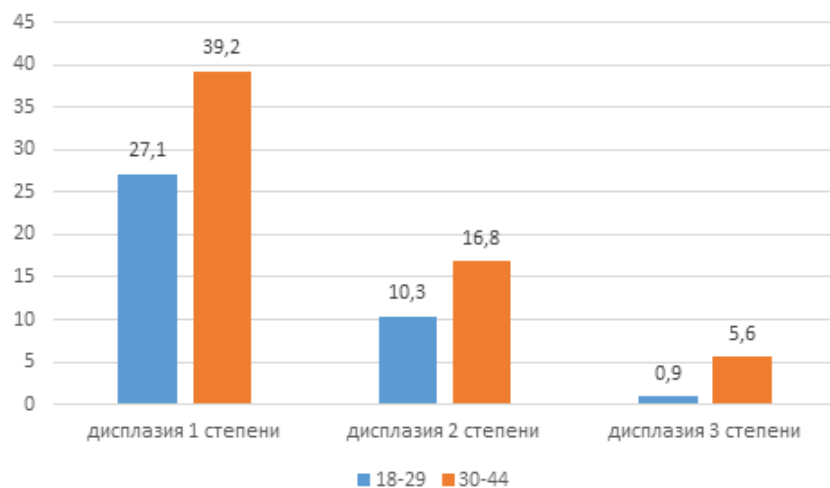
Цитологическое исследование включало подготовку эксфолиативных цервикальных мазков в соответствии с общепринятой методикой, которая характеризовалась высушиванием на воздухе и окрашиванием по методу Романовского-Гимзе. Результаты исследования соответствовали клинкоморфологической классификации Я.В. Бохмана (1976).

**Результаты и обсуждение.** У 417 обследованных женщин (18,28%) выявлены фоновые заболевания и дисплазии различной тяжести. Фоновые заболевания диагностированы у 310 женщин, что составило 74,4% от числа женщин с выявленной патологией шейки матки. Для нашего исследования были сформированы 2 группы сравнения по возрастным признакам: I группа – женщины от 18 до 29 лет и II группа – от 30 до 44 лет. Установлена высокая частота фоновых заболеваний у 193 женщин II группы, составило 62,3% от всех женщин с фоновыми заболеваниями, в I группе - 117 случаев (37,7%). Структура фоновых заболеваний представлена на рис. 1. При фоновых заболеваниях шейки матки чаще была выявлена плоскоклеточная метаплазия и пролиферация железистого эпителия, каждая из которых была обнаружена в 72 случаях (по 23,2%). Из них плоскоклеточная метаплазия встречалась в обеих группах практически одинаково – в 41 (13,2%) и 31 (10%) случаях соответственно. Пролиферация железистого эпителия чаще встречалась среди женщин в возрасте 30-44 лет – 47 (15,2%) случаев. Гиперплазия по типу дисплазии была диагностирована у 35 женщин, максимальное значение ее частоты отмечено в возрастной категории 30-44 лет и составила 8,4%. Гиперкератоз встречался значительно реже - у 21 женщины (в 6,7% случаев от общего числа женщин с фоновыми заболеваниями). Максимальное значение частоты встречаемости данной патологии отмечалось также в возрастной группе 30-44 лет (5,5%).

Было обнаружено 110 случаев с косвенными признаками вирусной ин-



**Рис. 1.** Частота встречаемости фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста (%)



**Рис. 2.** Динамика встречаемости дисплазий у женщин репродуктивного возраста (%)

фекции, что составило 35,5% от общего числа женщин с фоновыми заболеваниями. Наибольшее количество данной патологии выявлено у женщин II группы – 62 случая (20%) против 48 случаев (15,5%) в I группе.

Дисплазии шейки матки различной степени тяжести выявлены у 107 женщин. Анализ частоты встречаемости дисплазий шейки матки показал, что наиболее чаще регистрируется дисплазия I степени – 71 (66,3%). Наибольшее количество наблюдалось во II возрастной группе - в 1,5 раза больше (39,2% против 27,1%) (рис.2). По литературным данным, у женщин с нормальным гормональным фоном при отсутствии хронического воспаления стромы в основном наблюдается спонтанный регресс дисплазии I степени [13]. Дисплазия II степени также наиболее чаще встречалась у жен-

щин в возрасте 30-44 лет, составила 16,8%, в I группе – 10,3%. Более тяжелое поражение (дисплазия 3 степени) регистрировалось в 6 раз больше во II группе (5,6%), нежели в I - 0,9%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди женщин от 29 до 44 лет, соответствующих возрасту фертильности, прошедших обследование в Клинике СВФУ, максимальная частота регистрации фоновых и предраковых заболеваний шейки матки приходится на женщин в зрелом фертильном возрасте – от 30 до 44 лет.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные цитологического исследования женщин репродуктивного возраста, проживающих в Республике Саха (Якутия), обратившихся за медико-профилактической помощью, показали, что у женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки

матки чаще регистрируются фоновые заболевания. Ранняя диагностика патологии шейки матки выявила относительно низкую частоту выявленных предраковых заболеваний. Но этот показатель остается высоким, так как 25 % женщин имеет предраковое состояние. Показано, что у женщин в возрасте 30-44 лет чаще, чем у женщин 18-29 лет, диагностируются фоновые заболевания шейки матки, косвенные признаки папилломавирусной инфекции, дисплазии I и II степени и значительно чаще тяжелые поражения эпителия - дисплазии III степени.

Это диктует необходимость скрининга женщин репродуктивного возраста для раннего выявления данной патологии, профилактики и своевременного лечения, что позволит снизить число запущенных форм рака, повысить качество жизни женщин и повысить их репродуктивные способности.

*Статья выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования. (МО6;01;01)» (№ 0556-2014-0006).*

## Литература

1. Брико Н.И. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2017. - 16 (2(93)). - С. 10-15.
2. ВОЗ. Стратегии и лабораторные методы для усиления эпиднадзора за инфекциями, передаваемыми половым путем. - ВОЗ, 2014. - 100с.
3. WHO. Strategies and laboratory techniques to strengthen surveillance for sexually transmitted infections. - WHO, 2014. - 100 p.
4. Коханевич Е.В. Кольпоцервикоскопия / Е.В. Коханевич, К.П. Ганина, В.В. Суменко. - Киев, 1997.
5. Kokhanevich E.V. Colposcervicoscopy / E.V. Kokhanevich, K.P. Ganina, V.V. Sumenko. - Kiev, 1997.
6. Кустаров В.Н. Патология шейки матки / В.Н. Кустаров, В.А. Линде. - СПб., 2002. - 143 с.
7. Kustarov V.N. Pathology of the cervix / V.N. Kustarov, V.A.Linde. - SPb., - 2002. - 143 p.
8. Никулина И.Е. Клинико-лабораторная характеристика состояния здоровья женщин до выявления у них патологических процессов эктоцервикса / И.Е. Никулина // Аспирантский вестник Поволжья. - 2015. - №1-2. - С.30-36.
9. Nikulina I.E. Clinical and laboratory characteristics of the state of health of women before revealing their pathological processes of the exocervix / I.E. Nikulina // Postgraduate Bulletin of the Volga Region. - 2015. - No. 1-2. - P.30-36.
10. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практическая онкология. - 2002. - Т.3, №3. - С.156-165
11. Novik V.I. Epidemiology of cervical cancer, risk factors, screening / V.I. Novik // Practical Oncology. - 2002. - Vol. 3, No. 3. - P.156-165.
12. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки / П.С. Русакевич. - Минск, 1998. - 368 с.
13. Rusakevich P.S. Background and precancerous diseases of the cervix / P.S. Rusakevich. - Minsk, 1998. - 368 p.
14. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика: справ. пособие / П.С. Русакевич. - М.: Выш.шк., 2000. - 368 с.
15. Rusakevich P.S. Diseases of the cervix: symptoms, diagnosis, treatment, prevention: ref. manual / P.S. Rusakevich. - M.: Vysh.shk., 2000. - 368 p.
16. Татарчук Т.Ф. Патология шейки матки. Какие задачи стоят перед врачом гинекологом? / Т.Ф.Татарчук, Т.Н.Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - 2013. - №1(9). - С.39-48.
17. Tatarchuk T.F. Pathology of the cervix. What are the tasks facing the gynecologist? / T.F. Tatarchuk, T.N. Tutchenko // Reproductive endocrinology. - 2013. - No. 1 (9). - P. 39-48.
18. Фотодинамическая терапия фоновых заболеваний шейки матки / Торчинов А.М., Умаханова М.М., Дуванский Р.А. [и др.] // Лазерная медицина. - 2013. - Т.17, вып.4. - С.8-15.
19. Photodynamic therapy of background diseases of the cervix / A.M. Torchinov, M.M. Umakhanova, R.A. Duvansky. [et al.] // Laser medicine. - 2013. - Vol. 17, issue 4. - P. 8-15.
20. Шоонаева Н.Дж. Патология шейки матки: причины и проблемы современности / Н.Дж. Шоонаева, В.А. Выборных, А.М. Асанбекова / Научное обозрение. - 2020. - №4. - С.55-59.
21. Shoonaeava N.J. Pathology of the cervix: causes and problems of our time / N.J. Shoonaeava, V.A. Vybornykh, A.M. Asanbekova / Scientific Review. - 2020. - No. 4. - P.55-59.
22. Hagen B. The outcome of pregnancy after CO-2 laser ionization of the cervix / B.Hagen, F.E.Skjeldestad // Br.J.Obstet.Gynaecol. - 1993. - Vol.100, P.717-720.
23. Machado F.A. Immune response and immunotherapy in intraepithelial and invasive lesions of the uterine cervix / F.A.Machado, Janssens J.P., M.A.Michelin // Clin Exp Obster Gynecol. 2012;39(1):27-31.
24. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018; 320 (320(7)):674-686.
25. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [Electronic resource]. - URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (date of access 5.04.2021)



С.А. Евсеева, Т.Е. Бурцева, Т.М. Климова, Н.А. Данилов,  
В.Б. Егорова, В.Г. Часнык

## СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИПОФИЗ-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ АРКТИЧЕСКИХ РАЙОНОВ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.23

УДК 614.3

В статье представлены данные исследования сезонных колебаний гормонов гипофиз-тиреоидной системы у детей арктических районов Якутии. Установлены более высокие уровни ТТГ в зимний период, которые следует рассматривать как физиологические сдвиги, отражающие адаптацию к смене сезона года.

**Ключевые слова:** гормоны, гипофиз, щитовидная железа, тиреотропный гормон, тиреоидный профиль, Якутия, сезоны, Арктика.

The article presents data from the study of seasonal fluctuations in the hormones of the pituitary-thyroid system in children of the Arctic regions of Yakutia. Higher levels of TSH in winter have been established, which should be considered as physiological changes reflecting adaptation to the change of season of the year.

**Keywords:** hormones, pituitary gland, thyroid gland, thyroid-stimulating hormone, thyroid profile, Yakutia, seasons, Arctic.

**Введение.** Воздействие комплекса экстремальных климатогеографических факторов на Севере сопровождается динамическими сдвигами параметров функциональных систем организма человека. В регуляции этих адаптивных перестроек ведущую роль играет эндокринная система. Щитовидная железа рассматривается как один из основных компонентов, обеспечивающих эффективную адаптацию к условиям холодного климата [3, 9]. В условиях Арктики активность щитовидной железы зачастую лимитируется низким содержанием йода, необходимого для ее нормального функционирования [1, 4, 7].

В детском и подростковом периоде даже незначительный сдвиг адапционных процессов может привести к развитию болезни, а при отсутствии коррекции - к её хронизации [5, 7, 8]. Гормоны щитовидной железы влияют на обменные процессы, происходящие в организме, на рост и развитие ребенка. Анализ литературы показал, что, несмотря на наличие исследований, посвященных возрастным и половым особенностям [2, 5, 7, 8], недостаточно

информации о сезонных изменениях гипофиз-тиреоидной системы у детей.

В связи этим **целью** исследования было изучение сезонной динамики показателей гипофиз-тиреоидной системы у детей арктических районов Республики Саха (Якутия) как одного из компонентов адаптации к экстремальным условиям среды обитания.

**Материалы и методы.** Панельные исследования проводились среди детей и подростков арктических районов Якутии в ходе выездных медицинских экспедиций в 2018-2020 гг. Всего обследовано 362 ребенка, проживающих в Булуномском, Анабарском, Аллаиховском, Нижнеколымском, Верхнеколымском районах РС(Я). Распределение обследованных детей и подростков по полу, возрасту, сезону забора биологического материала представлены в табл. 1.

Лабораторные исследования были проведены на базе клинико-диагностической лаборатории Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Иммуноферментным методом определены тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (Св.Т4).

Исследование было одобрено ло-

кальным этическим комитетом по био-медицинской этике при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (г. Якутск, протокол №4 от 1 марта 2018 г.).

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

**Результаты и обсуждение.** Распределение уровней ТТГ, Св.Т4 в половозрастных группах представлено в табл. 2. Во всех группах значения, соответствующие верхнему квартилю распределения показателей, находились в диапазоне лабораторной нормы. При сравнении подгрупп по возрасту отдельно среди девочек и мальчиков во время двух сезонов не выявлено статистически значимых различий в содержании изучаемых показателей в сыворотке крови ( $p > 0,005$ ). Не установлено также различий в каждой возрастной группе в зависимости от пола ( $p > 0,005$ ). Таким образом, в изучаемой группе уровни ТТГ и Св.Т4 не зависе-

**ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedukt@mail.ru; **ДАНИЛОВ Николай Андреевич** – аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф. СПбГПМУ.

Таблица 1

Количество обследованных детей по полу и возрасту

Пол и возраст обследованных	Сезон забора анализов крови на ИФА	
	зима	весна
Девочки 10-14 лет	59	53
Девочки 15-18 лет	54	34
Мальчики 10-14 лет	53	40
Мальчики 15-18 лет	33	36
Всего	199	163



Таблица 2

## Сравнение уровней ТТГ, Св.Т4 по сезонам года\*

Показатель	Зима	Весна	p
Девочки 10-14 лет			
ТТГ, мМЕ/мл	2,1 (1,4; 3,1)	1,8 (1,2; 2,5)	0,055
Свободный Т4, пмоль/л	14,0 (9,6; 16,9)	12,7 (11,5; 14,4)	0,857
Девочки 15-18 лет			
ТТГ, мМЕ/мл	1,9 (1,3; 2,6)	1,3 (1,0; 1,8)	0,003
Свободный Т4, пмоль/л	14,2 (10,5; 16,1)	12,8 (11,0; 14,8)	0,318
Девочки 10-18 лет			
ТТГ, мМЕ/мл	2,0 (1,4; 2,8)	1,6 (1,1; 2,1)	0,002
Свободный Т4, пмоль/л	14,2 (9,8; 16,7)	12,8 (11,4; 14,5)	0,373
Мальчики 10-14 лет			
ТТГ, мМЕ/мл	2,1 (1,7; 3,2)	1,6 (1,1; 2,3)	0,001
Свободный Т4, пмоль/л	12,8 (9,3; 16,1)	12,9 (11,4; 14,5)	0,411
Мальчики 15-18 лет			
ТТГ, мМЕ/мл	2,1 (1,5; 3,3)	1,6 (1,3; 2,4)	0,028
Свободный Т4, пмоль/л	11,6 (9,4; 15,5)	14,1 (12,6; 15,02)	0,015
Мальчики 10-18 лет			
ТТГ, мМЕ/мл	2,1 (1,7; 3,2)	1,6 (1,1; 2,3)	<0,001
Свободный Т4, пмоль/л	12,3 (9,3; 1,0)	13,6 (12,0; 14,8)	0,034

Примечание. \* — данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха в формате ME (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>); p - достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

ли от возраста и половой принадлежности детей. В дальнейшем анализе сравнивались показатели в зависимости от сезона года (зима и весна). Ограничением данного исследования в отношении оценки сезонной динамики показателей является поперечный дизайн, при котором в каждый сезон формировались независимые группы. Тем не менее данное исследование крайне актуально ввиду того, что определяет перспективные направления исследований.

При сравнении каждой половозрастной группы по уровню анализируемых показателей в разные сезоны года более стабильные различия наблюдаются в содержании ТТГ (табл. 2). Причем во всех группах они имеют одинаковую направленность в сторону более высоких значений в зимний период. Что касается уровня свободного Т4, то статистически значимые различия наблюдаются только среди юношей 15-18 лет.

Ранее сезонные отличия в показателях гипофиз-тиреоидной системы были описаны у взрослого контингента, проживающего в Центральной Якутии. Было показано наличие сезонной динамики гормонов щитовидной железы, а также установлены признаки «полярного Т3 синдрома» [6, 10, 11].

Свидетельства о наличии сезонных колебаний ТТГ в литературе несколько противоречивы. Так, при обследовании 206486 пациентов Пекинского медицинского колледжа наибольшие показатели ТТГ наблюдались в зимний период и была установлена отрицательная корреляционная связь с температурой внешней среды ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,001$ ) [9]. При использовании «больших» данных анализ с включением 1,5 млн наблюдений показал, что уровни ТТГ были наиболее высокими в летний и зимний периоды, независимо от уровня периферических гормонов, возраста, пола и температуры окружающей среды [12].

**Заключение.** Результаты нашего исследования свидетельствуют о сезонных изменениях в регуляции гипофиз-тиреоидной системы у детей и подростков арктических районов Якутии. Более высокие уровни ТТГ в зимний период следует рассматривать как физиологические сдвиги, отражающие адаптацию к смене сезона года. Более четко отследить изменения гипофиз-тиреоидной системы возможно в формате продольного исследования. Несомненно, одним из перспективных направлений исследований становится определение физиологической нормы для регио-

нов с широким сезонным фотопериодизмом и температурным диапазоном. В дальнейших исследованиях необходимо оценить влияние фотопериодизма, температурного фактора на степень этих флюктуаций. Эти данные могут расширить наше понимание физиологии адаптации к условиям среды, а также повлиять на стратегию ведения пациентов с субклиническим гипотиреозом в условиях Арктики.

*Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035\_Арктика).*

## Литература

1. Демин Д.Б. Функциональное становление эндокринной системы у детей и подростков, проживающих на различных географических широтах европейского севера России: Автореф. дис. ... к.б.н. / Д.Б. Демин.- Архангельск, 2006.-20 с.  
Demin D.B. Functional formation of the endocrine system in children and adolescents living in different geographical latitudes of the European north of Russia: Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences.- Arkhangelsk, 2006. – 20 p.
2. Ефименко М.В. Сезонная динамика показателей иммунитета и иммуноэндокринных взаимосвязей у подростков Приамурья / М.В. Ефименко, Р.В. Учакина // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке.- 2012.- Т. 14, № 7.- С. 122-123. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21484365>
3. Ефименко М.В., Учакина Р.В. Seasonal dynamics of indicators of immunity and immunoen-docrine relationships in adolescents of the Amur region // Electronic scientific and educational bulletin of Health and Education in the XXI century.- 2012.- Vol. 14.- No. 7.- P. 122-123. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21484365>
4. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р.В. Кубасов // Вестник РАМН. - 2014. -Т.69, №9-10.- С.102-109. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22649050>  
Kubasov R.V. Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.-2014.- 9–10. -P.102–109. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22649050>
5. Распространенность йоддефицитных состояний у детей школьного возраста / Н.М. Попова, И.В. Духтанов, Л.Ф. Хузина [и др.] //Международный научно-исследовательский журнал.- 2019.- № 11-1 (89).- С. 123-129.  
The prevalence of iodine deficiency conditions in school-age children/ N. M. Popova, I. V. Dukhtanov, L. F. Khuzina [et al.] // International Research Journal.- 2019.- № 11-1 (89). - P. 123-129.

5. Самсонова М.И. Этнические и экологические факторы в формировании здоровья подростков Республики Саха (Якутия) в процессе их роста и развития: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / М.И. Самсонова.-Хабаровск, 2012.-45 с.

Samsonova M. I. Ethnic and environmental factors in the formation of adolescent health in the Republic of Sakha (Yakutia) in the process of their growth and development // Abstr. dis. ... candidate of medical sciences.- Khabarovsk, 2012. - 45с.

6. Сезонная динамика гормонов щитовидной железы у коренного населения Якутии / М.Е. Балтахинова, Т.М. Климова, В.И. Федорова [и др.] //Экология и здоровье человека на Севере. Сборник научных трудов V Конгресса с международным участием. - Якутск, 2014. - С. 145-149.

Seasonal dynamics of thyroid hormones in the indigenous population of Yakutia / M. E. Baltakhinova, T. M. Klimova, V. I. Fedorova [et al.] // Ecology and human health in the North. Collection of scientific papers of the V Congress with International Participation-. Yakutsk, 2014. - P. 145-149.

7. Учакина Р.В. Этнические особенности

сезонной вариабельности гормонального статуса у девочек-подростков / Р.В. Учакина, С.В. Кузнецова //Дальневосточный медицинский журнал.- 2006.- № 3.- С. 15-17. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21152112>

Uchakina R.V., Kuznetsova S.V. Ethnic features of seasonal variability of hormonal status in adolescent girls//Far Eastern Medical Journal.- 2006. - No. 3. - P. 15-17. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21152112>

8. Этнические и экологические особенности функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы подростков Дальневосточного региона / Р.В. Учакина, М.И. Самсонова, М.А. Лощенко [и др.] // Современные вопросы педиатрии: Сборник научных трудов III Съезда педиатров Дальневосточного федерального округа, II Съезда детских врачей Республики Саха (Якутия). Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, 2014. - С. 459-465. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21516931>

Ethnic and ecological features of the functional activity of the pituitary-thyroid system of adolescents in the Far Eastern region / R.V. Uchakina, M.I. Samsonova, M.A. Loshchenko

[et al.] // Modern issues of pediatrics. Collection of scientific papers of the III Congress of Pediatricians of the Far Eastern Federal District, the II Congress of Pediatric Doctors of the Republic of Sakha (Yakutia). North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, 2014. - P. 459-465.

9. Data mining: Seasonal and temperature fluctuations in thyroid-stimulating hormone / D Wang, X Cheng, S Yu , [et al.] // Clin Biochem.- 2018.- Sep.-60:59-63. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.08.008.

10. Circumpolar adaptation, social change, and the development of autoimmune thyroid disorders among the Yakut (Sakha) of Siberia / TJ Cepon, JJ Snodgrass, WR Leonard [et al.] // Am J Hum Biol.-2011 Sep-Oct.-23(5):703-9. doi: 10.1002/ajhb.21200.

11. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia/ W.R. Leonard, S.B. Levy, L.A. Tarskaia [et al.]//American Journal of Human Biology. - 2014.- Т. 26.- № 4.- С. 437-445.

12. Semi-annual seasonal pattern of serum thyrotropin in adults/D. Santi, G. Spaggiari, G. Brigante [et al.]// Scientific report.-2019.-9:10786 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47349-4>

И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КАПИЛЛЯРНОГО РУСЛА И ТЕПЛОВИЗИОННОГО ПОРТРЕТА ОРГАНИЗМА У ЮНОШЕЙ-СЕВЕРЯН – ЖИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ ЗОН МАГАДАНСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.24

УДК 612.563; 612.135

Обследованы юноши в возрасте 17-21 год, постоянно проживающие в приморской и континентальной природно-климатических зонах Магаданской области. Регистрировались морфофункциональные показатели сосудов микроциркуляторного русла, а также термографические характеристики различных участков тела. Установлено, что для жителей г. Сусумана характерны более низкие величины диаметра артериального и более высокие значения венозного и переходного отделов капилляров, чем для лиц, проживающих в г. Магадане. При этом для магаданцев выявлены значимо более высокие средние температуры по всем проанализированным областям термографического портрета, чем для юношей г. Сусумана.

**Ключевые слова:** юноши, Северо-Восток, микроциркуляция, термография.

The research involved 364 young men aged 17-21, who are permanent residents in the coastal (Magadan city, n = 217) and continental (the settlement of Susuman, n = 47) climatic zones of Magadan region. Morphofunctional parameters of the microcirculatory bed vessels, as well as thermographic characteristics of different parts of the body were studied. It was found that the residents of Susuman were characterized by smaller arterial diameter and bigger diameters of the venous and transitional sections of the capillaries as compared with those from Magadan. At the same time, significantly higher average temperatures were observed in Magadan subjects through all the analyzed areas of the thermographic picture than it could be seen with examinees from Susuman.

**Keywords:** young men, North-East, microcirculation, thermography

ФГБНУ НИЦ «Арктика» ДВО РАН: **АВЕРЬЯНОВА Инесса Владиславовна** – к.б.н., в.н.с., <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>, [Inessa1382@mail.ru](mailto:Inessa1382@mail.ru), **ВДОВЕНКО Сергей Игоревич** – с.н.с., [orcid.org/0000-0003-4761-5144](http://orcid.org/0000-0003-4761-5144), [Vdovenko.sergei@yandex.ru](mailto:Vdovenko.sergei@yandex.ru).

Капиллярскопия представляет собой способ неинвазивного исследования и диагностики микроциркуляторного кровяного русла [1]. Капиллярскопия дает достоверную информацию о структурных и функциональных параметрах капилляров в реальном режиме времени и в реальных физио-

логических условиях [15]. Важнейшим звеном кровеносного русла является система капилляров, предназначенная для обеспечения органов и тканей всеми веществами, необходимыми для жизнедеятельности. Кровоток в микроциркуляции играет важную роль в поддержании здоровья тканей

и органов путем доставки кислорода и питательных веществ [16]. Помимо вышесказанного функцией микроциркуляции являются также регуляция кровяного давления и тканевой перфузии, а также терморегуляторная функция [17]. Следует отметить, что до настоящего времени остаются до конца не ясны средние популяционные значения по ряду параметров, характеризующих микроциркуляцию, в частности при адаптации к экстремальным условиям Севера.

Ещё одной из интересных и достаточно простых в использовании методик для оценки периферического кровообращения является термография [6], с помощью которой изучают кожную температуру, что даёт возможность оценить интенсивность обменных процессов, так как любое изменение обмена веществ или кровообращения ведёт к перепаду температур кожного покрова, а значит, отражается на термограмме [2]. Поддержание температуры кожи и, следовательно, теплового баланса представляется в простейшем виде как производство тепла, равное теплотерям. Этот метод доказал свою полезность для тепловой визуализации поверхности тела (кожи), которая является главным регулятором теплообмена, а также для наблюдения за терморегуляторной реакцией организма в различных условиях [17].

Исходя из вышесказанного, **целью** данной работы явилось исследование функционального состояния микрососудов и тепловизионных изображений тела у жителей Севера при воздействии различающихся по экстремальности факторов окружающей среды для выявления их особенностей и обоснования использования данных методов оценки в обеспечении механизмов адаптационных перестроек.

**Материал и методы исследования.** Методом случайной выборки было обследовано 364 лица мужского пола в возрасте 17-21 год, постоянно проживающих в приморской (г. Магадан, n=217) и континентальной (г. Сусуман, n=47) природно-климатических зонах Магаданской области. Структура капилляров и микроциркуляции у обследуемых изучалась в зоне эпонихия (кожного валика) ногтевого ложа, поскольку эта область легкодоступна для исследования и в данном месте главная ось капилляров параллельна поверхности кожи, в то время как в других областях она визуализируется как перпендикулярная [14]. Исследование проводилось с применением

капли иммерсионного масла, чтобы максимально увеличить прозрачность кератинового слоя на четвертом и пятом пальцах левой руки ввиду высокой светопрозрачности кожи в этих областях [18]. Исследование было проведено с использованием компьютерного видеокапилляроскопа «Капилляроскан-1» (ООО «Новые энергетические технологии», Сколково). Все записи были сделаны при комфортной температуре окружающей среды от 22 до 25 °С, в первой половине дня, после, как минимум, 15-минутного отдыха, в положении руки на уровне сердца [18]. Участники обследования не имели обморожений, травм рук или наличия сосудистых патологий, которые могли бы повлиять на микроциркуляцию. Также критерием включения в группу обследуемых выступал факт разрешения студентам заниматься физической культурой в рамках образовательной программы, допуск к которой осуществляется после прохождения медицинского обследования.

Оценка плотности сосудов осуществлялась в режиме построения панорамного статического изображения капиллярной сети первой линии с оптическим 200-кратным увеличением. При этом обязательным условием было присутствие характерных (контрастных) капилляров по всему полю зрения. Более детальный анализ производился с помощью 10-секундной видеозаписи при оптическом увеличении в 400 крат конкретного участка кожи с последующим автоматическим подсчетом наблюдаемых капилляров, когда программное обеспечение прибора позволяло получить усреднённое значение морфометрических показателей и скорости движения эритроцитов по конкретно исследованному капиллярам [19].

В работе проанализированы следующие морфофункциональные показатели сосудов микроциркуляторного русла: диаметр артериального, венозного и переходного отделов капилляра (мкм), под которым понимается область сосуда, заполненная видимыми эритроцитами (сами стенки сосудов практически неразличимы при световой микроскопии); длина капилляра (мкм); плотность капиллярной сети (усл. ед.), указывающая на количество наблюдаемых капиллярных петель первого эшелона; величина периваскулярной зоны (мкм), а именно ее линейный размер от максимально удаленной точки данной зоны до ближайшей точки переходного отдела капилляра; скорость в артериальном, венозном и

переходном отделах (мкм\с), отражающая скорость движения эритроцитарной массы в капилляре; коэффициент деформации (усл. ед.), отражающий количество сильноизвитых и поврежденных капилляров [12].

Термография проводилась в положении сидя, с использованием тепловизионной камеры (тепловизор FLIR SC620, компания FLIR Systems, Швеция), обеспечивающей длинноволновую (7,5–13 мкм) визуализацию с тепловой чувствительностью 0,1 °С. Пространственное разрешение составляло 640 x 480 пикселей. Исследование проводилось в соответствии со стандартами, установленными Европейской термографической ассоциацией [13]. Количественный анализ тепловизионных изображений проводили для 7 участков тела, спереди и сзади, в положении сидя (рис. 1): С1 – средняя температура левой подключичной области, С2 – средняя температура правой подключичной области, С3 – средняя температура лба, С4 – средняя температура груди, С5 – средняя температура поверхности живота, С6 – средняя температура верхней части спины, С7 – средняя температура в районе лопаток. Для каждой выбранной области была получена средняя температура поверхности (°С), которая была более репрезентативной для данного участка, чем минимальное и максимальное ее значение. Преимущество инфракрасных систем по сравнению с другими методами измерения температуры заключается в возможности одновременного анализа большого количества изображений-элементов (пикселей) за короткий промежуток времени, после чего возможна обработка изображений в реальном времени [21].

Исследование было проведено после акклиматизации в помещении более 10 мин, что является оптимальным временем привыкания к температуре окружающей среды [8]. Условием включения в исследование являлось отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике Института биологических проблем Севера ДВО РАН (заключение от 25.03.2019 г, протокол № 1). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Обработку полученного материала производили с использованием приклад-



ного пакета Statistica 7.0. Вычислялись средние величины показателей (M) и ошибки средних (m). Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента, при условии нормальности распределения, которое определяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости (p) принимался  $\leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В табл.1 представлены основные морфологические, а также функциональные показатели микроциркуляции капиллярного русла у юношей, проживающих в различных климатогеографических зонах Магаданской области. Примеры капилляроскопических паттернов юношей представлены на рис. 1. Юноши континентальной зоны проживания характеризовались статистически значимо более низкими величинами диаметра артериального отдела капилляров, относительно сверстников приморской зоны проживания, но при этом необходимо указать на нахождение данного показателя на нижней границе нормативного референса (от 7 до 17 мкм) [11], что в большей степени было выражено в группе сусуманцев. Величина диаметра венозного отдела капилляра, для которого нормативный диапазон составляет от 11 до 20,6 мкм [11], имела статистически значимо более высокие значения в группе сусуманцев, с приближением среднего показателя к верхней границе нормативного коридора, тогда как в группе юношей-магаданцев данный показатель приближался к нижней границе нормы. Диаметр петли верхушки капилляра (переходного отдела капилляра) имел более высокие у обследуемых континентальной зоны проживания, при этом в норме он варьирует в пределах от 8 до 21 мкм [11]. Так, в группе юношей приморской зоны данный показатель соответствовал представленной норме, тогда как у юношей-сусуманцев значительно её превышал. При сравнении полученных результатов в нашем исследовании с приводимым в иностранной литературе нормативным диапазоном (от 92 до 295 мкм) для длины капилляра [19] выявлено, что у юношей как приморской, так и континентальной зон проживания данный показатель был выше, при этом наиболее удлинёнными капиллярами характеризовались юноши, проживающие в более экстремальных климатических условиях (континентальная зона проживания). Известно, что более удлинённые капилляры могут быть связаны с на-

личием артериальной гипертензии [20], что в полной мере согласуется с ранее полученными результатами, где для юношей г. Сусумана были отмечены более высокие показатели как систолического ( $133 \pm 1,6$  мм рт. ст.), так и диастолического ( $75 \pm 1,2$  мм рт.ст) артериального давления, тогда как в группе магаданцев данные показатели имели следующие значения:  $125 \pm 0,9$  и  $73 \pm 0,7$  мм рт.ст. соответственно [5].

Следующий показатель – это величина периваскулярной зоны, который используется для оценки микроциркуляции и отражает степень гидратации интерстициального пространства, что дает возможность судить об эффективности функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ [12]. Также с помощью этого показателя можно провести оценку количества функционирующих (т.е. открытых) на момент исследования капилляров, так как в нормальном состоянии у человека одновременно

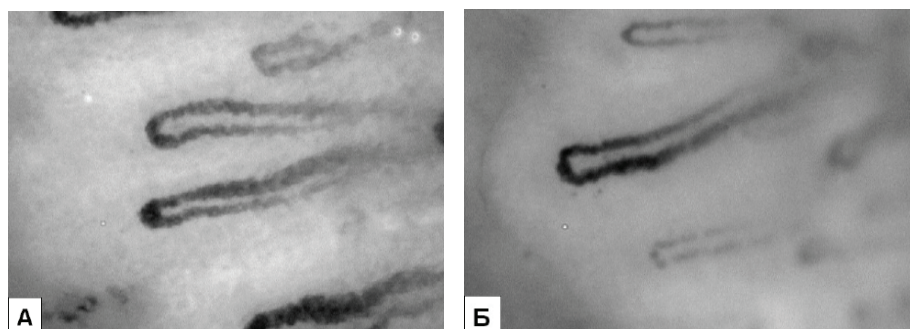
открыты не все микрососуды. В норме у здорового обследуемого периваскулярная зона в области ногтевого валика составляет  $93,6 \pm 9,0$  мкм [3], что в полной мере соответствует показателям, у юношей-магаданцев, и значительно ниже, чем зафиксировано в группе сусуманцев. С учетом отсутствия межгрупповых различий относительно плотности капиллярной сети увеличение размера периваскулярной зоны у сусуманцев указывает на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие, по-видимому, хронического и более выраженного воздействия холодового фактора, увеличения диаметра венозного отдела и значительного возрастания размера переходного отдела на фоне удлинения капилляра на 53%.

Скорость движения эритроцитов в капиллярах, по данным В. И. Козлова [3], варьирует в пределах 400-800 мкм/с и в среднем в состоянии покоя у здоровых мужчин составляет  $617 \pm 0,72$

Таблица 1

**Микрогеоциркуляция у юношей приморской (г. Магадан) и континентальной (г. Сусуман) природно-климатических зон Магаданской области**

Исследуемый показатель	Исследуемый контингент.		Уровень значимости различий
	Природно-климатическая зона континентальная (г. Сусуман)	Приморская (г. Магадан)	
Диаметр артериального отдела, мкм	$7,8 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,1$	$p=0,011$
Диаметр венозного отдела, мкм	$18,3 \pm 0,3$	$12,1 \pm 0,2$	$p=0,008$
Диаметр переходного отдела, мкм	$28,7 \pm 0,6$	$16,8 \pm 0,2$	$p=0,004$
Длина капилляра, мкм	$368,1 \pm 8,8$	$317,35 \pm 6,1$	$p=0,005$
Величина периваскулярной зоны, мкм	$120,4 \pm 2,5$	$91,28 \pm 1,5$	$p=0,004$
Плотность капиллярной сети, усл. ед.	$0,039 \pm 0,001$	$0,040 \pm 0,001$	-
Скорость в артериальном отделе, мкм/с	$209,0 \pm 10,2$	$214,08 \pm 8,4$	-
Скорость в венозном отделе, мкм/с	$153,2 \pm 5,2$	$154,39 \pm 6,2$	-
Скорость в переходном отделе, мкм/с	$186,2 \pm 12,3$	$183,82 \pm 7,4$	-
Сладжи, ед/с	$2,43 \pm 0,3$	$3,27 \pm 0,1$	$p=0,009$
Коэффициент деформации, усл. ед.	$0,37 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$	$p=0,008$



**Рис. 1.** Изображения микроциркуляторного русла юношей – представителей континентальной (А) и приморской (Б) природно-климатической зон Магаданской области

мкм/с, что намного выше величин, полученных в наших исследованиях [4]. При этом необходимо указать, что такие изменения структурных и функциональных характеристик капиллярного русла наблюдались на фоне статистически значимо более высоких величин коэффициента деформации у юношей континентальной зоны проживания.

В табл. 2 представлены основные показатели тепловизионного портрета организма юношей-северян, а примеры термограмм юношей приморской и континентальной зоны проживания представлены на рис. 2. Изменения температуры поверхности кожи происходят в первую очередь за счет изменения периферического кровотока, при этом кровь выступает в качестве проводника теплообмена между внутренней и внешней средой, а также зависит от тонического состояния приповерхностных сосудов [7]. В целом значимо более низкие величины температурного паттерна были характерны для юношей континентальной зоны проживания, при этом для юношей обеих групп самые низкие показатели были обнаружены в области живота, так как они являются плохо васкуля-

ризованными участками с наличием жировой ткани [9]. Самая высокая температура у юношей обеих групп была зафиксирована в области груди, лба, верхней части спины, подключичных областях, что связано с температурой внутренних органов, выделяющих тепло в результате их нормальных метаболических процессов, а также с низкой толщиной подкожного жира [10].

**Заключение.** В целом следует отметить, что морфологические особенности микроциркуляторного русла у юношей-северян имели сходный характер: в виде сужения диаметра артериальной части, увеличения длины капилляров, а также снижения скорости кровотока во всех участках капиллярного русла. Наряду с вышеописанными особенностями капиллярного русла для юношей континентальной зоны проживания были характерны изменения функционального состояния капиллярного кровотока, проявляющиеся в большей степени выраженности увеличения размера периваскулярной зоны, что, в свою очередь, указывает на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие хронического и более вы-

раженного воздействия холодого фактора, а также обусловлено увеличением диаметра венозного отдела, значительного возрастания размера переходного отдела на фоне удлинения капилляра на 53% и более высоких величин коэффициента деформации. Такие изменения капиллярного русла являются ранними признаками нарушения микроциркуляции, которые обычно начинаются с ослабления притока крови в микроциркуляторное русло, что приводит к нарушению оттока, сопровождающегося, как правило, венозным застоном и в дальнейшем глубокими расстройствами капиллярного кровотока [3]. В целом анализ температурных паттернов юношей двух групп выявил значимо более низкие показатели по всем изучаемым областям у представителей континентальной зоны проживания.

Проведенные исследования обнаружили ряд различий, проявляющихся компенсаторно-приспособительными перестройками микроциркуляционного русла и тепловизионной картины организма юношей различных природно-климатических зон проживания. В наших исследованиях выявлена взаимосвязь между изменением архитектоники и функциональных особенностей капиллярного русла, а также особенностей температурного портрета организма со степенью экстремальности климатических факторов различных зон проживания. Показана значимость определения структурных и функциональных параметров микроциркуляции температурного паттерна для обоснования степени экстремальности факторов окружающей среды, влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы. Необходимо указать, что выявленные в работе особенности морфофункциональных изменений микроциркуляции и тепловизионной картины могут являться интегральными и информативными маркерами степени адаптации к условиям Севера и могут использоваться в качестве определяющих критериев степени адаптированности с учетом экстремальности воздействия факторов окружающей среды.

Таблица 2

Температурный портрет различных участков тела у юношей-северян, проживающих в приморской (г. Магадан) и континентальной (г. Сусуман) природно-климатических зонах Магаданской области

Исследуемый показатель	Исследуемый контингент		Уровень значимости различий
	Континентальная природно-климатическая зона (г. Сусуман)	Приморская природно-климатическая зона (г. Магадан)	
$C_1$	35,20±0,07	35,57±0,11	p=0.016
$C_2$	35,37±0,08	35,68±0,12	p=0.038
$C_3$	33,95±0,08	35,14±0,13	p=0.012
$C_4$	33,95±0,09	34,62±0,14	p=0.013
$C_5$	33,42±0,15	33,88±0,16	p=0.005
$C_6$	34,03±0,11	35,39±0,11	p=0.011
$C_7$	33,58±0,11	35,03±0,12	p=0.008

Примечание. Условн. обозн.  $C_1$ - $C_7$ , см. в тексте.

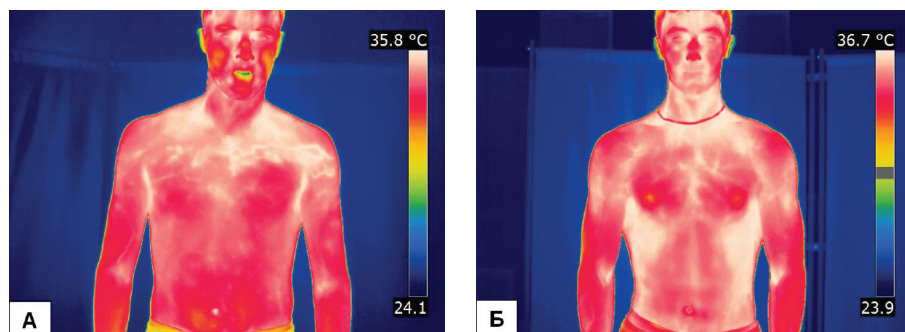


Рис. 2. Тепловизионные изображения юношей – представителей континентальной (А) и приморской (Б) природно-климатических зон Магаданской области

## Литература

1. Аракчеев А.Г. Компьютерный капилляроскоп для неинвазивных исследований параметров циркулирующей крови / А.Г. Аракчеев, Ю.И. Гурфинкель, В.Г. Певгов // Московский хирургич. журнал. – 2010. – № 5. – С. 27-30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16402912>

Arakcheev A.G. Computer capillaroscope for non-invasive studies of circulating blood pa-

- rameters / A.G. Arakcheev, Yu.I. Gurfinkel, V.G. Pevgov // *Moscow Surg. Journal.* - 2010. - No. 5. - P. 27-30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16402912>
2. Иваницкий Г.Р. Биофизические основы медицинского тепловидения / Г.Р. Иваницкий, Е.П. Хижняк, А.А. Деев // *Биофизика.* - 2012. - Т. 57, № 1. - С. 130-139. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17681763>
- Ivanitsky G.R. Biophysical foundations of medical thermal vision / G.R. Ivanitsky, E.P. Khizhnyak, A.A. Deev // *Biophysics.* - 2012. - Т. 57, No. 1. - P. 130-139. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17681763>
3. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2006. - Т. 5, №1. - С. 84-101. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11715571>
- Kozlov V.I. Blood microcirculation system: clinical and morphological aspects // *Regional circulation and microcirculation.* - 2006. - Т. 5, No. 1. - P. 84-101. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11715571>
4. Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции / В.И. Козлов // Там же. - 2003. - Т. 2, № 3. - С. 79-85. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13074553>
- Kozlov V.I. Histophysiology of the microcirculation system / V.I. Kozlov // *Regional circulation and microcirculation.* - 2003. - Т. 2, No. 3. - P. 79-85. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13074553>
5. Максимов А.Л. Функциональные особенности организма юношей и девушек, жителей различных климатогеографических зон магаданской области / А.Л. Максимов, И.В. Суханова, С.И. Вдовенко // *Российский физиологич. журнал им. И.М. Сеченова.* - 2012. - Т. 98, №1. - С. 48-56. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17697768>
- Maximov A.L. Functional features of the organism of young men and girls, residents of various climato-geographic zones of the Magadan region / A.L. Maximov, I.V. Sukhanova, S.I. Vdovenko // *Russian Physiologist. Journal of I.M. Sechenov.* - 2012. - Т. 98, No. 1. - P. 48-56. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17697768>
6. Яровенко Г.В. Термографическое обследование пациентов с патологией артерий верхних конечностей / Г.В. Яровенко, А.В. Ноздрин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2018. - Т. 17, № 4. - С. 46-50. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36995305>
- Yarovenko G.V. Thermographic examination of patients with upper extremity artery pathology / G.V. Yarovenko, A.V. Novozhilov // *Regional circulation and microcirculation.* - 2018. - Т. 17, No. 4. - P. 46-50. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36995305>
7. Arens E. The skin's role in human thermoregulation and comfort / E. Arens, H. Zhang // *Thermal and Moisture Transport in Fibrous Materials* / under N. Pan, P. Gibson ed. - Woodhead Publishing, 2006. - P. 560-602. <https://doi.org/10.1533/9781845692261.3.560>
8. Time required to stabilize thermographic images at rest / J.C. Bouzas Marins, G.D. Moreira, S. Piñonosa Cano [et al.] // *Infrared Phys. & Technol.* - 2014. - Vol. 65. - P. 30-35 <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2014.02.008>
9. Chesterton L.S. Skin temperature response to cryotherapy / L.S. Chesterton, N.F. Foster, L. Ross // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 2002. - Vol. 83, I. 4. - P. 543-549 <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.30926>
10. Debiec-Bąk A. The comparison of surface body temperature distribution between men and women by means of thermovision / A. Debiec-Bąk, A. Skrzek // *Inz. Biomed.* - 2012. - Vol. 18, I. 1. - P. 25-29.
11. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: Which parameters should be evaluated? / M. Etehad Tavakol, A. Fatemi, A. Karbalaie [et al.] // *Biomed Res. Int.* - 2015. - 2015. - P. 1-17 <https://doi.org/10.1155/2015/974530>
12. Fedorovich A.A. Capillary hemodynamics in the eponychia of the upper limb // *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* - 2006. - Vol. 5, I. 1. - P. 20-29.
13. Fujimasa I. Pathological expression and analysis of far infrared thermal images // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine.* - 1998. - Vol. 17, I. 4. - P. 34-42 <https://doi.org/10.1109/51.687961>
14. Grassi W. Atlas of Capillaroscopy / W. Grassi, P. Del Medico // *Edra Medical Publishing and New Media.* Milan, 2004.
15. Non-invasive detection of microvascular changes in a paediatric and adolescent population with type 1 diabetes: a pilot cross-sectional study / S.P.M. Hosking, R. Bhatia, P.A. Crock [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* - 2013. - Vol. 13. - P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-41>
16. Measurement of RBC deformation and velocity in capillaries in vivo // J.H. Jeong, Y. Sugii, M. Minamiyama [et al.] // *Microvasc. Res.* - 2006. - Vol. 71, I. 3. - P. 212-217 <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2006.02.006>
17. Lal C. An Updated Review of Methods and Advancements in Microvascular Blood Flow Imaging / C. Lal, M. Leahy // *Microcirculation.* - 2016. - Vol. 23, I. 5. - P. 345-363 <https://doi.org/10.1111/micc.12284>
18. Lambova S.N. Nailfold Capillaroscopy of the Toes in Healthy Subjects // S.N. Lambova, U. Müller-Ladner // *Annals of the Rheumatic Diseases.* - 2015. - Vol. 74, I. 2. - P. 1264.2-1264 <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.5709>
19. Lambova S.N. The role of capillaroscopy in rheumatology : Ph.D. thesis. -Giessen, 2011. - 195 p.
20. Pseudo three-dimensional vision-based nail-fold morphological and hemodynamic analysis / L.-C. Lo, K.-C. Lin, Y.-N. Hsu [et al.] // *Comput. Biol. Med.* - 2012. - Vol. 42, I. 9. - P. 873-884. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2012.06.001>
21. Comparison of digital infrared thermal imaging (DITI) with contact thermometry: pilot data from a sleep research laboratory / C.J. Heuvel van den, S.A. Ferguson, D. Dawson [et al.] // *Physiol. Meas.* - 2003. - Vol. 24, I. 3. - P. 717-725 <https://doi.org/10.1088/0967-3334/24/3/308>

С.И. Софронова, Т.М. Климова, В.М. Николаев,  
А.Н. Романова, И.В. Кононова

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУ- ТИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.25

УДК 616.12-008.331.1: 616.61-002.27  
(571.56)

Целью исследования была оценка функционального состояния почек у представителей коренного населения Якутии с артериальной гипертензией (АГ). Результаты свидетельствуют, что у 78% обследованных имеются признаки снижения функции почек. У значительного числа участников наряду с имеющейся АГ есть дополнительные факторы риска, способствующие развитию дисфункции почек. Среди них женщины характеризуются более неблагоприятным профилем факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, что, вероятно, обуславливает большую долю женщин с признаками хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, функция почек, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска, коренное население, Арктика.

The aim of the study was to evaluate the functional state of kidneys in the group of people with arterial hypertension (n=159), representatives of the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia). 78% of the examined individuals had signs of decreased kidney function. Most number of these patients had hypertension and additional risk factors that contribute to the development of kidney dysfunction. The surveyed women are characterized by a more unfavorable risk profile for chronic non-communicable diseases, which probably accounts for a higher proportion of women with signs of chronic kidney diseases.

**Keywords:** arterial hypertension, renal function, glomerular filtration rate, risk factors, indigenous population, Arctic.

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., с.н.с.; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9243-6623.



**Введение.** Болезни системы кровообращения остаются ведущей причиной смертности в мире. В Российской Федерации, по данным 2019 г., эти заболевания были причиной 46,8% всех случаев смерти [2]. Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) рассматриваются как независимые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в то же время каждое из этих состояний может быть причиной другого. Так, с одной стороны, снижение функции почек приводит к повышению артериального давления (АД), с другой – длительно существующая АГ влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), приводя к почечной недостаточности [9, 10, 12, 14].

Хроническая болезнь почек – это термин, который охватывает все степени снижения функции почек. При этом все ее стадии связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, преждевременной смертности и снижения качества жизни [5]. В настоящее время для определения стадии ХБП, стратификации рисков и определения прогноза используют величину СКФ и уровень альбуминурии [1, 11]. В связи с тем, что СКФ сложно измерить напрямую, используются различные уравнения, учитывающие уровень креатинина сыворотки, возраст, расовую принадлежность, пол и площадь поверхности тела [4, 6, 7].

**Цель исследования:** оценка функции почек у коренного населения Якутии с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы исследования.** Группа лиц с артериальной гипертензией (159 чел., из них 58 мужчин и 101 женщина) была сформирована в ходе эпидемиологического исследования среди населения с. Томтор Оймяконского и г. Среднеколымск Среднеколымского районов в экспедиционных условиях. Критериями включения были: возраст 20 лет и старше, принадлежность к коренной этнической группе по самоидентификации, наличие повышенного уровня АД при измерении (по критериям ESH/ESC, 2013), прием антигипертензивных препаратов в период обследования или прекращение их приема менее чем за 2 недели до обследования, вне зависимости от измеренного уровня АД. Средний возраст мужчин составил  $59,3 \pm 2,36$ , женщин –  $61,4 \pm 1,36$  года ( $p=0,347$ ). Все участники были представителями корен-

ных этнических групп Якутии (якуты, эвены, эвенки, чукчи, юагиры).

Программа исследования включала в себя следующие разделы: информированное согласие респондента на проведение исследований, сдача крови (согласно протоколу локального этического комитета ЯНЦ КМП); опрос по анкете для оценки объективного состояния; антропометрическое обследование с измерением роста и массы тела с расчетом индекса массы тела, объемов талии и бедер; забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак после 12-часового воздержания от пищи. После центрифугирования сыворотку хранили в морозильной камере ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) до проведения анализов.

Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле II рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{масса тела, кг/рост, м}^2.$$

Ожирение регистрировали при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  (согласно Европейским рекомендациям III пересмотра, 2003). За абдоминальное ожирение (АО) принимались значения объема талии (ОТ)  $\geq 80 \text{ см}$  у женщин,  $\geq 94 \text{ см}$  у мужчин (критерии ВНОК, 2009 г.).

Измерение АД проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3 \text{ мм рт.ст.}$  За АГ принимался уровень  $\text{АД} \geq 140/90 \text{ мм рт.ст.}$  (ACC/AHA Guideline, 2017).

Лабораторные методы исследования включали определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), уровня глюкозы, мочевины, креатинина.

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  $\text{ОХС} \geq 5,0 \text{ ммоль/л}$  ( $190 \text{ мг/дл}$ ) с учетом шкалы SCOR, повышенный уровень ХС ЛПНП ( $\text{ммоль/л}$ ) –  $> 3,0$  ( $115 \text{ мг/дл}$ ) при низком,  $> 2,6$  при умеренном,  $> 1,8$  при высоком,  $> 1,4$  при очень высоком и экстремальном риске, сниженный уровень ХС ЛПВП –  $\leq 1,0$  ( $40 \text{ мг/дл}$ ) у мужчин и  $1,2$  ( $46 \text{ мг/дл}$ ) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень  $\text{ТГ} > 1,7 \text{ ммоль/л}$  ( $150 \text{ мг/дл}$ ). Ги-

пергликемию натощак устанавливали при уровне глюкозы  $> 5,6 \text{ ммоль/л}$ . К лицам с данными нарушениями были отнесены также участники, получающие специфическое медикаментозное лечение по поводу этих состояний

Функция почек оценивалась по значению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для расчета показателя использовалась формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

$$\text{CKD-EPI} = a \times (\text{креатинин крови, мг/дл/b})^c \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

где переменная  $a$  имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: женщины = 144, мужчины = 141; переменная  $b$ : женщины = 0,7, мужчины = 0,9; переменная  $c$ : женщины: креатинин крови  $\leq 0,7 \text{ мг/дл}$  =  $-0,329$ ,  $> 0,7 \text{ мг/дл}$  =  $-1,209$ ; мужчины: креатинин  $\leq 0,7 \text{ мг/дл}$  =  $-0,411$ ,  $> 0,7 \text{ мг/дл}$  =  $-1,209$ .

Данная формула включает поправочные коэффициенты в зависимости от расы и пола. При расчете были использованы коэффициенты для белой и представителей других рас.

В соответствии с Клиническими рекомендациями хронической болезни почек Ассоциации нефрологов России 2019 г. функция почек оценивалась в зависимости от уровня СКФ в  $\text{мл/мин/1,73 м}^2$  как «высокая или оптимальная» при значении СКФ  $> 90$ ; «незначительно сниженная» – при 60-89; «умеренно сниженная» – при 45-59; «существенно сниженная» – при 30-44; «резко сниженная» – при 15-29; терминальная почечная недостаточность – при  $< 15$  [1].

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 22.0). Качественные переменные описаны абсолютной и относительной частотой (процентами), количественные – с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала в формате Me (Q1; Q3). Для определения взаимосвязи показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Пирсона  $\chi^2$  и Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Антропометрические и лабораторные характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Женщины в отличие от мужчин имели статистически значимо большие ИМТ, уровни артериального давления,

Таблица 1

Основные характеристики коренных жителей, страдающих артериальной гипертензией

Показатель	Мужчины n=58	Женщины n=101	P
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
Рост, см	163 (158-166)	151 (147,5-156,5)	<0,001
Масса тела, кг	66 (60-75)	65 (54-75)	0,193
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,6 (23-27,5)	27,6 (23,2-31,8)	0,036
Окружность талии, см	93 (85-99)	93 (85-105,5)	0,346
САД мм рт.ст.	150 (138,8-160)	160 (140-180)	0,003
ДАД мм рт.ст.	90 (87,5-100)	100 (90-100)	0,001
ОХС ммоль/л	4,9 (4,2-5,3)	5,4 (4,6-6,1)	0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	1,2 (1-1,5)	1,4 (1,1-1,6)	0,018
ХС ЛПНП ммоль/л	3,0 (2,6-3,6)	3,5 (2,9-4,1)	0,002
Триглицериды ммоль/л	0,9 (0,7-1,3)	1 (0,7-1,2)	0,416
Глюкоза ммоль/л	4,7 (4,2-5,3)	4,4 (4,1-4,8)	0,016
Мочевина ммоль/л	5,7 (4,8-6,9)	5,9 (4,7-7,1)	0,476
Креатинин мг/дл	1 (0,9-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	<0,001
СКД-ЕРІ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	80,4 (73,3-91)	72,2 (59,5-84,2)	0,003

Примечание. p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, и более низкое содержание глюкозы и креатинина в сыворотке крови. Квартильное распределение уровней САД и ДАД свидетельствует, что целевые уровни АД не достигнуты в преобладающем большинстве случаев. Функция почек в соответствии с рассчитанным СКД-ЕРІ в целом в группе оценена как «незначительно сниженная». Возраст пациентов коррелировал положительно с показателями креатинина в сыворотке крови ( $r=0,17$ ,  $p=0,033$ ) и отрицательно со значениями СКД-ЕРІ ( $r=-0,61$ ,  $p<0,001$ ).

Дальнейший анализ показал (табл. 2), что в обследованной группе отмечается высокая частота таких факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, как ожирение и дислипидемии. То есть наряду с имеющейся АГ есть дополнительные факторы, способствующие развитию дисфункции почек. Следует отметить высокую частоту АО, которое является метаболически более неблагоприятным типом накопления жировой массы. АО наблюдалось у 48% мужчин и 90% женщин, страдающих АГ ( $p<0,001$ ). В целом частота ожирения, нарушений обмена холестерина и его фракций была статистически значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами ( $p<0,05$ ). 12-13% обследованных

имели в анамнезе перенесенный мозговой инсульт, 16-24% страдали ИБС. Таким образом, в изученной группе наблюдается высокая частота факторов риска дисфункции почек, более выраженная у женщин.

Оценка функции почек с использованием СКФ показала, что 78% обследованных лиц с АГ имеют дисфункцию почек (табл.3). Это также было показано в многочисленных исследованиях, свидетельствующих о негативном влиянии АГ на почечную функцию. По оценкам исследователей каждое повышение АД на 10 мм рт.ст. связано со снижением расчетной СКФ [3, 8, 13,14].

В изучаемой группе среди женщин чаще наблюдались более высокие степени снижения функции почек. Так, у 26,8% женщин и 10,3% мужчин оценка функции почек по стадиям ХБП варьировала от «умеренной» до «резко сниженной» ( $\chi^2=6,02$ ,  $p=0,014$ ). Вопросы гендерных различий в прогрессировании хронических заболеваний почек продолжают из-

Таблица 2

Частота метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний у обследованных лиц в зависимости от гендерной принадлежности

Состояние/заболевание	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	p
Ожирение по индексу массы тела	5 (9,1)	35 (34,7)	0,002
Абдоминальное ожирение	28 (48,3)	91 (90,1)	<0,001
Гиперхолестеринемия	20 (34,5)	58 (57,4)	0,005
Гипоальфахолестеринемия	14 (24,1)	41 (41,0)	0,047
Повышенные уровни ЛПНП	5 (8,6)	23 (23,0)	0,024
Гипертриглицеридемия	6 (10,3)	9 (8,9)	0,766
Гипергликемия натощак	5 (8,6)	6 (5,6)	0,521
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет 2 типа	3 (5,2)	2 (2,0)	0,267
Мозговой инсульт в анамнезе	7 (12,1)	13 (12,9)	0,883
Ишемическая болезнь сердца	14 (24,1)	16 (15,8)	0,198

Примечание. p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Таблица 3

Распределение обследованных лиц по уровню СКФ

Стадия ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Мужчины		Женщины		Оба пола	
		n	%	n	%	n	%
C1	Высокая или оптимальная	15	25,9	20	19,8	35	22,0
C2	Незначительно сниженная	37	63,8	54	53,5	91	57,2
C3a	Умеренно сниженная	4	6,9	24	23,8	28	17,6
C3b	Существенно сниженная	1	1,7	2	2,0	3	1,9
C4	Резко сниженная	1	1,7	1	1,0	2	1,3

учаться. В систематическом обзоре и метаанализе результатов исследований 6 когорт, включавших 2382712 чел., оценивалось влияние АГ на риск развития ХБП и терминальной почечной недостаточности. Анализ показал, что относительный риск развития этих состояний у женщин был на 23% ниже, чем у мужчин (ОР 0,77 [95% ДИ, 0,63–0,95]) [15]. Вероятно, выявленные в данном исследовании гендерные различия в большей мере обусловлены более неблагоприятным, чем у мужчин, профилем факторов риска у женщин (табл. 1-2).

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют, что у 78% обследованных лиц с артериальной гипертензией наблюдается снижение функции почек. В целом у значительного числа участников наряду с имеющейся АГ есть дополнительные факторы риска, такие как ожирение и дислипидемии, способствующие развитию дисфункции почек. Обследованные женщины характеризуются более неблагоприятным профилем факторов риска хронических нефункционных заболеваний, что, вероятно, обуславливает большую долю женщин с признаками ХБП.

Следует отметить, что обследованная группа лиц с АГ со средним возрастом 60 лет представляет собой типичный срез реальной амбулаторной практики в районах Республики Саха (Якутия). Выявленная высокая частота нарушений функции почек у пациентов с АГ свидетельствует о не-

обходимости определения скорости клубочковой фильтрации в случае наличия артериальной гипертензии повсеместно, в том числе в труднодоступных местах компактного проживания коренного населения республики. Это позволит своевременно корректировать тактику немедикаментозной и медикаментозной терапии, мониторировать состояние почек и предупредить раннее развитие сердечно-сосудистых осложнений.

### Литература

1. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/ckdru.pdf>
2. Association of Nephrologists. Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD) (in Russ.) (in Russ.) Available from <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/ckdru.pdf>.
3. Российский статистический ежегодник. -М., 2020. -694 с.
4. Russian Statistical Yearbook. -2018. -694p. (in Russ.).
5. A meta-analysis on prehypertension and chronic kidney disease / Y. Li, P. Xia, L. Xu [et al.] // PLoS One. -2016;11(6):e0156575. DOI: 10.1371/journal.pone.0156575
6. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 150, № 9. P. 604-612. doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
7. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton [et al.] // J Am Soc Nephrol. 2006 Jul;17(7):2034-47. doi: 10.1681/ASN.2005101085.
8. Evaluation of the CKD-EPI Equation in Multiple Races and Ethnicities / L.A. Stevens, M.A. Claybon, C.H. Schmid [et al.] // Kidney

Int. 2011 Mar; 79(5): 555-562. doi: 10.1038/ki.2010.462

9. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population / L.A. Stevens, J. Coresh, H.I. Feldman, [et al.] // JASN. October 2007, 18 (10) 2749-2757 <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020199>

10. Hypertension and prehypertension and prediction of development of decreased estimated GFR in the general population: a meta-analysis of cohort studies / C. Garofalo, S. Borrelli, M. Pacilio [et al.] // Am J Kidney Dis. 2016;67(1):89-97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.08.027

11. Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence / F.M. Tedla, A. Brar, R. Browne [et al.] // Int J Hypertens. 2011;2011:132405. doi: 10.4061/2011/132405.

12. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019 / E.Ku, B.J. Lee, J. Wei [et al.] // Am J Kidney Dis. 2019 Jul;74(1):120-131. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044.

13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Supplement 2013; 3:1–150.

14. Monhart V. Hypertension and chronic kidney diseases // Cor et Vasa, Vol. 55, Iss. 4, 2013, P. e397-e402, <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.07.006>.

15. Prehypertension and incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, J. Zhang [et al.] // Am J Kidney Dis. 2014;63(1):76–83. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.07.024.

16. Relationship between Blood Pressure and Incident Chronic Kidney Disease in Hypertensive Patients / R. Hanratty, M. Chonchol., E.P. Havranek [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Nov; 6(11): 2605–2611. doi: 10.2215/CJN.02240311.

17. Weldegiorgis M. The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: a systematic review and meta-analysis / M. Weldegiorgis, M. Woodward // BMC Nephrol. 21, 506 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02151-7>

А.А. Мартынова, Р.Е. Михайлов

## ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДЕТЕЙ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗАПОЛЯРЬЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.26

УДК 612.017.2/ 574.24

В статье представлены результаты анализа вариабельности сердечного ритма детей дошкольного возраста (3-7 лет), проживающих в условиях Заполярья Европейской части России. Проведенная сравнительная оценка состояния сердечно-сосудистой системы детей дошкольного возраста пришлового и коренного населения в Мурманской области показала отсутствие ярко выраженных различий между этими контрастными группами. Наиболее выраженные отличия наблюдаются у представителей пришлового населения в более низких показателях спектральных характеристик (TP и HF), которые проявляются у детей независимо от типа вегетативной регуляции.

НИЦ медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике – филиал ФГБУН ФИЦ «Кольский научный центр Российской академии наук (НИЦ МБП КНЦ РАН), г. Апатиты: **МАРТЫНОВА Алла Александровна** – к.б.н., с.н.с., зав. научным отделом, [martynovaalla@medknc.ru](mailto:martynovaalla@medknc.ru), **МИХАЙЛОВ Роман Егорович** – м.н.с., [mikhaylov@medknc.ru](mailto:mikhaylov@medknc.ru).

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, дошкольники, Заполярье, коренное и пришлое население.

The article presents the results of analysis of heart rate variability in preschool children (3-7 years old) living in the Arctic region of the European part of Russia. A comparative assessment of the state of the cardiovascular system of pre-school children of the indigenous population and



newcomers in the Murmansk region showed that there were no pronounced differences between these contrasting groups. The more significant differences are observed in representatives of the newcomers at lower rates of spectral characteristics (TP and HF), which are manifested in children with all four types of vegetative regulation.

**Keywords:** heart rate variability, preschoolers, polar regions, indigenous and external populations.

**Введение.** Специфические природные условия проживания в высоких широтах представляют угрозу здоровью местного населения [3] и оказывают влияние на все уровни организма [2, 4, 5]. Одной из наиболее уязвимых когорт к воздействию окружающей среды являются дети, в особенности дошкольного возраста [7, 9]. Поэтому проведение ранней диагностики и выявление отклонений в сердечно-сосудистой системе (ССС) у детей дошкольного возраста в сложных климатических условиях позволит не только выделить предикторы срыва адаптации, но и помочь в разработке методов коррекции и повышения адапционных возможностей организма.

Население Мурманской области представляет собой продукт сложной межэтнической гибридизации. Его можно разделить на две условные группы: коренное (саамов и поморов) и пришлое население. Несмотря на развивавшиеся в области на протяжении последних десятилетий процессы ассимиляции, население Ловозерского и Терского районов смогло сохранить свои этнические различия. Помимо этого, оно отличается контрастными условиями проживания и критической заболеваемостью детского и взрослого населения.

Сравнительная оценка показателей variability сердечного ритма детей коренного и пришлого населения данных районов позволит заложить основу не только теоретических представлений о механизмах адаптации человека в Арктике, но и методологии создания новых здоровьесберегающих технологий для областей высоких широт.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 347 детей в возрасте 3-6 лет из населенных пунктов Мурманской области: г. Апатиты, пгт Умба и п. Ловозеро. Всего было обследовано в г. Апатиты 117 детей, в пгт Умба – 108 детей и в п. Ловозеро – 122 ребенка. Исследование было проведено через совет по биоэтике НИЦ МБП ФИЦ КНЦ РАН. Законные представители детей были ознакомлены с целью и условиями исследования и дали свое письменное согласие на участие своего ребенка в данном исследовании.

Съем электрокардиограммы (ЭКГ) и variability сердечного рит-

ма (BCP) был проведен с применением комплекса КФС-01.001 «КАРДИОМЕТР-МТ». Анализ BCP проводили согласно стандартам, принятым Европейским обществом кардиологов и Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии в 1996 г. [12]. При анализе BCP учитывали временные показатели: RRNN (мс), SDNN (мс), RMSSD (мс), Amo, MxDMn, (мс), pNN50 (%) и спектральные: HF (high Frequency), LF (low Frequency), VLF (very Low Frequency) и TP (общей спектр мощности, мс<sup>2</sup>). Кроме того, оценивали индекс напряжения регуляторных систем SI (у.е.) [12].

Статистическая обработка данных проводилась с применением программного комплекса STATISTICA 10.0. Статистическая значимость межгрупповых различий определялась с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни, при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Оценку кардиогемодинамических показателей проводили с помощью анализа BCP и ЭКГ. По результатам ЭКГ из анализа BCP было исключено 30 чел. В связи с тем, что оценка усредненных показателей BCP исследуемых с различными типами регуляции считается не достоверной и может привести к ложной интерпретации результатов, нами было проведено определение порогов функциональной нормы показателей variability сердечного ритма (BCP) с учетом типа вегетативной регуляции, предложенный И.Н. Шлык [8]. Поэтому на первом этапе все дети были предельно сгруппированы в 4 группы по типу вегетативной регуляции (BP): I тип – умеренное преобладание центральной регуляции, II тип – выраженное преобладание центральной регуляции; III тип – умеренное преобладание автономной регуляции; IV тип – выраженное преобладание автономной регуляции [8].

Анализ показателей variability сердечного ритма (BCP) показал, что статистически значимые различия между детьми коренного и пришлого населения по временным показателям BCP (RRNN, SDNN, RMSSD, Amo, pNN50, CV) выявлены не были (табл. 1). В основном значимые различия отмечаются только по

спектральным характеристикам BCP.

У детей с I типом регуляции (умеренное преобладание центральной контура) из г. Апатиты наблюдаются более низкие значения общего спектра мощности (TP, мс<sup>2</sup>) по сравнению с детьми из п. Ловозеро ( $U=135,0$ ;  $p < 0,022$ ) и пгт Умба ( $U=4393,5$ ;  $p < 0,024$ ). Такая же закономерность отмечается у детей с выраженным преобладанием центральной контура регуляции (II тип)  $U=239,0$  ( $p < 0,038$ ) и  $U=4359,0$  ( $p < 0,019$ ) соответственно. Снижение суммарной мощности (TP, мс<sup>2</sup>) происходит за счет более низких значений ее высокочастотной компоненты (HF, мс<sup>2</sup>).

В результате у детей из г. Апатиты (пришлого население) отмечаются снижение вклада в общий спектр мощности дыхательных волн (HF, мс<sup>2</sup>) и усиление вазомоторных (LF, мс<sup>2</sup>) (рисунков), что приводит к усилению симпатического влияния и снижению тонуса блуждающего нерва.

Таким образом, можно предположить, что у детей пришлого населения с преобладающим влиянием симпатической нервной системы (I и II типы) более сильно выражено напряжение регуляторных механизмов, проявляющееся в усилении стресс индекса SI, что ведет к снижению адапционного потенциала. Выявление у детей II типа регуляции, прежде всего, служит маркером донозологических состояний, перенапряжения и переутомления. А также требует необходимости дополнительного медицинского обследования.

Умеренное преобладание автономного контура регуляции (III тип) характеризуется завершением совершенствования кардиорегуляторных механизмов, в результате чего показатели BCP именно этой группы принято считать физиологической нормой [1]. Статистически значимых различий по показателям BCP между детьми пришлого населения и коренного выявлено не было, но между с тем у детей из г. Апатиты отмечаются более низкие значения общего спектра мощности (TP, мс<sup>2</sup>) и его компонент HF, LF и VLF (мс<sup>2</sup>).

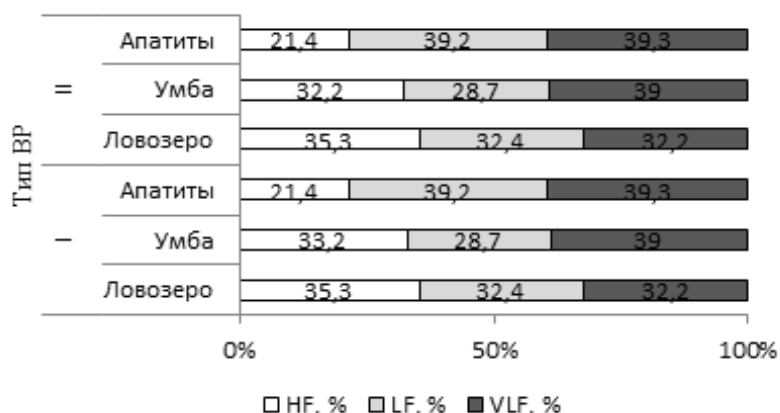
Сравнительный анализ детей с выраженным преобладанием автономного контура регуляции (IV тип) показал, что в данной группе наиболее выраже-

Таблица 1

Показатели ВСП у детей 3-6 лет, по типу вегетативной регуляции, (M±m)

Тип ВСП	I			II			III			IV		
	Ловозеро	Умба	Апатиты	Ловозеро	Умба	Апатиты	Ловозеро	Умба	Апатиты	Ловозеро	Умба	Апатиты
Кол-во	n=37	n=30	n=30	n=10	n=12	n=15	n=53	n=41	n=36	n=15	n=14	n=24
ЧСС, уд/ мин	98,4 ±1,5	98,6 ±2,5	97,5 ±2,3	105,9 ±3,9	105,9 ±4,3	108,9 ±1,6	89 ±0,6	86,9 ±1,0	89,7 ±1,5	78,7 ±2,9	78,4 ±2,5	81,2 ±4,3
RRNN, мс	610,3 ±9,2	599,6 ±7,8	616,8 ±6,3	559,6 ±16,1	568,7 ±13,5	552,9 ±17,2	674,9 ±21,9	694,4 ±39,7	667,5 ±6,7	761,7 ±60,3	762,3 ±71,6	736,1 ±183,1
Амо	37,2 ±0,9	36,7 ±3,3	38,5 ±0,6	54,6 ±1,3	53,1 ±2,7	57,2 ±4,1	26,9 ±0,6	26,3 ±0,8	28,2 ±0,4	19,2 ±0,3	18,3 ±0,8	20,3 ±0,7
SDNN, мс	42,5 ±0,8	55,5 ±1,2	40,5 ±0,7	33,1 ±29,2	26,8 ±26,4	24,9 ±10,6	60,8 ±0,8	59,4 ±1,4	60,9 ±2,2	94,8 ±0,5	92,7 ±2,6	<b>90,9</b> <b>±0,3***</b>
MxDMn, мс	210,5 ±4,0	210,4 ±5,0	206,4 ±2,7	132,6 ±9,2	142,1 ±12,1	136,6 ±17,8	280,2 ±6,9	270,7 ±3,6	292,5 ±5,3	362,3 ±2,5	389,8 ±3,1	374,8 ±3,0
RMSSD, мс	37,7 ±2	36,9 ±2,7	36,6 ±1,1	21,9 ±6,8	20,5 ±6,0	18,7 ±5,9	61,3 ±4,0	61,8 ±6,5	61,5 ±9,5	101,9 ±3,6	101,7 ±2,8	<b>98,3</b> <b>±6,4***</b>
pNN50, %	16,9 ±2,3	16,4 ±3,2	15,4 ±2,8	3,6 ±6,6	3,0 ±3,1	2,2 ±4,6	38,2 ±5,2	38,4 ±1,1	35,8 ±1,7	61,5 ±5,2	60,6 ±5,3	<b>57,2</b> <b>±8,0***</b>
TP, мс <sup>2</sup>	1683,4 ±47,7	1694,9 ±73,3	<b>1563,7</b> <b>±63,9***</b>	666,1 ±67,1	673,3 ±47	<b>578,7</b> <b>±53,3***</b>	3414,70 ±283,5	3444,50 ±205,8	2980,8 ±277,5	8707,7 ±3127,7	8157,7 ±3450,3	<b>6607,6</b> <b>±1203,6***</b>
HF, мс <sup>2</sup>	599,9 ±51,2	563,3 ±51,2	<b>411,7</b> <b>±36,8***</b>	235,4 ±28,8	216,7 ±24,1	<b>124,1</b> <b>±34,6***</b>	1403,00 ±129,1	1234,50 ±84,7	1060,50 ±55,2	3952,5 ±479,8	3353,4 ±759,8	<b>2776,6</b> <b>±826,0***</b>
LF, мс <sup>2</sup>	543,1 ±23,3	585,9 ±37,9	560,2 ±39,2	216,3 ±9,2	193,6 ±12,1	226,9 ±17,8	1188,20 ±129,1	1158,20 ±84,7	989,3 ±55,2	2629,0 ±271,4	2704,7 ±564,3	2416,9 ±784,4
VLF, мс <sup>2</sup>	540,4 ±32,4	545,7 ±44,3	591,8 ±38,7	214,4 ±52,6	263,0 ±51,2	227,7 ±41,7	823,5 ±83,3	1051,8 ±91,0	931 ±121,6	2126,2 ±182,2	2099,6 ±287,4	1414,1 ±196,6
IS, у.е.	158,1 ±10,3	159,3 ±12,8	165,2 ±9,2	399,8 ±35,8	377,2 ±34,8	437,1 ±26,0	76,4 ±4,8	75,0 ±7,7	78,1 ±1,4	33,5 ±1,3	33,4 ±2,0	43,7 ±3,8

Примечание. Статистически значимые различия по Манна-Уитни: \* – Ловозеро и Апатиты; \*\* – Умба и Апатиты;



Вклад спектральных показателей в общий спектр мощности (TP, мс<sup>2</sup>)

ны различия в показателях ВСП. Это может быть связано с тем, что для детей с IV типом регуляции характерна выраженная вариабельность сердечного ритма, которая определяется существенным преобладанием парасимпатических влияний на сердечный ритм и резко сниженной активностью

симпатических центров сосудистой регуляции [8], что может указывать на несовершенство центральной регуляции и вегетативные дисфункции. Особенно это выражено у детей из г. Апатиты (табл. 1). Значимость различий отмечается по суммарной мощности спектра (TP, мс<sup>2</sup>) по сравнению с детьми из

с. Ловозеро и Умбы (U=526,0 p<0,031 и U=182,0 p<0,001 соответственно) за счет снижения его высокочастотной компоненты HF, мс<sup>2</sup> (U=242,0 p<0,014 и U=453,0 p<0,024, соответственно). Снижение влияния парасимпатической системы на вегетативную регуляцию отражается в более низких значениях временных показателей SDNN (U=211,0 p<0,003; U=377,0 p<0,001), RMSSD (U=226,0 p<0,007; U=231,0 p<0,001) и pNN50% (U=226,0 p<0,007; U=211,0 p<0,001).

У 40% детей с IV типом ВР отмечается разброс значений MxDMn более 530 мс. Согласно данным И.Н. Шлык [8], такой разброс может свидетельствовать не только о выраженном включении автономной регуляции, но и о смещении водителя ритма и может трактоваться как несовершенство (незрелость) или дисфункция в состоянии регуляторных механизмов. Также ряд авторов отмечает, что у детей с избыточной парасимпатической активностью часто встречаемые аритмии

Таблица 2

## Оценка распространённости ЭКГ синдромов у обследованных детей 3-6 лет, %

МКБ-10*	Апатиты (n=117)	Умба (n=108)	Ловозеро (n=122)
Другие нарушения проводимости (I45)	2,6	1,9	2,5
Предсердно-желудочковая [атриовентрикулярная] блокада и блокада левой ножки пучка [Гиса] (I44)	8,5	4,6	5,7
Фибрилляция/трепетание предсердий (I48)	0,9	-	-
Отклонения от нормы сердечного ритма (R00)	3,4	0,9	0,8
Другие нарушения сердечного ритма (I49)	3,4	3,7	1,6
Отклонения от нормы, выявленные при проведении функциональных исследований сердечно-сосудистой системы (R94.3)	13,7	19,4	13,1

Примечание. Коды приведены согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) <https://mkb-10.com/>

могут быть результатом дисрегуляции центральной и вегетативной нервной системы [8, 9]. Именно на эту группу приходится более 50% отклонений от нормы и патологий ЭКГ, связанных с нарушением ритма.

Многочисленные исследования показали, что различные нарушения и патологии сердечно-сосудистой системы связаны с вариабельностью сердечного ритма. Это позволяет использовать анализ нарушений ВСП в прогностических целях [11, 10]. Среди основных отклонений от нормы и патологических изменений ЭКГ у детей отмечались: нарушение ритма, АВ-блокада, нарушения внутрижелудочкового проведения (неполные и полные блокады) и т.д. (табл. 2).

Анализ электрокардиограмм среди обследованных детей показал, что вариант нормы ЭКГ варьирует от 47% (Апатиты) до 72% обследованных детей (Умба). Наибольший процент патологий (16%) выявлен у детей из г. Апатиты, что находит отражение в заболеваемости сердечно-сосудистой системы по области.

Таким образом, различия в показателях ВСП у детей коренного и пришлого населения проявляются в спектральных показателях (TP и HF), что подтверждается ранее проведенными исследованиями, которые показывают, что у взрослого населения, проживающего в высоких широтах, по сравнению со средними широтами спектральные составляющие ВСП статистически значимо ниже, в частности общий спектр мощности (TP, ms<sup>2</sup>) и его компоненты (HF и LF, ms<sup>2</sup>) [6].

**Выводы.** Проведенные исследования по выявлению вариабельности сердечного ритма у детей в возрасте 3-6 лет пришлого и коренного населения в Мурманской области показали, что ярко выраженных различий в показателях ВСП не наблюдается. Ха-

актер реакции ССС на внешние воздействия на территориях сравнения более зависит от типа регуляции сердечного ритма, чем от этнической принадлежности. Наибольшие различия в показателях ВСП у детей коренного и пришлого населения проявляются в спектральных характеристиках (TP и HF). У детей пришлого населения из г. Апатиты отмечается более выраженная активация высоких уровней регуляции, что впоследствии способно приводить к подавлению активности нижележащих центров, вследствие чего возможно развитие энергодефицита, которое способно приводить к срыву адаптационных процессов и нарушениям системы кровообращения.

Таким образом, несмотря на то, что ярко выраженных различий между показателями ВСП у детей в возрасте 3-6 лет коренного и пришлого населения не выявлено, сердечно-сосудистая система детей пришлого населения подвергается более сильному воздействию климатогеографических факторов, приводящих к более выраженному напряжению регуляторных механизмов.

### Литература

1. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний: монография / Р.М. Баевский, А.П.Берсенёва. - М.: Медицина, 1997. - 235 с.
2. Baevsky R.M. Assessment of the adaptive capacity of the body and the risk of developing diseases / R.M. Baevsky, A.P. Berseneva. Moscow: Medicine, 1997; 265 p.
3. Бойко Е.Р. Физиологобиохимические основы жизнедеятельности человека на Севере: монография / Е.Р. Бойко; отв. ред. акад. РАН Л.Е. Панин. - Екатеринбург: Уро РАН, 2005. - 190 с.
4. Boiko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North. Ural Branch of RAS Publ. Ekaterinburg. 2005
5. Гудков А.Б. Человек в приполярном регионе Европейского Севера: экологофизиологические аспекты: монография / А.Б. Гудков, Н.Б.

Лукманова, Е.Б. Раменская. – Архангельск: ИПЦ САФУ, 2013. – 184 с.

Gudkov A.B. A man in the circumpolar region of the European North: ecological and physiological aspects. Arkhangelsk, 2013, 184 p.

4. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии: монография / Л.Б. Ким. - Новосибирск: Наука, 2015. - 216 с.

Kim, L.B., Oxygen transportation in human adaptation to the Arctic conditions and cardiorespiratory pathology, Novosibirsk: Nauka, 2015. 216 p.

5. Концепция аллостаза и адаптация человека на севере / С.Г. Кривошлёков, Н.К. Белишева, Е.И. Николаева [и др.] // Экология человека. – Архангельск, 2016. – № 7. – С. 17-25

The Concept of Allostasis and Human Adaptation in the North / S.G. Krivoshekov, N.K. Belisheva, E.I. Nikolaeva, E.G. Vergunov, A.A. Martynova, O.E. Elnikova, S.V. Pryanichnikov, G.N. Anufriev, N.V. Balioz // Human Ecology. 7: 17–25. 2016.

6. Мартынова А.А. Вариабельность сердечного ритма и гемодинамика жителей высоких широт Евро-Арктического региона / А.А. Мартынова, Р.Е. Михайлов, С.В. Пряничников // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2018. - Т. 15, № 2. - С. 197-204. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-197-204

Martynova A.A. The heart rate variability and hemodynamics of inhabitants of high latitudes of the Euro-Arctic region / A.A. Martynova, R.E. Mikhailov, S.V. Pryanichnikov // Bulletin of the Ural medical academic science. - 2018, No.2. - P. 197-204. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-197-204

7. Сороко С.И. ЭЭГ корреляты генотипических особенностей возрастного развития мозга у детей аборигенного и пришлого населения Северо-Востока России / С.И. Сороко, С.С. Бекшаев, В.П. Рожков // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2012. - Т. 98, № 1. - С. 3.

Soroko S.I. EEG correlates of geno-phenotypical features of the brain development in children of the native and newcomers' population of the Russian North-East / S.I. Soroko, S.S. Bekshaev, V.P. Rozhkov // Russ. physiol. Journ. of I.M. Sechenov. - 2012 Jan;98(1):3-26

8. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов.: монография / Н.И. Шлык. – Ижевск: Удм. ун-т, 2009. – 255 с.

Shlyk N.I. Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes. Izhevsk: UU publ., 2009. 259 p.

9. Aziz W., Schlindwein F.S., Wailoo M., Biala T., Rocha F. Heart rate variability analysis of nor-



mal and growth restricted children // Clin. Auton. Res. 2012. V. 22(2). P. 91.

10. Comparison of heart rate variability between surgical and interventional closure of atrial septal defect in children / Bialkowski J., Karwot B., Szkutnik M. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2003 – № 92 – PP. 356–

358. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00648-9

11. The relationship between right ventricular deformation and heart rate variability in asymptomatic diabetic patients / M. Tadic, V. Vukomanovic, C. Cuspidi [et al.] // J. Diabetes Complicat. – 2017, №31. – P. 1152–1157. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.007

12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 1043-1065 DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И.А. Синякин, А.А. Панова, Т.А. Баталова

# ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК КЛЮЧЕВОЙ СИМПТОМ COVID-19: ОБЗОР, ОСНОВАННЫЙ НА СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.27

УДК 578.324:578.346:578.76:616-022.371

В статье рассмотрены данные, основанные на современной литературе об обонятельной дисфункции у пациентов с COVID-19. Многочисленные исследования показали, что частота встречаемости обонятельной дисфункции у пациентов с COVID-19 составляет от 33,9 до 68 %, причем у женщин намного выше. У пациентов с COVID-19 может наблюдаться внезапная обонятельная дисфункция без каких-либо других симптомов. Отоларингологи должны обращать внимание на симптом anosmia в амбулаторных условиях, чтобы как можно быстрее диагностировать COVID-19. Многие вопросы, которые так или иначе связаны с потерей обоняния при коронавирусной инфекции, остаются на сегодняшний день нерешенными.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, anosmia, обоняние, дисгевзия.

The article reviews data based on the current literature on olfactory dysfunction (OD) in patients with COVID-19. Numerous studies have shown that the incidence of olfactory dysfunction in patients with COVID-19 ranges from 33.9 to 68%, with much higher in women. Patients with COVID-19 may experience sudden olfactory dysfunction without any other symptoms. Otolaryngologists should pay attention to the symptom of anosmia on an outpatient basis in order to diagnose COVID-19 as soon as possible. Many questions that are in one way or another related to the loss of smell during coronavirus infection remain unresolved to date.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, anosmia, sense of smell, dysgeusia.

**Введение.** В декабре 2019 г. вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19) произошла в г. Ухань провинции Хубэй (Китай) и очень быстро распространилась по всему миру [13,22,39]. 12 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила название заболеванию, вызванному новым коронавирусом, COVID-19 [40]. Клинические исследования показали, что возбудитель SARS-CoV-2 может передаваться от человека к человеку [13]. Исследователи обнаружили высокую концентрацию РНК SARS-CoV-2 в воздухе в некоторых общественных зонах 2 больниц Уханя во время вспышки COVID-19 [23]. Они предположили, что возбудитель SARS-CoV-2 может иметь аэрозольный тип передачи [23]. За последний 2020 г. во всем мире резко возросло число случаев заболевания COVID-19. По состоянию на 27 января

2021 г. ВОЗ сообщает, что с начала пандемии в мире зарегистрировано 98,2 млн случаев заболевания и 2,1 млн смертельных исходов [39]. Пандемия COVID-19 оказала огромное давление на глобальные системы здравоохранения и экономическую стабильность всех стран мира.

У пациентов с COVID-19 основными клиническими проявлениями являются лихорадка, кашель, сопровождающиеся лимфоцитопенией и изменениями в легких при компьютерной томографии грудной клетки (пораженные участки легочной ткани в виде «матового стекла») [22]. Также у больных тяжелой формой инфекции могут развиваться неврологические расстройства, такие как острые цереброваскулярные заболевания, нарушение работы скелетных мышц, потеря сознания [26]. Кроме того, у некоторых пациентов наблюдаются симптомы ОРВИ, такие как фаринголарингит, боль в горле, ринорея и изменения обоняния [24,25]. Обонятельная дисфункция (ОД), включая anosmia и гипосмию, очень часто проявляется среди всех симптомов у пациентов с COVID-19 [42]. Однако степень проявления ОД при COVID-19

остается на сегодняшний день неясной.

Чтобы выяснить взаимосвязь между развитием ОД при COVID-19, мы провели широкий поиск в литературных базах данных: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Wiley Online Library и Nature. Ключевая выборка слов включала понятия: anosmia, гипосмия, обонятельная дисфункция, COVID-19. Чтобы получить обновленную информацию об исследованиях, мы также изучили базы данных препринтов (Medrxiv, BioRxiv). В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, опубликованных по проблеме обонятельной дисфункции у пациентов во время пандемии COVID-19, а также изучены механизмы ее возникновения.

**Этиология возбудителя.** Существует 7 видов возбудителей коронавирусной инфекции, способных вызывать заболевания у человека: SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 [41]. Последовательность генома SARS-CoV-2 представлена одноцепочечной несегментированной РНК [4]. SARS-CoV-2 и SARS-CoV принадлежат к роду *Betacoronavirus* се-

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск: **СИНЯКИН Иван Алексеевич** – студент, sinyakin.ivan2016@yandex.ru, **ПАНОВА Алина Александровна** – студент, panovaalina10@mail.ru, **БАТАЛОВА Татьяна Анатольевна** – доцент, д.б.н., зав. кафедрой, batalova\_ta@mail.ru.

мейства коронавирусов и имеют 82% сходства в последовательности генов [45].

Вирус SARS-CoV-2 использует спайковый гликопротеин S1, который находится в оболочке вируса, для прикрепления к клеткам-мишеням хозяина и инфицирования их. Рецептором для коронавируса на поверхности клетки хозяина служит ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) [4]. ACE2 является функциональным рецептором для SARS-CoV-2, и его экспрессия, локализация в нервной системе весьма обширна. Поэтому предполагается, что SARS-CoV-2 может вызывать неврологические расстройства как прямыми, так и косвенными путями [26]. Благодаря уникальной анатомической локализации обонятельной системы, включая обонятельную луковицу и обонятельный нерв, вирусы также способны проникать и инфицировать центральную нервную систему через крибриформную (решетчатую) пластинку [5,20].

Многочисленные доказательства подтвердили, что носовая полость есть жизненно важная область, являющаяся тропной к COVID-19. Используя модель коронавирусной инфекции на макаках, исследователи сравнили патогенез и первичную локализацию SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV [31]. Исследование показало, что эти возбудители имеют различные участки локализации патологического процесса: SARS-CoV-2 (нос и горло); SARS-CoV (легкие); MERS-CoV (альвеолы II типа). Вирусная нагрузка на слизистую оболочку носовой полости пациентов была выше по сравнению со слизистой глотки [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что носовая полость является входными воротами для первичной инфекции [47].

Ученые изучали экспрессию генов, ассоциированных с мишенью для SARS-CoV-2 - ACE2 и TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза 2), с помощью иммуногистохимических методов. Для исследования использовали биопсийный материал из разных тканей организма человека: бронхиального дерева, роговицы, сетчатки, пищевода, подвздошной кишки, толстой кишки, сердца, скелетных мышц, селезенки, печени, плаценты, почек, семенников, поджелудочной железы, предстательной железы, головного мозга, кожи и тканей плода [35]. Бокаловидные и реснитчатые клетки (обеспечивающие мукоцилиарный клиренс), локализующиеся в слизистой оболочке носа, являются резервуаром

коронавирусной инфекции и возможными источниками для распространения COVID-19 в популяции [35]. Кроме того, возбудитель SARS-CoV-2 был выделен из слез пациента COVID-19 и может вызывать инфекцию, распространяясь через носослезный канал в носовую полость [8,11]. Таким образом, эти данные доказывают высоковирулентную и высокопатогенную природу COVID-19.

**Аносмия** определяется как полная утрата обонятельной функции, которая может быть вызвана различными причинами, причем инфекции верхних дыхательных путей являются самой частой причиной [15]. Среди разнообразных патогенов наиболее распространенными являются представители семейства коронавирусы [15,33]. Было доказано, что вид коронавируса 229E, распространенный вариант ОРВИ, способен вызывать гипосмию у людей [3]. Во время эпидемии коронавирусной инфекции в ноябре 2002 г. в Южном Китае сообщалось об аносмии у пациента 27 лет с диагностированным тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС) [16]. Однако частота аносмии, вызванной SARS-CoV-2, значительно выше, чем у SARS-CoV. Исследователи считают, что постинфекционная обонятельная дисфункция вызвана повреждением обонятельного эпителия или одноименного нерва [15].

Eliezer M. и др. в исследовании [9] приводят клинический случай при инфицировании SARS-CoV-2. У женщины возрастом 40 лет наблюдалась острая потеря обонятельной функции без носовой непроходимости. Пациентке была проведена КТ полости носа, которое показало двустороннюю воспалительную непроходимость обонятельных щелей, что было подтверждено на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Данное воспаление серьезно нарушало обонятельную функцию, препятствуя проникновению молекул одоранта в обонятельный эпителий носовой полости [9].

Аносмия является ярким признаком инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [14]. У пациентов с COVID-19 может наблюдаться внезапная обонятельная дисфункция без каких-либо других симптомов [14,27]. Перед началом появления аносмии может присутствовать другая симптоматика в виде сухого кашля [19]. В ретроспективном исследовании [19] 54 (47%) из 114 пациентов больных COVID-19 имели аносмию. Данные также показали, что у пациентов развивалась аносмия через 4,4 дня после начала инфекции,

вызванной SARS-CoV-2, с длительностью 8,96 дней, и выздоровлением 98% пациентов в течение 28 дней [19]. Обонятельная дисфункция у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 часто сопровождается также дисгевзией [17,19].

Было проведено несколько кросс-секционных исследований о распространенности ОД у пациентов с COVID-19 в таких странах, как Италия, Испания, Великобритания, Франция, Бельгия, Соединенные Штаты и Иран [6,12,28,34,44]. Данные опросы проводились бесконтактными методами, такими как онлайн-анкетирование и опрос по телефону [6,21,34]. Частота встречаемости аносмии у пациентов с COVID-19 широко варьировалась среди этих исследований от 33,9 до 68% [6,12,28,34,44]. Данные опроса показали, что люди с ОД имеют также и расстройство вкуса, что предполагает возможную вероятностную связь между ними [6,12,28,34,44]. Кроме того, большинство исследований показали, что частота нарушений обоняния у пациентов с COVID-19 выше у женщин, чем у мужчин [6,12,34]. Преобладание женского пола в экспериментах согласуется с выводами предыдущих исследований, где обонятельная дисфункция была также вызвана инфекцией верхних дыхательных путей [18].

На сегодняшний день было проведено два case-control исследования, посвященных взаимосвязи между ОД и COVID-19 [7,29]. Moein и др. [29] провели тест на идентификацию запахов Пенсильванского университета (UPSIT). В эксперименте участвовало 60 пациентов с диагностированной коронавирусной инфекцией и 60 испытуемых в качестве контрольной группы, соответствующей возрасту и полу группы пациентов [29]. Исследование показало, что у 59 (98%) из 60 пациентов с COVID-19 наблюдалась некоторая дисфункция обоняния, у 35 из 60 пациентов (58%) была ярко выраженная аносмия [29]. В другом исследовании, используя опросник, была проанализирована распространенность нарушений обоняния и/или вкуса у 19 пациентов с COVID-19 и аналогичным количеством пациентов с гриппом [7]. Было доказано, что уровень частоты встречаемости ОД у больных COVID-19 был статистически значимо выше, чем у больных гриппом на 39,2 и 12,5% соответственно [7]. Главным недочетом данного исследования является отсутствие одорантного теста. Результаты интерпретированы только по данным опросника, что может спо-

собствовать некой предвзятости со стороны медицинских сообществ.

Тест на идентификацию запахов является ключевым в диагностике обонятельной дисфункции. Однако в большинстве исследований пациентам не проводились подобные тесты. Проанализировав данные литературных источников, мы нашли лишь 3 таких исследования, в которых проводились одорантные тесты [29,30,36].

Ottaviano G. и др. в своем исследовании сообщали, что гипосмия была единственным, а в некоторых случаях и основным симптомом у 6 пациентов с COVID-19, подтвержденным 6 запахами обонятельного теста под названием "le nez du vin" (коллекция винных ароматов "Нос вина") [30].

Moein и др. [29] в своем эксперименте сначала провели case-control (случай-контроль) сопоставление 1:1, в котором использовали 40-одорантный тест идентификации запаха, чтобы получить более достоверные результаты между группами. Исследование показало, что 59 (98%) из 60 пациентов с COVID-19 демонстрировали разные варианты ОД. Только 21 (35%) из них были осведомлены об этом тестировании, что позволило выявить более точную частоту встречаемости ОД, по сравнению с предыдущим исследованием [29]. Важным является то, что эти данные являются твердым доказательством того, что ОД часто ассоциируется с COVID-19. В исследовании [36] была проведена дистанционная оценка 33 пациентов с диагнозом COVID-19, находящихся на карантине. В домашних условиях им было необходимо самостоятельно провести одорантный тест, используя раствор денатурированного этилового спирта с уменьшающейся концентрацией [36]. В итоге результаты были следующие: хемочувствительные дисфункции были зарегистрированы у 21 пациента (63,6%). В частности, 13 пациентов (39,4%) сообщили об обонятельных расстройствах. У 4 пациентов (12,1%) наблюдалось только снижение вкуса (дисгевзия), в то время как у остальных 4 пациентов (12,1%) наблюдалась изолированная гипосмия/аносмия.

Специалисты клиники Майо (США) использовали искусственный интеллект с передовой технологией глубоких нейронных сетей для выявления и анализа клинических особенностей возбудителя SARS-CoV-2 [37]. Исследование показало, что распространенность anosмии у COVID-19(+)-пациентов была в 28,6 раза выше, чем

у пациентов с аналогичными респираторными инфекциями, и ОД была одним из самых ранних симптомов COVID-19 [37]. Восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 в определенной степени зависит от генотипа хозяина; наследуемость при anosмии составила 47 % [38].

Согласно современным исследованиям, обонятельная дисфункция имеет высокую частоту встречаемости у пациентов с COVID-19 в европейских и американских странах, в то время как у пациентов в Китае она встречается редко [19,25].

Lovato A. и др. рассмотрели 5 статей о клинической картине COVID-19 пациентов из Китая, включающих 1556 случаев; ни в одном исследовании нет информации о проявлении ОД у пациентов [25]. Mao L. и др. в исследовании [26] ретроспективно проанализировали неврологические симптомы 214 пациентов в Ухане, Китай, и обнаружили, что у 5,1% (n = 11) пациентов наблюдалось нарушение обоняния [26]. Насколько нам известно, эта статья является единственным исследованием на сегодняшний день, описывающим ОД у пациентов с COVID-19 в Китае.

Несколько причин объясняют то, что частота возникновения ОД у пациентов в странах различна. Во-первых, SARS-CoV-2 способен мутировать, что вызывает его повышенную вирулентность и патогенность [43]. В исследовании [10] авторы провели филогенетический анализ генома SARS-CoV-2 и обнаружили 3 самых распространенных варианта с измененной аминокислотной последовательностью [10]. Генотипы А и С SARS-Cov-2 имеют значительное население европейцев и американцев, однако тип В является наиболее распространенным генотипом в Восточной Азии. Предполагается, что штаммы типа А и С обладают высокой патогенностью для обонятельного эпителия носовой полости человека, что и приводит к увеличению распространенности ОД в европейских и американских странах. Во-вторых, возможна видоспецифичная патогенетическая предрасположенность к SARS-Cov-2, и она также может циркулировать среди населения. Однако доказательства, подтверждающие это предположение, отсутствуют. В-третьих, из-за вспышки COVID-19, которая первоначально произошла в Китае, врачи были мало информированы об этой инфекции, выделяя только первичные опасные для жизни симптомы, но упуская из анамнеза обонятельные расстройства. Поскольку anosмия может быть

единственным клиническим проявлением COVID-19 у пациентов без каких-либо других значимых признаков, она выдвигает дифференциацию коронавирусной инфекции отоларингологом на первый план [14]. Отоларингологи всегда должны быть бдительны при работе с амбулаторными пациентами, чтобы вовремя диагностировать COVID-19. Чтобы избежать перекрестной инфекции, врач может рассмотреть возможность дистанционной оценки обоняния для пациента COVID-19 с ОД [36]. Также важным проблемным вопросом является то, что многие инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, например, риносинуситы, очень часто сопровождаются anosмией/гипосмией [1]. Это может способствовать затруднению в правильности постановки диагноза, особенно во время пандемии.

Помимо всего прочего, в период пандемии COVID-19 необходимо помнить о своевременном выявлении редких наследственных патологий. Так, в статье [2] авторы описывают клинический случай у пациентки болезни Рендю-Ослера (врожденная геморрагическая телеангиэктазия). У больной наблюдались интенсивные носовые кровотечения во время стресса. Благодаря своевременной диагностике, включающей обнаружение телеангиэктазий на коже и слизистых оболочках, семейный характер заболевания, отсутствие патологии системы гемостаза врачам удалось верно поставить диагноз и начать своевременную терапию.

Отоларингология - это отделение высокого риска для COVID-19, особенно для врачей старше 60 лет [32]. Главным условием является важность того, чтобы в первую очередь медицинский персонал соблюдал правила личной защиты [46]. За исключением экстренных неотложных состояний, телемедицина в отоларингологии является хорошим вариантом для снижения перекрестной инфекции COVID-19 [27].

**Нерешенные вопросы и споры научных сообществ.** Во многих современных исследованиях отсутствуют продольные результаты обонятельных дисфункций у пациентов с COVID-19 от начала заболевания до полного выздоровления. Поэтому вопрос о том, является ли ОД у пациентов с коронавирусной инфекцией временным или постоянным явлением, еще предстоит выяснить. Какова точная распространенность anosмии/гипосмии у пациентов с COVID-19 во всем мире? Можно ли использовать



показатели обонятельной дисфункции в качестве ценного показателя диагностики и прогноза течения инфекции?

Для раскрытия этих проблем в будущем потребуются более обширные исследования, как фундаментальные, так и клинические. Хорошей экспериментальной моделью для изучения корреляции патогенеза и обонятельной дисфункции при COVID-19 являются обезьяны *Macaca mulatta*. Высокое сходство с человеком заключается в абсолютно одинаковом течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у обезьян. Обонятельный эпителий может быть биопсирован для ультраструктурного наблюдения, чтобы лучше изучить патологию ОД у пациентов с COVID-19 [18]. После сдерживания пандемии COVID-19 следует провести эпидемиологическое исследование, включающее пациентов из различных стран и рас.

**Выводы.** ОД является характерным признаком COVID-19 у пациентов, который может возникнуть самостоятельно или с другими симптомами, но его патогенез недостаточно изучен. Необходимы углубленные исследования для выяснения клинических особенностей и патогенеза возбудителя SARS-CoV-2 у пациентов с ОД. Отоларингологи и терапевты должны быть осведомлены об anosмии при COVID-19, чтобы избежать ошибочной постановки диагноза и тем самым не способствовать пандемии COVID-19.

## Литература

- Блоцкий А.А. Хронические воспалительные заболевания гайморовых пазух в условиях Амурской области: Монография / А.А. Блоцкий, С.С. Целуйко. – Благовещенск, 2015. – С.25.
- А.А. Blotsky, S.S.Tseluyko // Monograph: Chronic inflammatory diseases of the maxillary sinuses in the Amur region. – 2015. – 25p.
- Войцеховский В.В. Случай болезни рендю-ослера с поражением полости носа и бронхов / В.В. Войцеховский, Н.Д. Гоборов, С.И. Ткачева, Е.А. Филатова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017;(63):91-97. [https://doi.org/10.12737/article\\_58e45dce7e75d0.73462907](https://doi.org/10.12737/article_58e45dce7e75d0.73462907)
- Voytsekhovskiy V.V., Goborov N.D., Tkacheva S.I., Filatova E.A. A case of rendu-osler disease with damage to the nasal cavity and bronchi // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. – 2017;(63):91-97. DOI: [org/10.12737/article\\_58e45dce7e75d0.73462907](https://doi.org/10.12737/article_58e45dce7e75d0.73462907)
- Akerlund A., Bende M., Murphy C. Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold. *Acta Otolaryngol.* 1995;115:88–92. doi: 10.3109/00016489509133353.
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
- Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26:499–501. doi: 10.1111/cns.13372.
- Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, Jalesi M, Mohebbi A, Alizadeh R, Honarmand AA, Ghalehbaghi B, Salimi A, Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran.* 2020 (15 Jun);34:62. doi: 10.1101/2020.03.23.20041889.
- Beltrán-Corbellini, A., Chico-García, J.L., Martínez-Poles, J., Rodríguez-Jorge, F., Natera-Villalba, E., Gómez-Corral, J., Gómez-López, A., Monreal, E., Parra-Díaz, P., Cortés-Cuevas, J.L., Galán, J.C., Fragola-Arnau, C., Porta-Etessam, J., Masjuan, J. and Alonso-Cánovas, A. (2020), Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol*, 27: 1738-1741. <https://doi.org/10.1111/ene.14273>
- Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastrì E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castilletti C. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 4;173(3):242-243. doi: 10.7326/M20-1176. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302380; PMCID: PMC7175424.
- Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Eloit C. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul 1;146(7):674-675. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0832. PMID: 32267483
- Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:9241–9243. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
- Gengler I., Wang J.C., Speth M.M., Sedaghat A.R. Laryngoscope investigative otolaryngology. April 10, 2020. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review of the current evidence.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618; PMCID: PMC7184514.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Heidari F., Karimi E., Firouzfar M., Khamushian P., Ansari R., Mohammadi Ardehali M. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020;58:302–303. doi: 10.4193/Rhin20.140.
- Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017;54:1–30.
- Hwang C.S. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol Taiwan.* 2006;15:26–28.
- Jan C Luers, Alexander C Rokohl, Niklas Loreck, Philomena A Wawer Matos, Max Augustin, Felix Dewald, Florian Klein, Clara Lehmann, Ludwig M Heindl, Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 16, 15 Oct.2020, P. 2262–2264, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa525>
- Jafek B.W., Murrow B., Michaels R., Restrepo D., Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses.* 2002;27:623–628. doi: 10.1093/chemse/27.7.623.
- Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020 doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. Volume 50, Issue 5, Aug.2020; P. 436-439
- Koyuncu O.O., Hogue I.B., Enquist L.W. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe.* 2013;13:379–393. doi: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Bleic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.
- Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, Sun L, Duan Y, Cai J, Westerdahl D, Liu X, Xu K, Ho KF, Kan H, Fu Q, Lan H. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature.* 2020 Jun;582(7813):557-560. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32340022.
- Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol.* 2020 May-Jun;41(3):102474. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32278470; PMCID: PMC7128936.
- Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020 Nov;99(9):569-576. doi: 10.1177/0145561320920762. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32283980.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
- Meng X, Dai Z, Hang C, Wang Y. Smartphone-enabled wireless otoscope-assisted online telemedicine during the COVID-19 outbreak. *Am J Otolaryngol.* 2020 May-Jun;41(3):102476. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102476. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32305252; PMCID: PMC7128762.
- Menni C., Valdes A.M., Freidin, M.B. et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 26, 1037–1040 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Aug;10(8):944-950.

doi: 10.1002/alr.22587. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32301284; PMCID: PMC7262123.

30. Ottaviano G, Carecchio M, Scarpa B, Marchese-Ragona R. Olfactory and rhinological evaluations in SARS-CoV-2 patients complaining of olfactory loss. *Rhinology*. 2020 Aug 1;58(4):400-401. doi: 10.4193/Rhin20.136. PMID: 32338254.

31. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;368:1012–1015. doi: 10.1126/science.abb7314.

32. Ruthberg JS, Qureshy HA, Jella TK, Kocharyan A, D'Anza B, Maronian N, Otteson TD. Geospatial analysis of COVID-19 and otolaryngologists above age 60. *Am J Otolaryngol*. 2020 Jul-Aug;41(4):102514. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102514. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32386898; PMCID: PMC7192070.

33. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):814-820. doi: 10.1002/alr.22578. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32271490; PMCID: PMC7262311.

34. Spinato G., Fabbri C., Polese J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *Jama*. 2020;323:2089–2090. doi: 10.1001/jama.2020.6771.

35. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.

36. Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M, Deiana

G, Salzano FA, De Riu G. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine. *Head Neck*. 2020 Jul;42(7):1570-1576. doi: 10.1002/hed.26228. Epub 2020 May 9. PMID: 32357379; PMCID: PMC7267597.

37. Wagner T, Shweta F, Murugadoss K, Awasthi S, Venkatakrishnan AJ, Bade S, Puranik A, Kang M, Pickering BW, O'Horo JC, Bauer PR, Reasonable RR, Vergidis P, Temesgen Z, Rizza S, Mahmood M, Wilson WR, Challenger D, Anand P, Liebers M, Doctor Z, Silvert E, Solomon H, Anand A, Barve R, Gores G, Williams AW, Morice WG 2nd, Halamka J, Badley A, Soundararajan V. Augmented curation of clinical notes from a massive EHR system reveals symptoms of impending COVID-19 diagnosis. *Elife*. 2020 Jul 7;9:e58227. doi: 10.7554/eLife.58227. PMID: 32633720; PMCID: PMC7410498.

38. Williams F.M., Freydin M., Mangino M., Couvreur S., Visconti A., Bowyer R.C. Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.22.20072124. [2020.2004.2022.20072124, April 27]

39. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-104. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---27-january-2021>

40. World Health Organization WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

41. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and

other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240762; PMCID: PMC7146689.

42. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrand BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19// *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):821-831. doi: 10.1002/alr.22592. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32329222; PMCID: PMC7264572.

43. Yao H., Lu X., Chen Q., Xu K., Chen Y., Cheng L. Patient-derived mutations impact pathogenicity of SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.14.20060160. [2020.2004.2014.20060160, April 27]

44. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):806-813. doi: 10.1002/alr.22579. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32279441; PMCID: PMC7262089.

45. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:335–337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.

46. Zhao C, Viana A Jr, Wang Y, Wei HQ, Yan AH, Capasso R. Otolaryngology during COVID-19: Preventive care and precautionary measures. *Am J Otolaryngol*. 2020 Jul-Aug;41(4):102508. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102508. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32345446; PMCID: PMC7195080.

47. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.

Е.Г. Чухнина, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

## РОЛЬ АББЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *НОХА* В ГЕНЕЗЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.28

УДК 618.148

В обзоре представлены современные данные о влиянии экспрессии в эндометрии генов гомеобокса *НОХА10* и *НОХА11* на процессы имплантации у здоровых фертильных женщин и при распространенных гинекологических заболеваниях. Описаны особенности экспрессии генов, потенциально неблагоприятные для имплантации и приводящие к бесплодию. Показана вариабельность экспрессии маркеров рецептивности до и после миомэктомии, сальпингэктомии, удаления эндометрием яйчников.

**Ключевые слова:** гены *НОХА10* и *НОХА11*, экспрессия, имплантация, эндометрий.

The review presents current data on the effect of endometrial expression of the homeobox genes *НОХА10* and *НОХА11* on implantation processes in healthy fertile women and in common gynecological diseases. The features of gene expression, potentially unfavorable for implantation and leading to infertility are described. The variability of receptivity markers expression before and after myomectomy, salpingectomy and the removal of ovarian endometriomas was shown.

**Keywords:** *НОХА10* and *НОХА11* genes, expression, endometrium, implantation

**ЧУХНИНА Елена Галиевна** – аспирант ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, [chuhninaeg@yandex.ru](mailto:chuhninaeg@yandex.ru);

**ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья, Москва;

**ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, Медицинский ин-т «Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова».

Гомеобокс-гены «*Нох/НОХ*» (греч. *homios* – подобный) млекопитающих являются гомологами генных комплексов плодовой мухи *Drosophila melanogaster Antennapedia* и *Vithorax*. Эти селекторные гены экспрессируются в процессе органогенеза и регулируют анатомическую и функциональную идентичность структур сегментов тела эмбриона посредством кодирования транскрипционных факторов, управ-

ляющих множеством «нижестоящих» генов, полностью неизвестных) [48]. Название «*Нох*» используется для гомеозисных генов позвоночных животных, «*НОХ*» – человека. Комплектация 39 *Нох/НОХ* генов у человека и мышей осуществляется в четырех кластерах (*НОХА*, *НОХВ*, *НОХС* и *НОХД*), каждый из которых содержит по 9–13 генов 7, 17, 12 и 2 хромосом соответственно. Гомеобокс *Нох/НОХ* генов пред-

ставлен последовательностью 183 пар оснований, кодирующих гомеодомен 61 аминокислоты, подобный бактериальной модели спирали/антиспиралей. Гомеодомены представляют собой структуру «спираль-петля-спираль-виток-спираль», которая отвечает за распознавание и связывание специфических последовательностей ДНК, регулирующих экспрессию генов-мишеней. Гомеодомен опосредует связывание белка с промоторными участками генов-мишеней, содержащими последовательность 5' - ТААТ-3'. *Нох/НОХ* генам свойственна коллинеарность, указывающая на экспрессию вдоль переднезадней оси тела в последовательности, идентичной на хромосоме. *НОХ* ось генитальной системы человека совпадает с таковой мышей [49]. Специфичность временной и пространственной экспрессии генов *Нох/НОХ* проявляется в управлении органогенезом женского репродуктивного тракта. Гены *Нох9*, *Нох10*, *Нох11* и *Нох13* у млекопитающих регулируют дифференцировку мюллеровых протоков во взрослые половые структуры. Установлено, что гены преждевременно и одновременно экспрессируются в парамезонефральном протоке в раннем эмбриогенезе (исключение из принципа коллинеарности) в фазе, когда мюллеровы протоки лишены стромальных или эпителиальных различий [12,49].

Способность генов *Нох/НОХ* к регуляции морфогенеза сегментов тела объясняет развитие аномалий при мутациях гомеобокса. Потеря функции гена *Ном-С3'labial* у плодовой мухи приводит к нарушению инволюции головного сегмента эмбриона, слюнных желез и цефалоглоточного аппарата [40]. Возможно развитие вместо пары стопоров или преобразования антенны в ноги дрозофилы дополнительной пары крыльев [34]. При доминирующем положении гена, который располагается позади 5' мутировавшего гена, возможна задняя трансформация. При мутации или делеции 3' *Нох* гена вероятны изменения сегмента тела по типу передней трансформации. Свойство гомологичности *НОХ*-генов разных кластеров млекопитающих позволяет компенсировать утрату функции [14]. Делеция *Нох10* у мышей приводит к трансформации проксимальной части тела матки в трубчатую и узкую структуру, подобную маточной трубе, управляемой геном *Нох9* [7].

В уникальных преобразованиях женской репродуктивной системы в постнатальном периоде – в течение

менструального цикла и беременности участвуют некоторые из *Нох/НОХ* генов.

*НОХА9* экспрессируется в маточных трубах, *Нох11* – нижнем сегменте матки, цервикальных железах и эпителии, *Нох13* – эктоцервиксе и верхней части влагалища (в эпителии) [18,49].

Белок *НОХА10* обнаружен в ядре и цитоплазме клеток эпителия и стромы эндометрия мышей и бабуинов [1]. У взрослого человека *Нох10/НОХА10* экспрессируется в эндометрии в течение менструального цикла [18]. Гибридизация мРНК *Нох10* in situ обнаруживает более выраженную экспрессию в функциональном слое эндометрия в сравнении с базальным, умеренную – в миометрии и дистальном отделе кишечника [49]. Гены *Нох/НОХ* регулируют клеточную дифференцировку и пролиферацию эндометрия посредством влияния на взаимосвязь рецепторов со стероидными женскими гормонами, пик секреции которых приходится на период «окна имплантации» [1,12,49].

Модуляция экспрессии *НОХА10* осуществляется также тестостероном и витамином D [23].

Описано около 40 генов, регулируемых *НОХА10*, среди которых модуляторы рецептивности эндометрия [41]. Гены *Нох10/НОХА10* и *Нох11/НОХА11* действуют как важные транскрипционные модуляторы, которые либо активируют, либо подавляют нижестоящие гены-мишени [25].

Среди значимых для имплантации эмбриона мишеней – молекулы клеточной адгезии, факторы сигнальной трансдукции и медиаторы метаболизма [42].

*Emx2* – это дивергентный Гомеобокс-ген, который является гомологом млекопитающих гена пустых спиралей дрозофилы. Ген *Emx2* позвоночных расположен вне *Нох*-кластера и экспрессируется в развивающемся мозге позвоночных и мочеполовой системе, в эмбрионе – в эпителиальных компонентах пронефроса, мезонефроса, мочеточниковых почек, вольфовом и мюллеровых протоках. У мышиных эмбрионов экспрессия *Emx2* значительно снижается в мужской гонаде, однако сохраняется в женской. У нулевых мутантов *Emx2* мышей не развиваются почки, гонады или репродуктивный тракт [17].

У взрослых людей *EMX2* обнаружен в матке человека. Экспрессия *EMX2* демонстрировала динамику в зависимости от фазы репродуктивного цикла человека [37]. *EMX2* циклически

экспрессируется во взрослом эндометрии, осуществляя антипролиферативный эффект, в перимплантационном эндометрии возрастает вдвое [17]. *Нох10*-регулируемая экспрессия *Emx2* является фундаментальной для имплантации эмбриона. *Нох10/НОХА10* подавляет экспрессию гена *homeobox Emx2/EMX2* [37].

Изменения экспрессии *НОХА10* у мышей и приматов связаны с дефектами функций матки, приводящими к бесплодию [42], за счет снижения рецептивности эндометрия, кровоизлияния и дезорганизации в зоне имплантации [36]. Нарушение синтеза белка происходит вследствие мутаций и эпигенетических отклонений, модификации ДНК при сохранной последовательности нуклеотидов. Присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца снижает экспрессию гена, вплоть до «эпигенетического выключения» с развитием эндометриопатий, эндометриоза и рака эндометрия.

Ген *НОХА-10* регулирует активность субъединицы  $\beta 3$ -интегрина [25] и развитие пиноподий эндометрия [11]. В процессе децидуализации возрастает экспрессия *НОХА10* и *НОХА11* и фактора роста эндотелия сосудов *VEGF* [8].

Увеличение экспрессии мРНК генов *НОХА* в преобразованных из стромы децидуальных клетках усиливает восприимчивость слизистой к имплантации эмбриона [42].

Изменение экспрессии *НОХ*-генов связывают со снижением имплантации и заболеваниями, ассоциированными с бесплодием (неясного генеза, СПКЯ, эндометриозом), и рецидивирующими самопроизвольными выкидышами [13,26,28,33]. Среди патологических состояний эндометрия отмечают также полипы эндометрия, нарушения кровотока в сосудах слизистой матки и хронический эндометрит [20].

Роль *Нох10/НОХА10* в имплантации подтверждают aberrantly высокую экспрессию мРНК *НОХА10* в слизистой маточных труб при внематочной беременности [47].

Снижение уровня мРНК *НОХА10* в биоптатах эндометрия женщин с гиперандрогенией связывают со снижением фертильности при СПКЯ [30]. Ткань эндометрия, полученную методом пайпель-биопсии в секреторную фазу, медленно помещали в жидкий азот и хранили при температуре  $-72^{\circ}\text{C}$ , после извлечения РНК проводили анализ Northern blot.



В проспективном исследовании Кара М. et al. (2019) изучали эндометрий 53 женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, не связанными с миомой матки и полипом в пролиферативной фазе менструального цикла. Экспрессия мРНК *HOXA-10* в железистых эпителиальных клетках эндометрия в группе с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) ( $n=33$ ) оказалась достоверно ниже, чем у здоровых фертильных женщин ( $0,60 \pm 0,14$  против  $1,23 \pm 0,21$ ) ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция определена в отношении генов *HOXA-11* и *лейкемия-ингибирующего фактора (LIF)* ( $p < 0,05$ ) [38].

Ведущую роль генов *HOXA* в генезе эндометриоза подтверждают данные об аномальной рецептивности эндометрия в период «окна имплантации» на фоне изменения профиля метилирования ДНК [43].

В выборке бесплодных женщин с диагностированным при лапароскопии перитонеальным эндометриозом ( $n=31$ ) без медикаментозной терапии в последние три месяца выявлено снижение экспрессии мРНК *HOXA-10* и *HOXA-11* в секреторном эндометрии методом количественной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-RT). Вестерн-блотт-анализ также показал снижение экспрессии эндометриальных белков при эндометриозе в сравнении с контрольной группой ( $n=26$ ) [29].

Анализ экспрессии *HOXA-10* в эндометрии женщин с бесплодием идиопатического генеза, различными формами эндометриоза, миомой матки и здоровых фертильных в середине секреторной фазы осуществляли методом ПЦР-RT, одноименного белка – иммуногистохимическим. Уровень экспрессии мРНК *HOXA-10* в железах эндометрия оказался значительно ниже, чем в строме, однако без межгрупповых различий. В железах экспрессии белка обнаружено не было. Избыточную экспрессию белка *HOXA-10* в строме эндометрия у женщин с перитонеальной формой эндометриоза определяли чаще (100%), чем в других группах с бесплодием (на фоне инфилтративной формы эндометриоза (72,7%), эндометриом яичников (70,0), миомы матки (68,8), необъяснимого генеза (55,6%)) [5].

Нарушение эпигенетической регуляции в основе патогенеза эндометриоза подтверждает гиперметилирование промотора гена *HOXA10* и снижение его экспрессии в эутопическом эндометрии животных моделей (мыши и бабуины) [45].

Изменения в метилировании геномной ДНК в локусе *HOXA10* в строме эндометриоидных гетеротопий, включая очаги на брюшине, яичниках и паренхиме легких, связывают с резистентностью к прогестерону и повышенной местной продукцией эстрадиола [48].

Ген *HOXA10/HOXA10* в эмбриогенезе осуществляет внедрение незрелых мезенхимальных клеток в ткань эндометрия, у взрослых определяет эндометриоидный профиль незрелых клеток. «Выключение» генов гомеобокса, медикаментозное или хирургическое рассматривают как возможность предотвращения эндометриоза. Характерное для здоровых фертильных женщин снижение вдвое уровня *Emx2* от показателя в перимплантационном эндометрии отсутствует при эндометриозе [37].

Преимущественная экспрессия белка *HOXA10* отмечена в стромальных клетках в сравнении с железистыми эутопического и эктопического эндометрия фертильных и бесплодных женщин. Szczerańska M. et al. (2010) выявили значимое снижение транскрипта ( $p=0,019$ ) и белка ( $p=0,048$ ) гена *HOXA10* женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием [15].

В позднем исследовании авторов (2012) подтверждена низкая экспрессия уровня мРНК и белка *HOXA11* при эндометриозе в сравнении со здоровыми женщинами ( $p=0,003$  и  $p=0,004$  соответственно) и трубно-перитонеальным бесплодием ( $p=0,041$  и  $p=0,001$  соответственно) в середину лютеиновой фазы с помощью вестерн-блоттинга и ПЦР-RT [32]. В обеих работах при эндометриозе определено избыточное метилирование CpG-островка в 1-м экзоне гена *HOXA11* в сравнении с другими группами ( $p < 0,001$ ) [4, 15].

Снижение экспрессии мРНК гена *HOXA10* в эутопическом эндометрии в середину лютеиновой фазы при бесплодии, связанном с эндометриозом, в исследовании Fambrini M. (2013) ассоциировано с избыточным метилированием промотора [9].

Аналогичные наблюдения имели место у женщин с эндометриомами яичников в среднюю лютеиновую фазу в сравнении со здоровыми. Выявлено повышение метилирования промотора *HOXA10* в эутопическом эндометрии при эндометриозе, чем при интактной слизистой (8,7% против 6,2%,  $p=0,037$  и 11,9 против 9,2%,  $p=0,032$  для последовательностей 1 и 2 соответственно). Уровень метилирования оказался достоверно выше в эутопической ткани при эндометриозе, чем эктопической:

средняя разница для последовательности 1 и 2 составила  $-3,6$  ( $p=0,001$ ) и  $-6,0$  ( $p=0,0001$ ) соответственно [35].

Повышение экспрессии микро-РНК 135b в секреторную фазу матки коррелирует со снижением *HOXA-10*, подтверждая aberrантную рецептивность эндометрия женщин с эндометриозом [21]. Отмечено снижение уровня метилирования *HOXA10* в крови плодов женщин с эндометриозом, принимавших фолиевую кислоту ( $n=22$ ), в отличие от контрольной группы ( $n=15$ ) [6].

Возможный механизм нарушения рецептивности эндометрия при миоме матки в исследовании Doherty L.F. et al. [44] связывают со снижением экспрессии мРНК *HOXA10* вследствие активации трансформирующего фактора роста (*TGF- $\beta$ 3*) после нанесения среды культивированных клеток миоматозных узлов.

Makker A. et al. (2017) оценивали экспрессию генов *HOXA10* и *HOXA11* в «окно имплантации» женщин с бесплодием и миомой матки без деформации полости ( $n=18$ ) в сравнении со здоровыми фертильными ( $n=12$ ). Показатели мРНК и белков, исследуемых методами количественной ПЦР-RT и иммуногистохимии соответственно, оказались ниже у бесплодных женщин, однако статистически значимое снижение отмечено только для мРНК *HOXA10* ( $p=0,03$ ) и одноименного белка ( $p=0,001$ ) [27].

В эндометрии женщин с интрамуральными, подслизистыми лейомиомами без деформации полости матки выявлена тенденция к снижению экспрессии мРНК *HOXA-10* и *HOXA-11* в середине лютеиновой фазы в сравнении с фертильными и перегородкой матки, однако без статистически значимых отличий. После миомэктомии интрамуральных узлов через три месяца выявлено статистически значимое увеличение экспрессии *HOXA10* (в 12,8 раз) и *HOXA11* (в 9 раз). Удаление подслизистых миом не оказало значимого влияния на экспрессию генов [24].

В исследовании случай-контроль Alizadeh Z. et al. (2013) бесплодных женщин с миомой матки размером более 5 см ( $n=12$ ) различий в эндометриальной экспрессии мРНК *HOXA11* и *HOXA10* на 19-23 день менструального цикла не установлено. После миомэктомии отмечен прирост *HOXA11* в 1,24 раза ( $p=0,7$ ) и *HOXA10* в 2,39 раза, однако без статистически значимых отличий ( $p=0,15$ ) [19].

Снижение экспрессии мРНК *HOXA-10* и *HOXA-11* в секреторном эндоме-

трии бесплодных женщин с эндометриомой (n=20) и доброкачественными кистами яичников (n=5) в сравнении со здоровыми (n=5) оказалось статистически незначимым. Удаление эндометриомы сопровождалось достоверным повышением экспрессии мРНК *HOXA-10* (в 12,1 раз) и *HOXA-11* (в 17,2 раза) в отличие от предоперационных показателей (p=008 и p=035 соответственно) [31].

В ряде исследований отмечено снижение мРНК *HOXA-10* в среднюю фазу секреции в эндометрии бесплодных женщин с гидросальпинксом в отличие от фертильных. Сальпингэктомия привела к статистически значимому, 15-кратному увеличению экспрессии *HOXA10* как в железистом эпителии, так и строме эндометрия в сравнении с дооперационным показателем [32].

Оценка белков *HOXA10* и *HOXA11* в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия на 7–8-й день после овуляции путем расчета гистохимического индекса (h-score) в проспективном исследовании бесплодных женщин (n=65) не выявила статистически значимых отличий в группах (с низким овариальным резервом (n=22), трубно-перитонеальным фактором (n=13), эндометриозом (n=5)), за исключением выборки с бесплодием неясного генеза (n=15) в сравнении со здоровыми (p=0,005) [10].

В эндометрии женщин с полипами эндометрия (n=21) выявлено статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена *HOXA10* в 2,9 раза (p=0,016), *HOXA11* – 5,5 раза (p=0,03) в сравнении с контролем (n=9), независимо от размеров и количества [2].

В образцах секреторного эндометрия женщин репродуктивного возраста с бесплодием выявлена более низкая экспрессия мРНК *HOXA10* в 0,69 раза (p=0,047) в сравнении с контролем. Экспрессия *miRNA-135b* оказалась в 1,81 раза выше (p<0,01). Экспрессия гена *HOXA10* значительно возрастает в середине лютеиновой фазы и остается высокой с момента имплантации до конца репродуктивного цикла [3].

В когортном исследовании Yang Y. et al. (2017) 18 здоровых женщин, 12 с привычной неудачей имплантации в возрасте до 40 лет (перенос не менее четырех эмбрионов хорошего качества в течение минимум трех свежих или замороженных циклов) и 20 – с привычным невынашиванием оценивали интенсивность экспрессии *HOXA-10* и E-кадгерина. Расчет проводили по уравнению H-score: H-score =  $\sum Pi (i+1)$ ,

где i-интенсивность окрашивания (0 = отрицательная; 1 = слабая; 2 = умеренная; 3 = сильная), Pi – процент клеток, окрашенных при каждой интенсивности (0% -100%). H-баллы измеряли отдельно в клетках стромы и железистом эпителии.

Экспрессия *HOXA-10* была локализована в ядрах клеток стромы и цитоплазме клеток железистого эпителия. Показатели *HOXA-10* H-баллов в группах с привычным невынашиванием и неудачами имплантации оказались ниже, чем в контрольной группе, как в железистом эпителии, так и строме [16].

Образцы эндометрия, полученные при гистероскопии 84 женщин с гинекологическими заболеваниями (подслизистой (n=13) и интрамуральной миомой матки (n = 13), эндометриозом (n = 27), перегородкой матки (n=6), синдромом Ашермана (n=8), гидросальпинксом (n=4) или полипами матки (n=11)) отличало метилирование не менее одного кластера CpG в промоторной области *HOXA10* в сравнении со здоровым контролем (n=7). Высокое метилирование в ряде CpG-островков промотора гена *HOXA10* выявлено при полипах эндометрия, подслизистых и интрамуральных миомах. Женщин с эндометриозом в отличие от здорового контроля отличало снижение метилирования. Выявлена корреляция экспрессии генов при подслизистой миоме матки с метилированием ДНК 1 кластера CpG во второй интронной области (CpG 4.5.6; r=0,72, p=0,02), как и эндометриозе (r=-0,9, p=0,04) [39].

В 25 биоптатах эутопического эндометрия женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне хронического эндометрита методом бисульфитного секвенирования у 84% выявлено метилирование в промоторном участке гена *HOXA10*, 64% – гена *HOXA11*. Определена корреляция с длительностью бесплодия: до одного года уровень метилирования составил 5,7%, более 10 лет – приближался к 50% [46].

Статус метилирования генов *HOXA10* и *HOXA11* позволяет утверждать о вероятном молекулярном маркере бесплодия при различных гинекологических заболеваниях. Нивелирование аномального ДНК метилирования генов связывают с препаратами индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом, опосредованно влияющими на рецептивность эндометрия [22]. Эндометрий женщин с наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями

отличает специфический для болезни паттерн метилирования гена *HOXA10*. Предполагается, что данные о характере экспрессии генов *HOXA* при различных гинекологических заболеваниях помогут в разработке конкретных терапевтических средств для управления фертильностью.

## Литература

1. Аномальное гиперметилирование генов *HOXA10* и *HOXA11* при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Сухих Г.Т., Осипьянц А.И., Мальцева Л.И. [и др.] // Акушерство и гинекология. -2015. – 12. – С. 69-74.
2. Abnormal hypermethylation of genes *HOXA10* and *HOXA11* in infertility associated with chronic endometritis / G.T. Sukhikh, A.I. Osipyants, L.I. Maltseva, G.R. Smolina, A.A. Poloznikov, E.L. Muizhnek, V.I. Kiselev // *Obstetrics and gynecology*. 2015; 12: 69-74.
3. Киселёв В.И. Регуляция активности генов и новые лекарственные средства / Киселёв В.И., Пальцев М.А. // *Вестник РАН*. -2016; 86(6): 512-9.
4. Kiselev B.I. Regulation of gene activity and new drugs / B.I. Kiselev, M.A. Paltsev // *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2016; 86(6): 512-9.
5. Шуршалина А.В. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / Шуршалина А.В., Демура Т.А. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. - 7-2: С. 9-13.
6. Shurshalina A.V. Morpho-functional restructuring of the endometrium into the «implantation window» / A.V. Shurshalina, T.A. Demura. *Obstetrics and gynecology*. 2011; 7-2: 9-13.
7. Alizadeh Z, Faramarzi S, Saidijam M, Alizamir T, Esna-Ashari F, Shabab N, Farimani Sanooe M. Effect of intramural myomectomy on endometrial *HOXA10* and *HOXA11* mRNA expression at the time of implantation window. *Iran J Reprod Med*. 2013 Dec;11(12):983-8.
8. Andersson KL, Bussani C, Fambriani M, Polverino V, Taddei GL, Gemzell-Danielsson K, Scarselli G. DNA methylation of *HOXA10* in eutopic and ectopic endometrium. *Hum Reprod*. 2014 Sep;29(9):1906-11.
9. Ashary N, Laheri S, Modi D. Homeobox genes in endometrium: from development to decidualization. *Int J Dev Biol*. 2020;64(1-2-3):227-237.
10. Benson GV, Lim H, Paria BC, Satokata I, Dey SK, Maas RL. Mechanisms of reduced fertility in *Hoxa-10* mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal *Hoxa-10* expression. *Development*. 1996;122(9):2687-96.
11. Bourdieu A, Ahmad SF, Lachhab A, Akoum A. Regulation of inflammatory and angiogenesis mediators in a functional model of decidualized endometrial stromal cells. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jan;32(1):85-95.
12. Browne H, Taylor H. *HOXA10* expression in ectopic endometrial tissue. *Fertil Steril*. 2006 May;85(5):1386-90.
13. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update*. 2011 Mar-Apr;17(2):242-53.
14. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):152-6.
15. Celik O, Unlu C, Otlu B, Celik N, Cal-

- iskan E. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial *HOXA-10* and *HOXA-11* mRNA expression. *Fertil Steril*. 2015 Aug;104(2):356-65.
13. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of *HOXA-10* expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):238-43.
14. Daftary GS, Taylor HS. Hydrosalpinx fluid diminishes endometrial cell *HOXA10* expression. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):577-80.
15. Daftary GS, Troy PJ, Bagot CN, Young SL, Taylor HS. Direct regulation of beta3-integrin subunit gene expression by *HOXA10* in endometrial cells. *Mol Endocrinol*. 2002 Mar;16(3):571-9.
16. Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor- $\beta$  impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):845-52.
17. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of *HOXA10* by 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol*. 2005 Sep;19(9):2222-33.
18. DU H, Taylor HS. Molecular regulation of mullerian development by Hox genes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:152-65.
19. Du H, Taylor HS. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Nov 9;6(1):a023002.
20. Fambrini M, Sorbi F, Bussani C, Cioni R, Sisti G, Andersson KL. Hypermethylation of *HOXA10* gene in mid-luteal endometrium from women with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Nov;92(11):1331-4.
21. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R, Chakravarty B, Chaudhury K. *HOXA-11* mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Nov;30(11):1505-12.
22. Kara M, Ozcan SS, Aran T, Kara O, Yilmaz N. Evaluation of Endometrial Receptivity by Measuring *HOXA-10*, *HOXA-11*, and Leukemia Inhibitory Factor Expression in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019 Aug 29;8(3):118-122.
23. Kulp JL, Cakmak H, Taylor HS. HOX Genes and Endometriosis. In: Giudice LC, Evers JLH, Healy DL, editors. *Endometriosis: science and practice*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2012. p. 184-9.
24. Kulp JL, Mamillapalli R, Taylor HS. Aberrant *HOXA10* Methylation in Patients With Common Gynecologic Disorders: Implications for Reproductive Outcomes. *Reprod Sci*. 2016 Apr;23(4):455-63.
25. Lee B, Du H, Taylor HS. Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. *Biol Reprod*. 2009 Jan;80(1):79-85.
26. Makker A, Goel MM, Nigam D, Bhatia V, Mahdi AA, Das V, Pandey A. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women With Intramural Fibroids During Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2017 Mar;24(3):435-444.
27. Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Miliadis S., Ravanos K., Kalogiannidis I., Mavromatidis G. et al. Endometrial expression of Leukemia Inhibitory Factor (*LIF*), *LIF*-receptor and *HOXA-11* but not *HOXA-10* is significantly impaired in women with unexplained infertility during implantation window. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2016; 206: e165-6.
28. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly JL, Mage G. *HOXA-10* expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2009 Dec;24(12):3180-7.
29. McGinnis W, Levine MS, Hafen E, Kuroiwa A, Gehring WJ. A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the *Drosophila Antennapedia* and bithorax complexes. *Nature*. 1984 Mar 29-Apr 4;308(5958):428-33.
30. Mirabutalebi SH, Karami N, Montazeri F, Fesahat F, Sheikhha MH, Hajimaqsoodi E, Karimi Zarchi M, Kalantar SM. The relationship between the expression levels of miR-135a and *HOXA10* gene in the eutopic and ectopic endometrium. *Int J Reprod Biomed*. 2018 Aug;16(8):501-506.
31. Miyamoto N, Yoshida M, Kuratani S, Matsuo I, Aizawa S. Defects of urogenital development in mice lacking *Emx2*. *Development*. 1997 May;124(9):1653-64.
32. Mlodzik M, Fjose A, Gehring WJ. Molecular structure and spatial expression of a homeobox gene from the labial region of the *Antennapedia*-complex. *EMBO J*. 1988 Aug;7(8):2569-78.
33. Modi D, Godbole G. *HOXA10* signals on the highway through pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2009 Dec;83(1-2):72-8.
34. Petracco R, Grechukhina O, Popkhadze S, Massasa E, Zhou Y, Taylor HS. MicroRNA 135 regulates *HOXA10* expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):E1925-33.
35. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:66-79.
36. Quinonez SC, Innis JW. Human HOX gene disorders. *Mol Genet Metab*. 2014 Jan;111(1):4-15.
37. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2690-2.
38. Saare M, Modhukur V, Suhorutshenko M, Rajashekar B, Rekker K, Sõritsa D, Karro H, Soplepmann P, Sõritsa A, Lindgren CM, Rahmioglu N, Drong A, Becker CM, Zondervan KT, Salumets A, Peters M. The influence of menstrual cycle and endometriosis on endometrial methylome. *Clin Epigenetics*. 2016 Jan 12;8:2.
39. Salih SM, Taylor HS. *HOXA10* gene expression in human fallopian tube and ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1404-6.
40. Szczepańska M, Wirstlein P, Luczak M, Jagodziński P, Skrzypczak J. Expression of *HOXA-10* and *HOXA-11* in the endometria of women with idiopathic infertility. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(1):111-8.
41. Szczepańska M, Wirstlein P, Luczak M, Jagodziński PP, Skrzypczak J. Reduced expression of *HOXA10* in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed Pharmacother*. 2010 Dec;64(10):697-705.
42. Szczepańska M, Wirstlein P, Skrzypczak J, Jagodziński PP. Expression of *HOXA11* in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jan 10;10:1.
43. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. *HOXA10* is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest*. 1998 Apr 1;101(7):1379-84.
44. Taylor HS, Vanden Heuvel GB, Igarashi P. A conserved *Hox* axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the *Hoxa* cluster genes. *Biol Reprod*. 1997 Dec;57(6):1338-45.
45. Taylor HS. The role of *HOX* genes in human implantation. *Hum Reprod Update*. 2000 Jan-Feb;6(1):75-9.
46. Troy PJ, Daftary GS, Bagot CN, Taylor HS. Transcriptional repression of peri-implantation *EMX2* expression in mammalian reproduction by *HOXA10*. *Mol Cell Biol*. 2003 Jan;23(1):1-13.
47. Unlu C, Celik O, Celik N, Otlu B. Expression of Endometrial Receptivity Genes Increase After Myomectomy of Intramural Leiomyomas not Distorting the Endometrial Cavity. *Reprod Sci*. 2016 Jan;23(1):31-41.
48. Yang Y., Chen X., Saravelos S.H., Liu Y., Huang J., Zhang J., Li T.C. *HOXA-10* and E-cadherin expression in the endometrium of women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Fertil. Steril*. 2017; 107(1): 136-43. e2.
49. Zheng J, Luo X, Bao J, Huang X, Jin Y, Chen L, Zheng F. Decreased Expression of *HOXA10* May Activate the Autophagic Process in Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018 Sep;25(9):1446-1454.





О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов,  
С.И. Малов

## HDV-ИНФЕКЦИЯ: ПРЕДИКТОР ТЯЖЕЛОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.29

УДК 616.36-002.2-004

Изучены эпидемиологические и патогенетические аспекты HDV-инфекции на примере Республики Саха (Якутия). Помимо генетических характеристик вируса, отмечена роль генов интерферонов в формировании фиброза печени, обусловленная связыванием их с рецепторами клеток-хозяина и влиянием на процесс репродукции вируса внутри клетки. Результаты клинических исследований указывают на их предикторные эффекты среди азиатских популяций (Япония, Китай, Тайвань). С учетом вышеизложенного клинико-эпидемиологическая ситуация по гепатиту D может служить предметом изучения влияния генотипа вируса и полиморфизмов генов-кандидатов на формирование HDV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы, а также на вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа и/или спонтанного клиренса у пациентов с разной скоростью прогрессирования заболевания печени.

**Ключевые слова:** вирус гепатита D, вирус гепатита B, хронический гепатит, эпидемиология, предикторы, полиморфизм генов, *INFL 3*, *INFL 4*, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

The epidemiological and pathogenetic aspects of HDV infection have been studied using the example of the Republic of Sakha (Yakutia). In addition to the genetic characteristics of the virus, the role of interferon genes in the formation of liver fibrosis was noted, due to their binding to the receptors of host cells and their influence on the process of viral reproduction within the cell. The results of clinical studies indicate their predictive effects among Asian populations (Japan, China, Taiwan). Taking into account the above data, the clinical and epidemiological situation for hepatitis D can serve as a subject of studying the impact of the virus genotype and polymorphisms of candidate genes on the formation of HDV-associated hepatocellular carcinoma, as well as probability of achieving a sustainable viral response and / or spontaneous clearance in patients with different rates of progression of the liver disease.

**Keywords:** hepatitis D virus, hepatitis B virus, chronic hepatitis, epidemiology, predictors, gene polymorphism, *INFL 3*, *INFL 4*, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

**Введение.** Несмотря на определенные успехи в изучении особенностей эпидемиологии гепатита D, риск его прогрессирующего течения остается высоким. Хронический гепатит D - это тяжелая форма заболевания печени, характеризующаяся агрессивным течением и ведущая к быстрому развитию цирроза печени и гепатокарциномы [4, 7, 8].

Ввиду отсутствия в Российской Федерации официальной регистрации данного заболевания эпидемиологическая ситуация оценивается фрагментарно на основе имеющихся результатов отдельных научных исследований. При гепатите B супер-инфицирование дельта-вирусом вызывает прогрессирование болезни и приводит к более быстрому развитию цирроза печени, чем моноинфекция гепатита B [1-3].

**Цель** исследования: изучение эпидемиологических и патогенетических аспектов HDV-инфекции на примере Республики Саха (Якутия).

**ЗАМОРЩИКОВА Ольга Михайловна** – аспирант кафедры Медицинского института СВФУ им. М. К. Аммосова, olya-botty@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой СВФУ им. М. К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru; **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ЯНЦ КМП, sachaja@yandex.ru; **МАЛОВ Сергей Игоревич** – к.м.н., ассистент кафедры ИГМУ, г. Иркутск, Lynx2000@mail.ru.

**Результаты исследований.** Республика Саха (Якутия) относится к числу неблагоприятных территорий Российской Федерации по распространенности парентеральных вирусных гепатитов [11]. Согласно данным Управления Роспотребнадзора по РС (Я), заболеваемость хроническими вирусными гепатитами за 2018 г. составила 67,8 чел./100 тыс. населения, что выше показателей заболеваемости по ДФО (48,1 чел./100 тыс. населения) и РФ (42,2 чел./100 тыс. населения). Частота обнаружения антител к вирусу гепатита D в Якутии, по данным научных исследований, имеет неоднородный характер, варьирует от 17,2 до 31,7% [10]. В 2020 г. в федеральном регистре «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Я)» было зарегистрировано всего 15 068 чел., из них на долю хронического гепатита D приходилось 15,5%. Хронический вирусный гепатит D выявляется чаще у лиц мужчин трудоспособного возраста и характеризуется прогрессирующим течением, с развитием цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В этиологии всех ЦП удельный вес дельта-инфекции составляет 38,4%, а при ГЦК - 28,5%, среди всех умерших от вирусных гепатитов в Якутии за 2019 г. 43% страдали хроническим вирусным гепатитом D. Согласно анализу случаев выявления гепатоцеллюлярной карциномы в Республике Саха (Якутия), данная патология превышает средние показатели заболеваемости

по стране, а заболеваемость злокачественными новообразованиями печени в 10 раз выше среднего показателя по РФ как среди мужчин, так и среди женщин [6, 11, 12].

Особенностью вируса гепатита D является его способность к репликации в организме человека в присутствии вируса гепатита B [5, 25]. Возбудитель HDV-инфекции впервые был идентифицирован итальянскими учеными в 1977 г. при анализе 83 биоматериалов печени у носителей HBsAg [20, 21]. Найденный в клетках печени антиген первоначально был принят за новый маркер HBV, однако дальнейшие исследования привели к открытию дефектного вируса гепатита D [22]. Частица вируса образована из нуклеокапсида, который представлен единственным белком вируса с оболочкой, покрытой поверхностными белками вируса гепатита B [6]. Генетический материал в виде геномной РНК HDV имеет размеры 1700 нт, находится внутри нуклеокапсида [24].

Скорость прогрессирования хронического гепатита D у пациентов неодинакова, при этом факторы, определяющие неблагоприятный исход этой инфекции, нуждаются в уточнении [14, 16, 25, 28]. Принято выделять 8 основных генотипов вируса гепатита D, основанных на полиморфизме нуклеотидных последовательностей геномной РНК, география распространения которых обширна и разнообразна [18, 26, 27, 28].

Самый распространенный вариант - генотип 1, захватывает все континенты и характеризуется многообразием клинического течения. Генотипы 2, 4 больше встречаются в странах Восточной Азии, в том числе на Дальнем Востоке, и обладают более мягким и медленным течением заболевания, по сравнению с генотипом 1. Генотип 3 распространен в более северных странах Южной Америки, таких как Перу, Эквадор, Венесуэла, Колумбия, для генотипа 3 часто характерно фульминантное течение с быстрым развитием цирротических изменений. Генотипы 5,6 и 7 являются малоизученными, обнаружены в странах Центральной и Западной Африки (табл. 1) [4, 7].

частоте встречаемости, но у некоренного населения генотип 1 встречался несколько чаще (11,4%) (табл. 2). Частота формирования цирроза печени в обеих группах почти одинакова - 37,1 и 36,6% соответственно. При генотипе 1 хронический гепатит в 54,3% случаев протекал с активной цитолитической реакцией, при генотипе 2 несколько меньше - 36,6%. Удельный вес больных в стадии цирроза преобладал при генотипе 2 (46%), ГЦК наблюдалась у больных только с генотипом 1 HDV (5,7%) [9].

Имеются данные анализа частичных или полных последовательностей HDV, выделенных в отдельных регионах мира [5, 23], в т. ч. в России [10],

В-клеточных эпитопах HDAg, а также возврат к исходной последовательности, т.е. тенденция к «обратной эволюции» HDV. По-видимому, это указывает на селекцию более репликативно успешных и, возможно, более патогенных вариантов, а также ускользание вируса от иммунного ответа [22].

С клинической точки зрения, при проспективном наблюдении пациентов отмечена связь высоких уровней вирусной нагрузки HDV с прогрессированием заболевания [1], а также реактивация на поздних стадиях заболевания печени репликации HBV-вируса, обычно подавляемой HDV [13]. Также существуют работы по изучению генетики хозяина, особенно варианты генов, контролирующих пути иммунного и воспалительного ответа. Роль генов интерферонов обусловлена связыванием с рецепторами клеток и участием на процесс размножения вируса внутри клетки. N. Ma и соавт. [19] в своей работе исследовали 3128 чел., однородной (китайской) популяции, на возможность инфицирования HBV и целым рядом полиморфизмов генов (14 локусов) интерферонов. Наиболее значимыми вариантами генов *IFN*, ассоциированных с элиминацией HBV, были гены *IFNAR2*, *IFNLR1*, а полиморфный вариант rs4649203 гена *IFNLR1* был связан с устойчивым вирусологическим эффектом (УВО). Помимо этого, авторы указывают на связь формирования ГЦК с полиморфизмами генов *IFNA1*, *IFNA2*, *IFNL4*. В исследуемых группах с циррозом и раком печени чаще обнаруживали генотипы rs12971396 G, rs8113007 T и rs7248668 A гена *IFNL 4*, которые связаны с ухудшением течения вирусного гепатита В. Кроме того, указано развитие рака печени у полиморфных вариантов генов *IFNA1*- rs1831583 и *IFNA2*- rs649053. Полиморфный вариант rs4649203 гена *IFNLR1* обозначен как предиктор элиминации вируса, а полиморфизмы rs1051393, rs12233338 гена *IFNAR2* как ген-кандидат инфицирования в исследуемой популяции [19]. Имеются исследования, отмечающие связь развития ГЦК с полиморфизмом (rs368234815) гена *IFNL4* [17,18]. Полиморфизм гена *IFNL3* (rs8105790) ассоциирован со спонтанным клиренсом гепатита В [16].

**Заключение.** Течение хронического гепатита D отличается агрессивным характером и быстрым развитием осложнений, таких как цирроз и рак печени. Клинико-эпидемиологическая обстановка по вирусному гепатиту D в Республике Саха (Якутия) может слу-

Таблица 1

## Разновидности генотипов вируса гепатита D в мире

Генотип HDV	Распространение	Патогенность
1	Повсеместное, но преимущественно страны Сев. Америки, Среднего Востока, Европы, в т. ч. Россия (Тыва, Якутия)	Различная
2	Северо-Восток Азии (Япония, Тайвань, Якутия)	Легкая
3	Северная часть Южной Америки (Колумбия, Бразилия, Эквадор, Перу, Венесуэла)	Тяжелая
4	Япония, о.Тайвань, КНР	Легкая
5-7	Западная и Центральная Африка	Нет данных
8	Бразилия, Западная и Центральная Африка	- « -

На основании генотипирования образцов сывороток крови пациентов с HDV- инфекцией, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), и проведенного в дальнейшем филогенетического анализа изолятов вируса гепатита D выявлено преобладание генотипов 1 и 2 вируса гепатита D. Среди коренного населения республики оба генотипа были равны по

однако представления об эволюции HDV и связь разных вариантов вируса с прогрессированием заболевания и молекулярной эволюции HDV носят фрагментарный характер. В результате анализа последовательностей HDV, полученных в динамике методом секвенирования по Сенгеру, было показано существование положительного отбора в доменах, находящихся в T- и

Таблица 2

## Генотипы вируса гепатита D (n=65)

Показатель	Генотип	
	I (n = 36)	II (n = 29)
Средний возраст, лет	42±12,4	41,2±8,9
Соотношение мужчины : женщины	1 : 1,6	1,3 : 1
Доля лиц коренной национальности, %	88,6	96,7
Частота формирования ЦП, %	37,1	36,6
Степень активности гепатита, %:		
- ХГ без активности	8,6	6,6
- ХГ с цитолитической активностью	54,3	36,7
- HDV-цирроз	40,0	46,7
- HDV- рак печени	5,7	-

жить примером для изучения влияния генов-кандидатов и их полиморфных вариантов на формирование HDV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы или вероятность получения устойчивого вирусологического ответа, спонтанного клиренса у пациентов с разной скоростью прогрессирования заболевания печени и разной активностью заболевания. Полученные результаты расширяют представления о течении HDV-инфекции и могут быть применены для формирования приоритетных групп по назначению противовирусной терапии и разработке персонализированного подхода к ведению лиц с HDV-инфекцией. Для объективной оценки ситуации по HDV-инфекции и повышению эффективности профилактических мероприятий рекомендуется введение официальной регистрации HDV-инфекции.

**Финансовая поддержка.** Статья подготовлена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-315-90046).

## Литература

1. Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит В и D / Т.Д. Абдурахманов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 288 с.
2. Abdurahmanov, D. T. Chronic hepatitis B and D / T. D. Abdurahmanov. - M.: GEOTAR-Media, 2010. - 288 p.
3. Блохина Н. П. Хронический вирусный гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1989. - 48 с.
4. Blohina, N.P. Chronic virus hepatitis delta (clinics, diagnostics, treatment): Abstract.diss. ... doct. med.sciences. - M., 1989. - 48 p.
5. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Юшук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.]; под общ. ред. Н. Д. Юшук. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 368 с.
6. Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment / N.D. Yushchuk, E.A. Klimova, O.O. Znoiko [et al.]; under edit. N. D. Yushchuk - 3rd ed., reprint. and add. - M.: GEOTAR-Media, 2018. - 368 p.
7. Есмембетов К. И. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия) / К. И. Есмембетов, Д. Т. Абдурахманов, А. В. Одинцов, Н. А. Мухин // Клиническая медицина. - 2013. - № 1. - С. 22-26.
8. Esmembetov K.I. Contemporary concepts about pathogenesis, natural course and treatment of hepatitis delta (35 years since the discovery) / K.I. Esmembetov, D.T. Abdurakhmanov, A.V. Odintsov, N.A. Mukhin // Clinical medicine. - 2013. - No. 1. - P. 22-26.
9. Жданов К.В. Вирусные гепатиты / К. В. Жданов, Ю. В. Лобзин, Д. А. Гусев, К. В. Козлов. - СПб.: Фолиант, 2015. - 304 с.
10. Zhdanov K.V. Viral hepatitis / K.V. Zhdanov, Yu.V. Lobzin, D. A. Gusev, K.V. Kozlov. - St. Petersburg: Folio, 2015. - 304 p.
11. Исаева О.В. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза / О. В. Исаева, К. К. Кюргегян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 8. - № 2. - С.72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
12. Isayeva O. V. Viral hepatitis delta: an underestimated threat / O.V. Isayeva, K.K. Kyurgyan // Infectious diseases: news, opinions, training. - 2019. - T. 8. - No. 2. - P. 72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
13. Кожанова Т.В. Вирусный гепатит дельта: существует ли в Российской Федерации проблема дельта-инфекции? / Т. В. Кожанова, Л. Ю. Ильченко, М. И. Михайлов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - Т. 112, № 12. - С. 4-12.
14. Kozhanova T. V. Viral hepatitis Delta: is there the problem of Delta-infection in the Russian Federation,? / T.V. Kozhanova, L.Y. Ilchenko, M.I. Mikhailov // Experimental and clinical gastroenterology. 2014. - T. 112, No. 12. - P. 4-12.
15. Михайлов М.И. Гепатит В и гепаднавирусы: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / М.И. Михайлов. - М., 1988. - 43 с.
16. Mikhailov M. I. Hepatitis B and hepadnaviruses: abstr. diss. ... Doctor of medical sciences / M. I. Mikhailov. - M., 1988. - 43 p.
17. Молекулярно-генетический анализ изолятов вируса гепатита дельта, циркулирующих в Республике Саха (Якутия) / С. С. Слепцова, О. В. Исаева, А. А. Карлсен [и др.] // Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 19-20 сентября 2019 г. – М.: ООО «Гепатит-инфо», 2019. - С. 40.
18. Molecular genetic analysis of isolates of the hepatitis Delta circulating in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova, O.V. Isaeva, A.A. Carlsen [et al.] // Viral hepatitis. Achievements and new perspectives: proceedings of the XII all-Russian scientific-practical conference with international participation, Moscow, 19-20 September 2019 – M.: ООО "Hepatitis-info", 2019. - 40 p.
19. Структура вируса гепатита дельта в Республике Саха (Якутия) / С. И. Семенов, М. М. Писарева, А. В. Фадеев [и др.] // Журнал инфектологии. - 2020. - Т. 12, № 2. - С. 112-113.
20. Structure of the hepatitis Delta in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.I. Semenov, M.M. Pisarev, A.V. Fadeev [et al.] // Journal Infectology. - 2020. - Vol. 12, No. 2. - P. 112-113.
21. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. - М., 2017. - 208 с.
22. Sleptsova S. S. Parenteral viral hepatitis and its outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova. - M., 2017. - 208 p.
23. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2013. - 288 с.
24. Chissov V.I. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. - M.: FSBI MSOI named. P.A. Herzen, 2013. - 288 p.
25. Andernach I. E., Leiss L. V., Zekiba S. T. Characterization of Hepatitis Delta Virus in Sub-Saharan Africa // J. Clin. Microbiol. 2014; 52: 1629-1636. DOI: 10.1128/JCM.02297-13
26. Gonzales-van Horn S. R., Farrar J. D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections // Journal of Leukocyte Biology. 2015; Aug; 98(2): 185-194. DOI: 10.1189/jlb.3ru0315-099r.
27. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia // Russia J. Gen. Virol. 2001; 82: 2709-2718. DOI: 10.1099/0022-1317-82-11-2709.
28. Karatayli S. C., Bozdayi M., Karatayli E., et al. Interleukin-28 gene polymorphisms may contribute to HBsAg persistence and the development of HBeAg-negative chronic hepatitis B // Liver Int. 2015; 35 (3): 846-853. DOI:10.1111/liv.12595
29. Lee M. H., Yang H. I., Lu S. N. et al. Polymorphisms near the IFNL3 Gene Associated with HCV RNA Spontaneous Clearance and Hepatocellular Carcinoma Risk //Sci Rep. 2015; 5: 17030. DOI:10.1038/srep17030
30. Liao B., Zhang F., Lin S., He H., Liu Y., Zhang J., Xu Y., Yi J., Chen Y., Liu H., Wang Z., Cai W. Epidemiological, clinical and histological characteristics of HBV/HDV co-infection: a retrospective cross-sectional study in Guangdong, China // PLoS One. 2014; Dec 22; 9 (12): 115888. doi: 10.1371/journal.pone.0115888.
31. Ma N., Zhang X., Yang L., Zhou J., Liu W., Gao X., Yu F., Zheng W., Ding S., Gao P., Yuan M., Liu D. Role of Functional IFNL4, IFN-LR1, IFNA, IFNAR2 Polymorphisms in Hepatitis B virus-related liver disease in Han Chinese population // J. Viral. Hepat. 2018; 25. 3 : 306-313. DOI: 10.1111/jvh.12817.
32. Pascarella S., Negro F., Hepatitis D virus: an update // Liver Int. 2011; 31 : 7-21.
33. Rizzetto M., Canese M., Aricco S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // Gut. 1977; 18 : 997-1003.
34. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. //J. Hepatol. 2009; 50 : 1043-1050.
35. Rizzetto M., Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D. // Semin. Liver. Dis. 2012 ; 32 : 211-219.
36. Rizzetto M. The adventure of delta //Liver Int. 2016; 36 : 135-140.
37. Romeo R., Perbellini R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014 // World J. Hepatol. - 2015; 7 (22) : 2389-2395. DOI: 10.4254/wjh.v7.i22.2389
38. Shirvani-Dastgerdi E., Amini-Bavil-Olyae S., Alavian S.M., Trautwein C., Tacke F. Comprehensive analysis of mutations in the hepatitis delta virus genome based on full-length sequencing in a nationwide cohort study and evolutionary pattern during disease progression //Clin. Microbiol. Infect. 2015; 21.: 510. http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.008
39. Watanabe H., Nagayama K., Enomoto N. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease // J. Gen Virol. 2003; 84: 3275-3289. https://doi.org/10.1099/vir.0.19499-0
40. Wranke A., Lourdes M. Pinheiro B., et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN) // Liver Int. 2018; 38: 842-850. DOI: 10.1111/liv.13604



Д.В. Дмитренко, С.Н. Зобова, Т.Г. Рукша, Т.И. Прусова,  
А.А. Усольцева

## КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОСТЕРОИДОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС (ЧАСТЬ I)

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.30

УДК [612.82:577.17:611.81]-092.9

Нейроактивные стероиды представляют собой класс эндогенных стероидов, синтезирующихся в нервной ткани и/или способных оказывать модулирующее влияние на её функциональную активность головного мозга. Первая часть обзора посвящена малоисследованным геномным и негеномным механизмам действия прегненолона, прегненолона сульфата, их синтетических аналогов, и выявлению особенностей секреции прегненолона и его метаболита в различных отделах центральной нервной системы крыс в онтогенетическом аспекте. Представлен ряд эффектов прегненолона и прегненолона сульфата, таких как модуляция NMDA, GABA<sub>A</sub>, кинатных и AMPA рецепторов, потенциалзависимых Ca<sup>2+</sup> каналов *in vitro* и *in vivo* и др., сделана попытка систематизации основных эффектов нейростероидов в зависимости от отдела ЦНС.

**Ключевые слова:** нейростероиды, нейротрансмиттеры, отделы центральной нервной системы, онтогенез, прегненолон, прегненолона сульфат, PREG, PREGS, KK-169, NMDA-рецептор, GABA<sub>A</sub>-рецептор, AMPA-рецептор.

Neuroactive steroids are a class of endogenous steroids synthesized in the nervous tissue and / or capable of having a modulating effect on its functional activity in the brain. The first part of the review is devoted to the little-studied genomic and non-genomic mechanisms of action of pregnenolone, pregnenolone sulfate, and their synthetic analogs, and to the identification of peculiarities of the secretion of pregnenolone and its metabolite in various parts of the central nervous system of rats in the ontogenetic aspect. A number effects of pregnenolone and pregnenolone sulfate are presented, such as modulation of NMDA, GABA<sub>A</sub>, kainate and AMPA receptors, voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels *in vitro* and *in vivo*, etc., an attempt was made to systematize the main effects of neurosteroids depending on the central nervous system.

**Keywords:** neurosteroids, neurotransmitters, regions of central nervous system, ontogenesis, pregnenolone, pregnenolone sulfate, PREG, PREGS, KK-169, NMDA-receptor, GABA<sub>A</sub>-receptor, AMPA-receptor.

**Принятые сокращения:** AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; GABA<sub>A</sub> – рецептор γ-аминомасляной кислоты типа A; mEPSCs – miniature excitatory postsynaptic currents, минимальные возбуждающие постсинаптические токи; NMDA – N-метил-D-аспартат; OATP – organic anion transporting polypeptides, транспортёр органических ионов; TRP-channel - Transient receptor potential channels, кальций-проницаемый ионный канал с транзитным рецепторным потенциалом; CREB - cAMP response element-binding protein, транскрипционный фактор, связывающий цАМФ-ответные элементы генома.

**1. Введение.** В настоящее время основными нейростероидами являются прегнановые стероиды, к которым относятся дегидроэпиандростерон (DHEA) и дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS), прегненолон (PREG) и прегненолона сульфат (PREGS). Матричная РНК, белковые составляющие нейростероидов обнаруживаются внутриклеточно в нейронах коры, гиппокампа, таламуса, миндалевидного тела, гипоталамуса,

ядрах спинного мозга. Концентрация каждого из выделенных стероидов в головном мозге крыс значительно превышала таковую в кровеносном русле, что не изменялось и после адренал- и орхэктомии. Нейростероиды модулируют активность ряда нейротрансмиттеров и ядерных рецепторов стероидных гормонов, не являясь специфичными и облигатными лигандами, поэтому их регуляторная активность носит избыточный характер и может перекрываться другими эндогенными медиаторами, многие мишени для действия нейростероидов до сих пор не идентифицированы [1].

**2. Прегненолон и прегненолона сульфат.** Синтез прегненолона из холестерина происходит в митохондриях с помощью фермента цитохрома P450<sub>sc</sub> (cholesterol side-chain cleavage enzyme). В дальнейшем PREG преобразуется в различные нейроактивные метаболиты [5]. Примечательно, что лимитирующим событием стероидогенеза является не активность цитохрома P450<sub>sc</sub>, а транспорт холе-

стерина через наружную митохондриальную мембрану. Механизмы этого процесса до сих пор являются полностью неизученными, однако известно, что, по крайней мере, два белка - StAR и TsPO принимают непосредственное участие в данном процессе [8]. Сульфотрансфераза превращает PREG в PREGS – один из наиболее важных нейростероидов, синтезирующихся в ЦНС. Наличие PREGS в головном мозге грызунов (самцов мышей и крыс в возрасте 2 мес.) было подтверждено с помощью использования жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией (LC-MS/MS), концентрации в СМЖ, плазме крови, гиппокампе, коре составили 3, 1, 20 и 17 нг/г соответственно [1]. Доказано также присутствие PREGS в образцах головного мозга человека [4].

Следует отметить, что PREGS, воздействующий на нейроны в центральной нервной системе, не всегда имеет нейрональное происхождение. Часть PREGS попадает в ЦНС через ГЭБ с помощью транспортера органических

ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ: ДМИТРЕНКО Диана Викторовна - д.м.н., зав. кафедрой, mart2802@yandex.ru, ORCID:0000-0003-4639-6365, ЗОБОВА Светлана Николаевна - к.м.н., н.с.; н.с. НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0003-2748-3164, РУКША Татьяна Геннадьевна - д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0001-8142-4283, ПРУСОВА Татьяна Игоревна - студентка, лаборант, ORCID: 0000-0001-8844-0622, УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна – клинич. ординатор, лаборант, ORCID:0000-0002-9678-6719.

анионов (OATP), экспрессируемого в клетках сосудистого сплетения. Другие представители этого же семейства транспортеров, OST $\alpha$ -OST $\beta$ , обладая более высокой специфичностью к PREGS, у лабораторных мышей выполняют обратную функцию - способствуют удалению PREGS из нейронов [7].

**2.1. Основные молекулярные мишени.** Несмотря на наличие огромного количества информации о молекулярных механизмах действия различных метаболитов PREG, данные об эффектах самого PREG немногочисленны. Установлено, что в стриаталлидарной системе (табл. 1) PREG угнетает стимулированное NMDA высвобождение допамина через взаимодействие с sigma-1 и sigma-2 рецепторами, т. к. применение антагонистов (DuP734 и Lu28179 соответственно) приводит к полной отмене данного эффекта. Внутриклеточный каскад, обеспечивающий трансдукцию сигнала с sigma-рецепторов, включает протеинкиназу C $\beta$ , поскольку ингибитор фермента LY379196 также устраняет влияние PREG на высвобождение допамина [3].

PREGS взаимодействует с множеством различных рецепторов лиганд-активируемых ионных каналов как пресинаптически, так и постсинаптически [26]. Будучи возбуждающим нейростероидом, PREGS является негативным модулятором для GABA $_A$ , каинатных и AMPA рецепторов и оказывает позитивный модулирующий эффект в отношении NMDA рецепторов, опосредованный через сайт, отличный от сайта связывания глицина [4]; является агонистом кальций-проницаемых ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP-channel) [3], а в наномолярных и пикомолярных концентрациях PREGS оказывает положительное влияние на выделение дофамина в черной субстанции крыс как *in-vivo*, так и *ex-vivo* [9].

Проникновение в клетку Ca $^{2+}$ , опосредованное NMDA-рецепторами, наращивает активацию нейрона и «синаптическую силу» – процесс, получивший название долговременной потенциации и лежащий в основе «обучения» нейронов – формирования кратковременной памяти и пространственной памяти [8]. Также при воздействии на NMDA-рецепторы повышается количество внутриклеточного цАМФ, что приводит к увеличению концентрации и активности транскрипционного фактора, связывающего CRE фрагменты генома (CREB) и регулиру-

ющего транскрипцию многих нейропептидов, а значит вторично влияющего на синаптическую пластичность. Это является примером геномного действия PREGS [6]. Изучение эффектов прегненолона сульфата и его синтетических аналогов (KK-169, KK-181) на NMDA-рецепторы имеет важное клиническое значение, поскольку процессы, лежащие в основе «обучения» нейронов в норме, могут нарушаться и приводить к развитию симптомов шизофрении и аутизма. В связи с этим PREGS и его синтетические аналоги рассматриваются в качестве возможных средств терапии при данных состояниях. Для того, чтобы использовать вещества с этой целью, нужно точно установить точки приложения PREGS в нейроне, молекулярные механизмы его взаимодействия с NMDA рецепторами. Общеизвестно, что сульфатированные молекулы обладают сравнительно большей гидрофильностью по сравнению с нессульфатированными предшественниками, поэтому логично, что PREGS и другие сульфатированные нейростероиды будут в большей степени действовать на рецепторы-мишени на внешней мембране клеток. Однако доказано, что близкий синтетический аналог PREGS, KK-169, обладающий практически идентичными с PREGS эффектами на NMDA, AMPA рецепторы и синаптическую передачу, способен накапливаться внутриклеточно несмотря на повышение гидрофильных свойств. Наличие внутриклеточных мишеней для PREGS и/или KK-169, влияние их накопления на функции и структуру нейрона, возможность использования данных веществ в терапии продолжают изучаться. В настоящее время основным ограничением для терапевтического использования этих веществ является их побочное ингибирующее воздействие на GABA $_A$  рецепторы. Также были изучены свойства KK-169, которые в дальнейшем могут быть применены при описании механизмов влияния PREGS

на NMDA-рецепторы. Так, KK-169 изменяет реакцию взаимодействия глутамата с NMDA рецептором таким образом, чтобы реакция на глутамат была максимально возможной и вызывала более продолжительную и эффективную деполяризацию мембраны нейрона при минимальном количестве глутамата в синаптической щели, что предотвращает раннюю десенситизацию рецепторов. Десенситизация наступает только при одновременно нефизиологически высокой концентрации как KK-169, так и самого глутамата. Десенситизация не наступает при высокой концентрации глутамата в отсутствии KK-169 в синаптической щели, что ещё раз подчеркивает регуляторную функцию нейростероидов в функционировании синапса. Таким образом, чем больше агониста NMDA-рецептора находится в синаптической щели, тем меньше будет эффект PREGS, поскольку в физиологических условиях он повышает эффективность действия агониста [3]. Интересен также эффект значительного повышения как амплитуды потенциала действия, так и скорости его затухания при воздействии KK-169 на autapse-синапс (синапс нейрона, при котором его дендрит образует синапс с собственным телом). KK-169 уменьшает время взаимодействия между NMDA рецептором и его антагонистом, мемантином, в присутствии N-метил-D-аспартата. Однако этот эффект может иметь двойственную природу и объясняться как повышением возможности к открытию ионных каналов, опосредованной через взаимодействие NMDA с его агонистами в присутствии KK-169, так и повышением исключительно количества NMDA-рецепторов в присутствии KK-169 [2].

Показано, что PREGS способен изменять функциональную активность рекомбинантного NMDA рецептора гетерологичных клеток, сформированного путём сочетания NR1 субъединицы с одной из субъединиц NR2

Таблица 1

Спектр основных эффектов прегненолона (PREG) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Стриатум	NMDA-стимулированное высвобождение допамина (-)	-	Sigma-1 (+) Sigma-2 (+)	Влияние на процессы нейрональной и поведенческой пластичности

(NR2A, NR2B, NR2C или NR2D). Так, прегненолона сульфат потенцирует ионные токи, индуцированные NMDA, глутаматом и глицином через NR1/NR2A и NR1/NR2B рецепторы, ингибируя активность соответствующих рецепторов подклассов NR1/NR2C и NR1/NR2D [2]. Поскольку экспрессия субъединицы NR2 имеет топологические особенности и изменяется в процессе онтогенеза, эффекты прегненолона сульфата могут быть различны в зависимости от отдела центральной нервной системы и стадии индивидуального развития. Другие прегн-5-ен стероиды также потенцируют активность NMDA рецептора.

PREGS может опосредовать своё влияние на NMDA рецептор, препятствуя отщеплению агониста или воздействуя на кинетику деактивации и макроскопическую десенситизацию NMDA рецептора (табл. 2), что было продемонстрировано на культуре трансфицированных клеток HEK-293 в отношении подклассов NR1a/NR2A и NR1b/NR2B [3, 8]. Известно, что активность NMDA рецептора модулируется рядом эндогенных молекул, в числе которых цинк, полиамины и протоны. В то время как цинк и полиамины оказывают модулирующий эффект через увеличение или ослабление тонического протонного ингибирования, влияние PREGS не зависит от протонного сенсора. Участок рецепторной субъединицы NR2B, названный стероидным модуляторным доменом SMD1 и представленный J/K петлями в зоне S2 сайта распознавания глутамата и четвёртым трансмембранным регионом, может опосредовать как стероидные, так и протонные регуляторные механизмы, способствуя формированию гидрофобного кармана для взаимодействия с PREGS [9].

Как видно из описанных выше данных, более изученным является возбуждающий эффект, оказываемый PREGS на NMDA-рецепторы, однако существуют данные, указывающие на его двунаправленное действие при высоких внеклеточных концентрациях ионов Ca (при концентрации более 0,5 ммоль/л). В perforated whole-cell модификации метода локальной фиксации разности потенциалов PREGS в отсутствие Ca<sup>2+</sup> усиливал все NMDA-рецептор-зависимые пиковые и постоянные ионные токи, в то время как при внеклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> 0,5 ммоль/л и выше PREGS оказывал ингибирующее влияние на ток ионов. В рамках этого же исследования [10], при использовании cell-attached моди-

фикации метода локальной фиксации разности потенциалов, когда возможен анализ ионного тока через отдельный NMDA-рецептор-зависимый ионный канал, было обнаружено, что бинаправленные эффекты PREGS на данные ионные каналы обусловлены влиянием преимущественно на среднее время открытия ионного канала, величину, которая является постоянной для определенного типа рецептора. Влияние Ca<sup>2+</sup> на эффект PREGS может варьировать в зависимости от структуры самого NMDA рецептора. При наличии DRPEER и exon-5 мотивов в GluN1 субъединице рецептора, происходит соответственно либо связывание Ca<sup>2+</sup> (DRPEER является кальций-связывающим мотивом), либо такое изменение конформации рецептора, которое ингибирует влияние ионов (протонов H<sup>+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) на рецептор. То есть наличие любого из этих мотивов приводит к тому, что даже в присутствии Ca<sup>2+</sup> при действии PREGS на NMDA-рецептор возникал эффект потенцирования. Данные результаты были получены при эксперименте с GluN1-GluN2A модификацией NMDA-рецептора [6, 10].

Показано, что PREGS вызывает долговременную постсинаптическую потенциацию, опосредованную AMPA рецепторами [2]. С помощью техники "patch clamp" (*patch* – заплатка, *clamp* здесь – захват, фиксация – метод локальной фиксации потенциала) CA1 пирамидных нейронов установлено, что короткая пятиминутная экспозиция PREGS индуцирует долговременную потенциацию в культуре гиппокампальных нейронов, выделенных от новорождённых крысят на 3-5-й, но не на 6-й день постнатального развития. Имеются данные о транзиторном увеличении высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний под действием PREGS, что, вероятно, служит триггерным механизмом для долговременной потенциации функции постсинаптических AMPA рецепторов. Эти постсинаптические эффекты опосредованы NMDA рецепторами, имеющими в своём составе субъединицы NR2B. Механизм пресинаптического действия PREGS включает увеличение внутриклеточного кальция через NMDA рецепторы с субъединицей NR2D, регуляция экспрессии которой также может осуществляться постнатально. Аналогичные эффекты могут быть опосредованы PREG и PREGS, образующимися эндогенно в гиппокампальных нейронах. Деполяризация гиппокампальных срезов приводит к

продолжительному возрастанию частот малых возбуждающих постсинаптических ионных токов, при этом данный эффект наблюдается только в нейронах, выделенных от 3-4-дневных крысят [1], и отсутствует в гиппокампах 6-10-дневных животных. Более того, преинкубирование культивируемых срезов с антителами против PREGS приводит к отмене эффекта долговременной потенциации, что позволяет сделать предположение о влиянии локальной продукции прегненолона сульфата, высвобождающегося после деполяризации, на процессы синаптогенеза [2].

P450scс – фермент, конвертирующий холестерин в прегненолон, – обнаруживается в головном мозге грызунов на ранних стадиях онтогенеза, максимум экспрессии NMDA-рецептора выявляется значительно позднее, следовательно, эндогенный синтез PREG и PREGS может оказывать влияние на функциональную активность NMDA, AMPA, каинатных и GABA<sub>A</sub> рецепторов на поздних стадиях внутриутробного развития.

Помимо регуляции глутаматергической трансмиссии, в гиппокампе отмечено ингибирующее влияние PREGS как на спонтанное, так и на потенциалзависимое высвобождение γ-аминомасляной кислоты (GABA) (табл. 2), важнейшего тормозного медиатора в ЦНС, о чём свидетельствует уменьшение частоты спонтанных ингибирующих постсинаптических ионных токов при действии PREGS [10].

**2.2 Функции прегненолона и прегненолона сульфата in vivo.** Установлено, что PREGS повышает конвульсантную потенциальность NMDA, усиливает долговременную память у мышей, воспроизводящая память у крыс при введении непосредственно в область гигантоклеточного ядра. PREGS предупреждает индуцированную антагонистами недостаточность эффектов NMDA (табл. 2) в тесте пассивного избегания и антагонистическую дизоципин-индуцированную амнезию у крыс. Необходимость сульфатирования подтверждена тестами химического ингибирования этого процесса. Показано, что хроническое ингибирование эстрон сульфатом сульфатазной активности в отношении стероидов улучшает память в тесте пассивного избегания. Эксперименты с введением PREGS и ингибированием сульфатазной активности позволяют предположить, что поведение животных коррелирует с позитивной модуляцией NMDA рецепторов.



Таблица 2

**Спектр основных эффектов прегненолона сульфата (PREGS) в различных отделах ЦНС  
без учета онтогенетических особенностей**

Отдел ЦНС	Основной эффект	Особое условие для наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	Спонтанное высвобождение глутамата ( $\delta^+$ )	Культура гиппокампальн. нейронов новорождённых крысят. Срезы гиппокампа 3-4-дневных крысят	Sigma-1 (+)	Регуляция синаптогенеза, формирование синаптической нейрональной сети
	Стимулированное высвобождение глутамата (+)	Зрелые гиппокампальн. нейроны	Sigma-1 (+)	Улучшение процессов обучения и запоминания вследствие парного облегчения (PPF) в зрелых гиппокампальн. нейронах
	Спонтанное высвобождение $\gamma$ -аминомасляной кислоты (-)	Зрелые гиппокампальн. нейроны	Sigma-1 (+)	Модуляция базального уровня возбудимости, усиление продолжительной потенциации, улучшение памяти и обучения
	Высвобождение ацетилхолина (+)	Внутрижелудоч. инъекция, инфузия в medial septum nucleus, тела ацетилхолинэргич. нейронов		Облегчение процессов запоминания
	Спонтанное высвобождение норэпинефрина (o) NMDA-стимулированное высвобождение норэпинефрина (-)	Гиппокампальн. срезы, синапсомы	Sigma-1 (+)	Влияние на процессы запоминания и обучения, участие в патогенезе эпилепсии
Префронтальная кора	Спонтанное высвобождение глутамата (+)	В концентрации ~20 $\mu$ M	Sigma-1(+), $\alpha$ 1-адренорецептор (+), $\sigma$ 1-рецептор (+)	Улучшение синаптической передачи, когнитивных функций
	Допамин-стимулированное высвобождение глутамата (-) 5-НТ-стимулированное высвобождение глутамата (-) Спонтанное высвобождение глутамата (o)	В концентрации ~1 $\mu$ M	Активация $G_i$ -опосредованного сигнального каскада	Угнетение стимулированного высвобождения глутамата может играть важную роль в патогенезе нейропсихиатрических заболеваний
	Высвобождение ацетилхолина (+)	-	-	Улучшение когнитивных процессов
Стриатум	Спонтанное высвобождение глутамата (o)	-	-	-
Гипоталамус	Высвобождение допамина (o)	-	-	-
Nucleus accumbans	Высвобождение допамина (+)	Интрацеребровентрикулярн. инъекция	-	Медиация поведенческих реакций (мотивация, поощрение)

Примечание. (+) стимулирующее влияние; (-) ингибирующее влияние; (o) отсутствие эффекта.

PREG может обладать функциями, не связанными с активностью в отношении GABA, NMDA или других рецепторов нейротрансмиттеров. В головном мозге грызунов (как плодов, так и взрослых особей) описан прегненолонсвязывающий белок с высокой аффинностью и низкой ёмкостью [5], идентифицированный как MAP2. Взаимодействие прегненолона с MAP2 отличается насыщенностью и усиливается при ассоциации с тубулином.

PREGS, напротив, не способен взаимодействовать с микротрубочками, а прогестерон связывается с MAP2 с такой же аффинностью, как и прегненолон, но вне зависимости от ассоциации с тубулином.

**Выводы.** Прегненолон и прегненолона сульфат – важные компоненты нормального нейростероидного профиля крыс, в настоящее время наиболее изучены вопросы их воздействия на NMDA-рецепторы, причем, как воз-

буждающего, так и двунаправленного, релизинг основных нейротрансмиттеров (глутамат, гамма-аминомасляная кислота), процесс онтогенеза нервной системы. Полученные данные о нейростероидах могут быть с успехом применены и при исследовании физиологического и патофизиологического нейростероидного профиля человека, так как существуют данные, указывающие на его схожесть с нейростероидным профилем крыс. Однако многие

молекулярные механизмы действия PREG и PREGS, как и их возможные побочные эффекты, остаются не до конца раскрытыми, поэтому применение двух этих нейростероидов в клинической практике остается противоречивым и во многом невозможным.

### Литература

1. Рыжавский Б.Я. Сравнительная оценка стероидогенной активности клеток мозга, продуцирующих стероиды, и клеток эндокринных желез / Рыжавский Б.Я., Демидова О.В., Литвинцева Е.М., Ткач О.В. // Дальневосточ. медицинский журнал. 2015; 4: 72-75.
2. Ryzhavskiy B.Ya., Demidova O.V., Litvintseva E.M., Tkach O.V. Comparative assessment of steroidogenic activity of the brain cells, producing steroids, and the cells of endocrine glands // Far-Eastern medical journal. 2015; 4: 72-75
3. Chisari M, Wilding TJ, Brunwasser S, Krishnan K, Qian M, et al. Visualizing pregnenolone sulfate-like modulators of NMDA receptor function reveals intracellular and plasma-membrane localization. *Neuropharmacology*. 2019 (January); 144: 91–103.
4. Divyan A, Chopra, Daniel T. Monaghan and Shashank M. Bidirectional effect of Pregnenolone sulfate on GluN1/GluN2A N-Methyl-D-Aspartate receptor gating depending on extracellular calcium and intracellular milieu. *Molecular Pharmacology*, 2015 (October); 88: 650-659.
5. Gunn BG, Cunningham L, Mitchell SG, Swinny JD, Lambert JJ, Belelli D (January 2015). "GABAA receptor-acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response". *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015 (January) 36: 28–48. doi:10.1016/j.yfrne.2014.06.001. PMC 4349499. PMID 24929099.
6. Kazuyoshi Tsutsui. Discovery of cerebellar and pineal neurosteroids and their biological actions on the growth and survival of Purkinje cells during development. *Gen Comp Endocrinol*. 2019 (December). 1;284:113051. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.10.014.
7. Meletti S, Lucchi C, Monti G, Giovannini G, Bedin R, Trenti T, Rustichelli C, Biagini G. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. *Epilepsia*. 2017; 58: 16–20. [PubMed: 27888513]
8. Pennell KD, Woodin MA, Pennell PB. Quantification of neurosteroids during pregnancy using selective ion monitoring mass spectrometry. *Steroids*. 2015; 95:24–31. [PubMed: 25541057]
9. Rahmani B, Ghasemi R, Dargahi L, Ahmadiani A, Haeri A. Neurosteroids; potential underpinning roles in maintaining homeostasis. *Gen Comp Endocrinol*. 2016 (January) 1;225:242-250. doi: 10.1016/j.ygcen.2015.09.030.
10. Reddy DS. Neurosteroids for the potential protection of humans against organophosphate toxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Aug;1378(1):25-32. doi: 10.1111/nyas.13160.
11. Sachidanandan D, Bera AK. Inhibition of the GABAA Receptor by Sulfated Neurosteroids: A Mechanistic Comparison Study between Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015 (August); 56(4):868-877.

### ТОЧКА ЗРЕНИЯ

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

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МАРКЕРАМИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И РИСКОМ ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.31

УДК 616.72

Цель исследования состоит в изучении возможности прогнозирования переломов костей путем определения концентрации маркеров костного ремоделирования у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Изучена диагностическая ценность лабораторного определения маркеров костного ремоделирования (CrossLaps, P1NP и 25-ОН витамина D в сыворотке крови) с использованием характеристической кривой (ROC кривая). Установлено, что лабораторное определение C-телопептида коллагена I типа, P1NP, 25-ОН витамина D для прогнозирования риска переломов при РА обладает хорошим качеством.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, остеопороз, маркеры костного ремоделирования.

The aim of the study is to study the possibility of predicting bone fractures by determining the concentration of markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis (RA). The diagnostic value of laboratory determination of bone remodeling markers (CrossLaps, P1NP and 25-OH vitamin D in serum) was studied using a characteristic curve (ROC curve). It was found that laboratory determination of type I collagen C-telopeptide for predicting the risk of fractures in RA is of good quality.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, osteoporosis, markers of bone remodeling.

**Введение.** Согласно данным ВОЗ, ревматоидный артрит (РА) занимает второе место среди ревматических заболеваний. В мире РА страдают около 58 млн. чел. [1, 2]. Хотя этиология заболевания до конца не выяснена, па-

тогенез РА характеризуется активизацией клеток иммунной системы [3].

По имеющимся на сегодняшний день данным, до половины случаев РА (до 48,6%) осложняется развитием остеопении и остеопороза (ОП), что приводит к появлению болей в костях, возникновению переломов при незначительной травме, изменению осанки, ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста [6, 8]. Патогенетическими причинами развития вторичного ОП при РА являются прием глюкокортикостероидов (ГКС), наличие хронического иммунновоспалительного процесса и низкая физическая активность. В связи с не-

достаточной изученностью этиологии, патогенеза, отсутствием специфических клинических и лабораторных признаков заболевания (особенно на ранних этапах) практический врач часто сталкивается с затруднениями как на этапе диагностики ОП у больных РА, так и при выборе оптимальной тактики лечения [3].

На современном этапе для диагностики ОП, выявления нарушений метаболизма костной ткани и прогнозирования развития низкоэнергетических переломов костей применяются лабораторные, гистологические и лучевые методы исследования. В клинической практике для исследования состояния

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград: **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., doctor\_2001@mail.ru, **ЗАВODOVСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора по научной работе, rebma@rebma.ru, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – м.н.с. ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского».

метаболизма костной ткани используют определение многих параметров в сыворотке крови, например, определение концентрации белков и пептидов, характеризующих резорбцию и костеобразование: С-терминального телопептида коллагена I типа (Cross Laps), остеокальцина, остеопротегерина, общего аминокислотного пропептидапроколлагена I типа (P1NP) [4, 5]. Важное значение придается роли витамина Д [7]. Данные методики характеризуются минимальной инвазивностью и доступны к использованию в абсолютном большинстве клинико-диагностических лабораторий.

**Цель** нашего исследования состояла в изучении возможности прогнозирования переломов костей путем определения концентрации маркеров костного ремоделирования у пациентов с РА.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 88 пациентов с РА (женщины в возрасте от 21 до 81 лет). При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology). Пациенты наблюдались у специалистов ФГБНУ «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского». При анализе возрастного состава было выявлено, что основная масса пациентов находится в возрасте от 41 до 55 лет. По степени активности РА пациенты распределились следующим образом: с активностью 0 (DAS28<2,6) в исследовании было 19 чел. (21,59%), низкой степенью активности I (2,6<DAS28<3,2) – 10 чел. (11,36%), со средней степенью активности II (DAS28≥3,2 – 5,1) – 52 чел. (59,09 %), с высокой степенью активности III (DAS28>5,1) – 7 (7,96%).

В зависимости от наличия остеопоретических переломов, выявляющихся путем сбора анамнестических данных, пациенты были разделены на группы: 1-я – больные РА с остеопоретическими переломами (n=11), 2-я – больные с РА без переломов в анамнезе (n=77).

Для определения CrossLaps, P1NP и 25-ОН витамина D в сыворотке крови использовались коммерческие наборы реагентов ELISA (Cross Laps ELISA Kit (IDS, Великобритания), kit Procollagen I N-terminal Propeptide (PINP) SEA957Hu (CLOUD-CLONE CORP., США), 25(OH) Vit D ELISA).

Для статистической обработки данных использовались программные па-

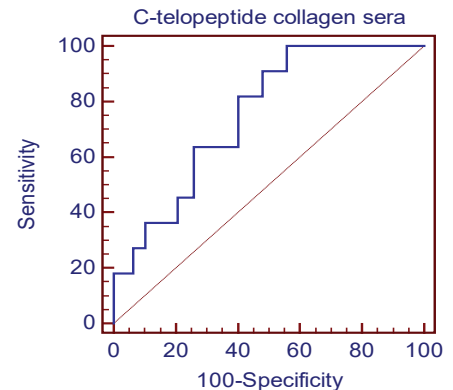
кеты "STATISTICA 10.0 для Windows". Значимость различий между группами сравнивали методами вариационной статистики (ANOVA). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для статистически значимых исследуемых показателей проведен ROC-анализ кривых, рассчитаны площади под кривыми и выбраны новые точки принятия диагностического решения.

**Результаты и обсуждение.** Мы изучили диагностическую ценность лабораторного определения маркеров костного ремоделирования с целью прогнозирования риска переломов костей.

Для анализа диагностической точности лабораторных тестов использовалась характеристическая кривая (ROC кривая), метод оценки ROC-кривых – вычисление площади под кривой (AUC – Area Under Curve), которая изменяется от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста). Данное вычисление позволяет сделать вывод о прогностической значимости лабораторного теста.

Кривая для определения диагностической ценности С-телопептида коллагена I типа в сыворотке крови представлена на рисунке. Данные о площади под кривыми, точках принятия диагностического решения (отсечных точках) представлены в табл. 1 и 2.

На основании проделанных рас-



ROC-кривая, характеризующая диагностическую ценность определения С-телопептида коллагена I типа в сыворотке крови для прогнозирования риска переломов при РА

**Таблица 1**

**Основные описательные характеристики ROC-кривой**

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,751
Стандартная ошибка <sup>a</sup>	0,0671
95% доверительный интервал <sup>b</sup>	0,647 to 0,837
Z статистика	3,738
Уровень значимости P (Площадь = 0,5)	0,0002

<sup>a</sup>DeLongetal., 1988.

<sup>b</sup>Биномиальная точность.

**Таблица 2**

**Критериальные значения и координаты кривой ROC**

Критерий	Чувствительность	95% CI	Специфичность	95% CI	+LR	-LR
≥0,2	100,00	71,5 - 100,0	0,00	0,0 - 4,7	1,00	
<b>&gt;0,488</b>	<b>100,00</b>	<b>71,5 - 100,0</b>	<b>44,16</b>	<b>32,8 - 55,9</b>	<b>1,79</b>	<b>0,00</b>
>0,508	90,91	58,7 - 99,8	44,16	32,8 - 55,9	1,63	0,21
>0,547	90,91	58,7 - 99,8	51,95	40,3 - 63,5	1,89	0,18
>0,549	81,82	48,2 - 97,7	51,95	40,3 - 63,5	1,70	0,35
>0,646	81,82	48,2 - 97,7	59,74	47,9 - 70,8	2,03	0,30
>0,667	63,64	30,8 - 89,1	59,74	47,9 - 70,8	1,58	0,61
>0,746	63,64	30,8 - 89,1	74,03	62,8 - 83,4	2,45	0,49
>0,752	45,45	16,7 - 76,6	74,03	62,8 - 83,4	1,75	0,74
>0,786	45,45	16,7 - 76,6	79,22	68,5 - 87,6	2,19	0,69
>0,796	36,36	10,9 - 69,2	79,22	68,5 - 87,6	1,75	0,80
>1,024	36,36	10,9 - 69,2	89,61	80,6 - 95,4	3,50	0,71
>1,062	27,27	6,0 - 61,0	89,61	80,6 - 95,4	2,62	0,81
>1,244	27,27	6,0 - 61,0	93,51	85,5 - 97,9	4,20	0,78
>1,284	18,18	2,3 - 51,8	93,51	85,5 - 97,9	2,80	0,88
>1,621	18,18	2,3 - 51,8	100,00	95,3 - 100,0		0,82
>1,993	0,00	0,0 - 28,5	100,00	95,3 - 100,0		1,00



чётов можно сделать вывод о том, что лабораторное определение С-теопептида коллагена I типа для прогнозирования риска переломов при РА обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (0,751). При этом точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительность/специфичность, является значение С-теопептида коллагена I типа, равное 0,488 нг/мл. Данному значению соответствует специфичность 44,16%, а чувствительность 100,0%.

Путем оценки аналогичных ROC-кривых была изучена диагностическая ценность определения N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP) и 25-ОН витамина D в сыворотке крови для прогнозирования риска переломов при РА.

Было обнаружено, что лабораторное определение P1NP обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (0,788). При этом точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительность/специфичность, является значение P1NP, равное 51,76 нг/мл. Данному значению соответствует чувствительность 81,82%, специфичность 66,23%.

Также на основании проделанных расчётов был сделан вывод о том, что лабораторное определение 25-ОН витамина D для прогнозирования риска переломов при РА обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (0,753). При этом точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительность/специфичность, является значение 25-ОН витамина D, равное 31,185 нг/мл. Данному значению соответствует чувствительность 63,64%, специфичность 88,31%.

**Выводы.** Известно, что используемые в настоящее время методы диагностики ОП и прогнозирования риска переломов при РА не всегда отражают истинное состояние костной ткани. Нередко у больных РА с нормальной минеральной плотностью костной ткани, исследованной с помощью денситометрии или абсорбциометрии, развиваются низкоэнергетические переломы, что свидетельствует о недостаточной эффективности этих методов диагностики ОП. В то же время результаты нашего исследования согласуются с данными литературы о том, что методы определения маркеров синтеза и резорбции кости обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для практического применения с целью прогнозирования риска переломов. Можно сделать предположение, что более широкое клиническое использование данных маркеров с диагностической целью, в том числе их комплексное использование с инструментальными методами (денситометрией), позволит повысить точность прогнозирования риска низкоэнергетических переломов.

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования развития низкоэнергетических переломов костей у больных РА с помощью лабораторного определения маркеров костного ремоделирования позволяет более точно оценить риск развития низкоэнергетических переломов как одного из осложнений РА. Качественная диагностика в данном случае позволяет определить адекватный объем терапии и фармакологической коррекции нарушений обмена костной ткани. Включение в стандартную программу обследования больных РА определения маркеров костной резорбции может снизить риск развития низкоэнергетических перело-

мов и улучшить качество жизни больных.

## Литература

1. Елисеев М.С. Ревматоидный артрит на Конгрессе EULAR-2014 в Париже: новые задачи, новые перспективы / М.С. Елисеев // Ревматология. – 2014. – Т.5, №16. – С. 2-5.
2. Елисеев М.С. Congress in Paris: new challenges, new perspectives / М.С. Елисеев // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2014. – V. 5, № 16. P. 2-5.
3. Мясоедова С.Е. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) / С.Е. Мясоедова, О. М. Лесняк, Л.В. Меньшикова // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 5, № 9. – С. 9-14.
4. Мясоедова С.Е. The prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to the epidemiological study) / S.E. Myasoedova, O.M. Lesnyak, L.V. Menshikova Terapevticheskij arhiv. – 2010. V. 5, №9. P. 9-14.
5. Aletaha D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman // Ann Rheum Dis. 2010;69:1580-88. doi:10.1136/ard.2010.138461corr1.
6. El Maghraoui A. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment / A.El Maghraoui, A. Rezqi, A. Mounach // Rheumatology. 2010;49(7):1303-10.
7. Holick MF. Vitamin D: a delightful solution for health / M.F. Holick // J Investig Med. 2011;59(6):872-80. 10.2310/JIM.0b013e318214ea2d
8. Ivaska K.K. Bone Turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years / K.K. Ivaska., P. Gerdhem, H.K. Vaananen // JBMR. 2010;25:393-403.
9. Kim S.Y. Risk of osteoporotic fracture in a large population based cohort of patients with rheumatoid arthritis / S.Y. Kim., S. Schneeweiss, J. Liu // ArthrResTher. 2010;12:154
10. Koivula M-K. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of pN-collagen rather than denaturation of intact propeptide / M-K. Koivula, V. Ruotsalainen, M. Björkman, S. Nurmenniemi, et al // Ann ClinBiochem. 2010;47:67-71.



Т.П. Васильева, И.В. Старостин, Е.В. Макарова,  
А.М. Алленов, А.В. Воробьева

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ У НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.32

УДК 612.68

Проведен научный обзор проблемы активного долголетия и перспектив его изучения в группе научных сотрудников. В настоящий момент широко изучаются различные компоненты вопроса активного долголетия. Однако применительно к научным сотрудникам большинство его проблем не изучены систематическим образом, практически отсутствуют обоснованные профилактические мероприятия, равно как и мероприятия по нормализации функций, уже нарушенных у конкретного научного сотрудника. Разработка проблемы активного долголетия научных сотрудников поможет сформулировать комплекс мер по продлению эффективного профессионального долголетия научных сотрудников и обеспечение научной преемственности.

Ключевые слова: активное долголетие, профессиональное долголетие, научные сотрудники, ученые, когнитивные способности; качество жизни.

A scientific review of the problem of active longevity and prospects for its study in a group of researchers is carried out. At the moment, various components of the issue of active aging are being widely studied. However, most of these issues have not been studied systematically regarding research workers, and there are practically no justified preventive measures, that would normalize functions being already impaired in a particular researcher. The development of the problem of active longevity of research workers will help formulate a set of measures to extend effective professional longevity of research workers and ensure scientific continuity.

**Keywords:** active aging, professional longevity, researchers, scientists, cognitive abilities, the quality of life.

**Введение.** Одновременно с увеличением продолжительности жизни в большинстве стран мира, в том числе и в России [34-35], растет доля людей старших возрастных групп в населении. С 2003 г. средняя ожидаемая продолжительность жизни в Российской

Федерации для рождённых в 2020 г., по данным Госкомстата, составляет 73,4 года [30], а по консервативному прогнозу к 2035 г. достигнет 75,4 года.

Одной из областей деятельности, где высока доля работников старшего возраста, является наука. Развитие науки является одной из приоритетных целей в РФ. В 2018 г. был утвержден Национальный проект «Наука», целями которого являются [30]:

1) обеспечение присутствия РФ в числе пяти ведущих стран мира, осуществляющих научные исследования и разработки в приоритетных для научно-технологического развития областях;

2) обеспечение привлекательности работы в РФ для ведущих российских и зарубежных ученых и молодых перспективных исследователей;

3) опережающее увеличение внутренних затрат на научные исследования и разработки, по сравнению с ростом валового внутреннего продукта страны.

Для достижения этих целей в проекте «Наука» поставлены следующие задачи [18]:

1) создание не менее 15 научно-образовательных центров мирового уровня на основе интеграции университетов и научных организаций и их кооперации с организациями, действующими в реальном секторе экономики;

2) создание научных центров мирового уровня, включая сеть международных математических центров и центров геномных исследований;

3) обновление не менее 50 % приборной базы ведущих организаций, выполняющих научные исследования и разработки;

4) развитие передовой инфраструктуры научных исследований и разработок, инновационной деятельности;

5) формирование целостной системы подготовки и профессионального роста научных и научно-педагогических кадров, обеспечивающей условия для осуществления молодыми учеными научных исследований и разработок, создания научных лабораторий и конкурентоспособных коллективов.

По данным НИУ «Высшая школа экономики» [11], к 2020 г. нацпроект «Наука» стал лидером по исполнению бюджета (50,3%, или 21,7 из 43,1 млрд руб.), особенно по разделам «Развитие научной и научно-производственной кооперации» (бюджет исполнен на 73,8%) и «Развитие передовой инфраструктуры для проведения исследований и разработок в РФ» (44,5%). Однако по разделу «Развитие кадрового потенциала в сфере исследований и разработок» отмечается относительное отставание (15,4%), требующее осмысления и анализа причин. В данной обзорной статье мы постарались проанализировать существующие научные данные по одному из важнейших направлений развития кадрового потенциала науки - активному долголетию научных сотрудников в контексте глобальной проблемы активного долголетия населения в целом.

**ВАСИЛЬЕВА Татьяна Павловна** – д.м.н., проф., гл.н.с. ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», гл.н.с. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, vasiljeva\_tp@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3605-8592>; **СТАРОСТИН Иван Васильевич** – к.м.н., зам. гл. врача по поликлинике ООО «Клиника Три поколения», ivs\_01@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-6500>; **МАКАРОВА Екатерина Владимировна** – к.м.н., н.с. ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», gue-royal@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>; **АЛЛЕНОВ Андрей Михайлович** – к.м.н., проф. Института лидерства и управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), гл. врач Городской поликлиники №210 Департамента здравоохранения г. Москвы, allenovandrey@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8144-9421>; **ВОРОБЬЕВА Анна Владимировна** – аспирант ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А.Семашко», vorobievaanna2010@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4609-5343>.

**Целью** данной работы стало проведение обзора отечественной и зарубежной литературы, относящейся к профессиональному долголетию, и анализ полученных данных в отношении научной деятельности для обозначения перспектив изучения этого вопроса.

**Материалы и методы.** Был выполнен описательный обзор научных публикаций за последние 10 лет по основным научным базам данных (elibrary.ru, dissercat.com, GOOGLE SCHOLAR, MEDLINE, PUBMED), относящихся к вопросу активного долголетия работающих лиц. Дата запроса: 20 января 2021 г.

**Результаты.** *Активное долголетие научных сотрудников: обязательно или необходимо?* Профессиональная деятельность ученых требует высокого уровня образования, длительного времени освоения теоретических и практических аспектов предмета, характеризуется большими интеллектуальными нагрузками и имеет высокую социальную значимость. Все это обуславливает важность сохранения профессионального здоровья ученых [26]. Однако поиск в отечественных, так и зарубежных базах данных (elibrary.ru, dissercat.com, GOOGLE SCHOLAR, MEDLINE, PUBMED) не позволил нам найти работы, посвященные изучению активного долголетия/здорового старения именно у лиц, занимающихся научной деятельностью. Так, ряд отечественных работ по тем или иным аспектам, которые можно отнести к проблеме активного долголетия работников умственного труда, включали иных лиц – управленцев и администраторов, инженеров и операторов - либо вообще не уточняли характер умственного труда [8,21], поэтому полученные в них результаты вряд ли можно перенести на научных сотрудников. Вопросы, связанные с активным долголетием научных сотрудников (или проблемами старения), не рассматривались даже в объемном труде А.Г. Алахвердяна, посвященном современному состоянию научных кадров [1]. Федеральная целевая программа (ФЦП) «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» за 2009–2013 гг., а также научный проект Российской академии наук (РАН) за 2006-2008 гг., [19] фокус внимания имели на увеличение притока в науку молодых исследователей и совершенно обходили вниманием вопросы удержания в науке и поддержания эффективности труда пожилых ученых. Вот почему, опираясь на

найденные литературные источники, к этой проблеме можно пока подойти лишь косвенно, что и будет рассмотрено далее.

*Физическое и психическое здоровье научных сотрудников.* Профессиональное здоровье - совокупность психофизиологических и физиологических параметров, обеспечивающих высокую эффективность деятельности и профессиональное долголетие. Чем больше запас функциональных резервов организма, тем выше эффективность профессиональной деятельности и период профессионального долголетия [20]. Профессиональное здоровье складывается из эмоционального, когнитивного и поведенческого компонентов и непосредственно влияет на эффективность деятельности, работоспособность, а также психическое, физическое и социальное благополучие работника [12].

Отечественных работ по оценке состояния здоровья научных сотрудников в целом, независимо от возраста, не говоря о пожилых, недостаточно. Так, А.А. Савина [24] выявила повышенные темпы роста общей и первичной заболеваемости среди сотрудников Российской академии наук (РАН), превышающие средние показатели по России соответственно в 2,7 и 3,2 раза. При этом высокие темпы роста первичной заболеваемости отмечались при эндокринных заболеваниях (61%), новообразованиях (55%), болезнях мочеполовой системы и болезнях, обусловленных внешними причинами (по 42,0%), патологиях костно-мышечной системы (30,0%) и системы кровообращения (по 28,0%). Среди причин госпитализаций лидировали проблемы системы кровообращения (31,9%), за ними шли проблемы мочеполовой системы (14,1%), органов пищеварения (9,5%), новообразования (8,9%), патология костно-мышечной системы (8,2%) и внешние причины (6,5%).

В другом исследовании у научных сотрудников, контактирующих с различными профессиональными вредностями, выявлено увеличение риска заболеваемости в 2,6–4,6 раза, по сравнению с теми, кто не имел профессиональных вредностей [3], но отдельного анализа пожилых и контрольной группы работников другого профиля в исследовании не было. В серии работ показано, что у сотрудников НИИ, еще не достигших предпенсионного возраста (средний возраст 48,4 и 46,7 лет), чаще отмечались такие факторы риска, как абдоминальное ожирение, курение и гиподинамия,

а у сотрудников вузов – стресс и нарушения питания. Несмотря на высокий уровень образования респондентов, они были плохо информированы о наличии у себя таких факторов риска, как гиперхолестеринемия и гипергликемия. В этих исследованиях также был показан высокий уровень стресса у работников двух изученных категорий, сопровождающегося повышением артериального давления [10,17].

Кроме того, у научных работников значимо чаще, чем у сотрудников вузов, выявлялись высокая тревога, тревожно-депрессивный синдром и клинически значимая депрессия [14]. Однако эти работы не предусматривали сравнения с аналогичными показателями у лиц, не занимающихся научной работой, поэтому ответить на вопрос о том, отличается ли состояние здоровья научных сотрудников от популяционного не представляется возможным; не изучалась также и более старшая возрастная группа. Тем не менее, при анализе этих результатов можно предположить, что профилактическую работу с медицинской составляющей активного долголетия научных сотрудников следует начинать задолго до достижения ими предпенсионного и тем более пенсионного возраста. Не менее важна, по-видимому, будет и психологическая работа, так как известно, что высокая эмоциональная нагрузка и стресс (а именно они и были выявлены в обсуждаемых работах) ускоряют старение [25].

О важности психологического компонента для работы научных сотрудников свидетельствует и исследование на небольшом числе сотрудников НИИ разного возраста, в котором оценка психологического благополучия и удовлетворенности профессиональными достижениями оказалась низкой, несмотря на то, что они считали свое здоровье удовлетворительным, а уровень когнитивных функций высоким. При этом у руководителей (а они, предположительно, старше, чем нижестоящие сотрудники) отмечались более высокий уровень автономии, самоэффективности и профессионального благополучия и закономерно более высокие достижения в реализации профессиональных целей [26]. Хотя в этом исследовании не изучались специально научные работники пожилого возраста, оно помогает получить некоторое представление о возможном психологическом аспекте поддержания у них активного долголетия.

Субъективная оценка здоровья, базирующаяся исключительно на фи-



зическом самочувствии, становится ключевым параметром в новой интерпретации старения: гораздо важнее чувствовать себя здоровым, нежели иметь тому формальные подтверждения. По-видимому, очень большое влияние на субъективную оценку состояния здоровья влияет и психологическое состояние. При изучении пациентов с хроническими соматическими заболеваниями (сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией) в возрасте от 45 до 80 лет оказалось, что субъективная оценка собственного здоровья находилась в обратной зависимости от таких показателей психоэмоционального состояния, как уровень депрессии, реактивной тревоги и личностной тревожности [28]. Более того, положительная ориентация на социально активный и полезный аспект – любимую работу – была ассоциирована с более позитивным и стабильным психоэмоциональным состоянием, меньшим уровнем депрессии и тревоги, более высокими социальными достижениями. Из предложенных вариантов (состояние здоровья, семейное благополучие, материальная обеспеченность, любимая работа, принципы и убеждения) только выбор любимой работы в качестве главной ценностной ориентации коррелировал с более высоким КЖ, связанным со здоровьем [28]. О сходном влиянии говорит и Д.М. Рогозин [23]: по его мнению, наиболее весомыми факторами, обуславливающими субъективное восприятие здоровья, является не возраст, а наличие высшего образования, профессиональная занятость,

разнообразие трудовых практик. Эрудированные люди, самостоятельно распоряжающиеся свободным временем (гибкий график), согласно данным исследования, оценивали свое состояние себя гораздо лучше тех, кто искал внешние причины своего своих проблем (возлагал надежду лишь на опеку, заботу со стороны государства).

**Динамика численности научных кадров и ее возрастная структура.** Число ученых в разных отраслях науки постепенно увеличивалось во второй половине 20 века, тогда как в постсоветский период (1994–2010) численность научных кадров значительно сократилась практически по всем направлениям (в медицинских науках на 11%, в естественных – на 22%, в технических науках – на 33%, социальных – на 27%, аграрных – на 26 %), за исключением гуманитарных наук (прирост на 41%) [1]. В срок до 2018 г. численность персонала научных организаций в России продолжала уменьшаться (на 7,3% в сравнении с 2010 г.) и составила 682,5 тыс. чел., что по сравнению с 2017 г. оказалось на 3,6% (таблица) [22].

Из таблицы видно, что, хотя сокращение численности наблюдается по всем категориям, оно больше затронуло вспомогательный персонал, что может быть связано с низким уровнем оплаты труда и растущими требованиями к квалификации.

За счет оттока молодых кадров в период с 1990 по 2010 г. среди российских ученых доля научных сотрудников старшей возрастной группы существенно увеличилась, а процент ученых молодого и среднего возраста

та снизился. На момент 2010 г. 25,2% ученых в Российской Федерации были в возрасте от 60 лет и старше [1]. Главная причина такого возрастного «перекоса» - отток молодой и активной части научных сотрудников за рубеж или, если они оставались в России, уход из науки как отрасли, финансируемой по остаточному принципу и имеющей неясные перспективы развития. Однако это не является предметом обсуждения в настоящей статье; нас будут больше интересовать тенденции последнего десятилетия.

В последние три года также уменьшилась численность исследователей высшей научной квалификации – кандидатов и докторов наук: в 2016 г. по сравнению с 2020 г. – на 2,8%, в 2017 г. – на 4,7% и в 2018 г. на 2,9%. С 2010 по 2018 г. этот показатель снизился с 105,1 до 100,3 тыс. чел. (на 4,6%). Ратай и Тарасенко считают, что с 2010 г. средний возраст исследователей снизился с 48 до 47 лет (кандидатов наук – с 53 до 51 года, лиц без ученой степени, - с 45 до 44 лет), а докторов наук – увеличился с 62 до 63 лет [22]. Мы полагаем, что вряд ли разница возраста в 1 или 2 года свидетельствует об оформившейся тенденции.

С 2010 по 2018 г. численность возрастной группы 30-39 лет увеличилась в 1,5 раза, а доля ученых этого возраста в общей численности исследователей – с 16,2 до 26,5%. Доля возрастной группы до 39 лет с 2017 г. практически не изменилась (таблица) [22]. По другим данным, к 2018 г. ученые до 39 лет составили почти 44%, доля ученых старше 60 лет была ненамного меньше, а вот удельный вес среднего поколения (40–59 лет) характеризовался «провалом» [2]. К 2018 г. количество научных сотрудников в возрасте старше 70 лет составило 33,5 тыс. чел. из 360 тыс., т.е. не менее десятой части всех исследователей, или на 3,5 тыс. больше, чем в 2008 г. [6].

**Возрастные аспекты научной деятельности.** Проблему старения можно рассматривать с разных точек зрения: паспортный возраст, биологический возраст, социальный возраст, психический возраст. Они далеко не всегда совпадают. Для различной трудовой деятельности возраст, определяющий сотрудника как «пожилого», по-видимому, не одинаков и может варьироваться в широком диапазоне. В частности, у работников умственного труда и творческих профессий психическая и социальная старость могут наступать в довольно преклонном возрасте [32]. Четко прослежива-

**Численность сотрудников научных организаций по категориям с учетом динамики возрастных групп [22]**

	Численность персонала (н)			Темп прироста, процентов	
	2010	2017	2018	2018 к 2010	2018 к 2017
Всего	736 540	707 887	682 541	-7,3	-3,6
Исследователи	368 915	359 793	347 847	-5,7	-3,3
Техники	59 276	59 690	57 716	-2,6	-3,3
Вспомогательный персонал	183 713	170 347	160 577	-12,6	-5,7
Прочий персонал	124 636	118 057	116 401	-6,6	-1,4
Возрастные группы исследователей					
Всего	368915	359793	347847	-5,7	-3,3
≤ 29 лет	71194	66376	60634	-14,8	-8,7
30-39 лет	59910	91429	92106	+53,7	+0,7
40-49 лет	54113	51149	52800	-2,4	+3,2
50-59 лет	88362	59893	54830	-37,9	-8,5
60-69 лет	60997	57414	54076	-11,3	-5,8
≥ 70 лет	34339	33532	33401	-2,7	-0,4

ется влияние общей нагрузки и уровня образования на профессиональное долголетие пожилых людей [7], отсюда у научных сотрудников, несомненно, потенциал к продолжению профессиональной деятельности выше, чем у людей многих других профессий. И, действительно, заняты пожилые выше в областях с высоким уровнем использования достижений науки и техники и работники науки, наряду с врачами и преподавателями, имеют высокие показатели занятости людей старшего возраста [31].

Социологи и психологи науки активно изучали связь между старением и эффективностью научной деятельности [42]. О работе научных сотрудников можно судить по нескольким критериям, основными из которых являются: 1) креативность – это крупные («прорывные») научные достижения и создание новых направлений в науке; 2) продуктивность; 3) влияние на других ученых и (часто о нем судят по цитируемости).

В отношении научной креативности можно выделить две категории исследований с совершенно противоположными результатами. В первой группе исследований изучались экстраординарные научные достижения, например, удостоившиеся нобелевских премий; они показали, что исследования, которым впоследствии присудили эти премии, в основном выполнялись людьми младше 40 лет [41,52,55]. При анализе 414 нобелевских премий за период с 1901 по 1992 г. было доказано, что на протяжении лет возрастное распределение лауреатов в области физики, химии, медицины в разные годы примерно одинаково [51]. В физике время максимальной креативности наступает в возрасте 31-35 лет, в медицине - 31-35 лет, в химии - 36-40 лет. Около 7% лауреатов-физиков совершают свои открытия в возрасте до 25 лет. Лишь 6% всех нобелевских лауреатов сделали прорывные открытия в возрасте после 50 лет. В XIX веке психолог Beard [38] изучал соотношение креативности и возраста и сделал вывод, что у молодых много энтузиазма, но мало опыта, а у старого энтузиазма мало, зато опыта хоть отбавляй, следовательно, креативность достигнет максимума на пересечении этих двух факторов – опыта и энтузиазма. Отсюда отчасти становится понятным, почему пик креативности в разных областях деятельности наступает в разном возрасте. Не исключено, что существует возрастное смещение от научных исследований к выполнению других

ролей в науке (например, передаче опыта, преподаванию) более типично для исследователей «средней руки» и менее свойственно самым выдающимся ученым [51].

Что касается научной продуктивности, то в некоторых исследованиях также было показано, что молодые научные сотрудники более продуктивны, чем исследователи старшего возраста [43,45,50]. Однако есть и другие результаты. Так, еще в ранних работах Lehmann [47-48] было установлено, что пик продуктивности ученых приходится на 30-39 лет, хотя в разных отраслях науки он несколько различается: физики - 32-33 года, математики - 23 года, физиологи - 35-39 лет, астрономы - 40-44 года. В дальнейшем не меньшее количество исследований показало, что наиболее продуктивными и сильнее всего влияющими на науку оказываются не молодые научные сотрудники, а ученые среднего и старшего возраста [37,39,40,46,53,54].

Влияние ученых на профессиональную среду через публикации – основной фактор признания в научной среде и прямое следствие активности и результативности научной деятельности; впоследствии к количеству публикаций был добавлен индекс цитируемости и так называемый импакт-фактор. В международном проекте в конце 1970-х гг. с участием более 10 000 исследователей было выявлено два пика публикационной активности ученых естественнонаучного профиля - в 45-49 и 55 лет [16]. В некоторых исследованиях более высокая продуктивность и импакт-фактор отмечались у молодых ученых. Однако в других была показана более высокая продуктивность и влияние на научную среду у научных работников старшего возраста, подтверждает теорию «накопления преимуществ» Мертонса: исследователи, ведущие активную научную работу с молодых лет, накапливают больше «научного капитала» и тем самым впоследствии получают возможность лучшего доступа к финансированию, оборудованию и т.д., которые, в свою очередь, помогают им дольше сохранить продуктивность [44, 49]. В последнее время выяснилось, что ученые среднего возраста публикуют не меньшее число работ высокого качества, но наряду с этим, публикуют в качестве соавторов и множество работ с меньшим импакт-фактором, что в целом несколько «разбавляет» их среднюю результативность. После 50 лет исследователи снижают количество публикаций, однако их научное

влияние (импакт-фактор) вновь повышается. Иными словами, если научный работник не оставляет научную деятельность, то его продуктивность, измеряемая числом высококачественных публикаций, на протяжении его карьеры только повышается [44]. Все осаждавшиеся работы выполнены на зарубежном научном материале. В отечественной наукометрии это направление изучено крайне недостаточно. Так, в качестве предикторов 5-летней публикационной активности отечественных ученых-медиков выявлены должность, стаж научной работы и индекс Хирша; хотя вклад стажа научной работы составлял около 10%, это можно считать косвенным подтверждением того, что длительно работающие в науке лица не теряют результативность [29].

*Преимущества и значение старшего возраста в научном коллективе.* Большое количество научных сотрудников старших возрастных групп занято в научно-исследовательских институтах, на кафедрах вузов, учреждениях последипломного образования и нередко составляют «костяк» научных школ [4]. Уровень научной квалификации, опыт проведения исследований у сотрудников старших возрастных групп по понятным причинам в среднем превышает таковой у молодежи [5]. Для обеспечения научной преемственности и передачи опыта без потерь, профессионального роста молодежи необходимо наставничество со стороны научных сотрудников старшего поколения [9,15], а для создания полноценных научных школ необходимы 2–3 поколения [21].

Опыт совместной работы в команде, способность самостоятельно принимать важные решения и нести за них ответственность связаны с активизацией делового потенциала, который увеличивается у одних работников с возрастом, а у других нет, в зависимости от психологических характеристик [33]; это положение можно в полной мере отнести и к особенностям научной деятельности. В сравнении с молодыми людьми, люди старшего возраста лучше подготовлены к разработке сложных многоуровневых проектов, многофакторной экспертной оценке, принятию взвешенных решений, консультированию и т.п. Значительный вклад в повышение эффективности научной работы лиц старших возрастных групп и повышения их профессиональной активности может внести изменение условий труда: к примеру, расширение цифровизации, возмож-

ность «удаленной работы», формирование рабочих команд из людей разных регионов и стран, а также расширение доступа к базам данных и информационным ресурсам. Поддержку и техническое обеспечение работы таких специалистов могут взять на себя молодые, но менее квалифицированные работники (секретари, ассистенты, стажеры, младшие сотрудники) [27].

Итак, научный потенциал и эффективность научного сотрудника может зависеть не только и не столько от календарного возраста, сколько от его «профессионального здоровья» и умения перестроить приоритеты своей научной деятельности в соответствии с меняющимися возрастными способностями и опытом. Интересно, что изменение роли конкретного ученого в научной иерархии за рубежом прослежено в том, что с возрастом научные работники (профессора) в списке соавторов публикаций передвигаются с первой позиции на последнюю, так как первый автор, как правило, является основным исполнителем работы, а руководитель чаще указывается последним [27, 36] в России такая тенденция в перечислении авторов только формируется.

В связи с этим, возможно, не является оптимальным один из индикаторов достижения целей в национальном проекте «Наука», где говорится о том, что при опережающем развитии науки планируется опора исключительно на молодых. Согласно проекту, доля ученых в возрасте до 39 лет должна достичь 50,1%. Однако, согласно мнению экспертов, возрастная структура «эффективной» науки должна быть иной, с доминированием возрастной группы 40–60 лет и равнозначными, примерно по 20%, группами моложе 39 лет и старше 60 лет [2]. Все аргументы в пользу высокой значимости научных сотрудников старшего возраста, приведенные нами выше, также подтверждают эту точку зрения.

**Заключение.** Таким образом, продуктивность и влияние на научную среду – это не простая функция, падающая с возрастом. Эффективные стратегии развития науки должны учитывать характеристики научных исследований как коллективного вида деятельности и фокусироваться не только на способности индивидуумов к «озарению» и открытиям. Наука прошла долгий путь от индивидуальных талантов и свойств отдельных великих ученых к командной, слаженной работе, динамичный прогресс которой

зависит от исследователей всех возрастов. В настоящее время в составе ученых имеется довольно большая доля заинтересованной молодежи и значительная группа пожилых лиц с квалификацией, степенями и званиями, при этом, сравнительно маленькое звено лиц среднего возраста. Но именно меньшее звено считается наиболее продуктивным, имея и силы и достаточный опыт в профессии.

Более того, через десять лет это немногочисленное звено среднего возраста перейдет в категорию старшего возраста, которая, соответственно, будет становиться все более малочисленной. Это сделает как никогда актуальным сохранение активного долголетия этой группы ученых, максимально продолжительное сохранение активной трудоспособности научных сотрудников, для чего необходимо эффективное решение следующих проблем: поддержание удовлетворительного состояния физического здоровья, высокой работоспособности, снижение утомляемости, поддержание высокого качества жизни, профилактика и снижение выраженности расстройств тревожно-депрессивного круга; особого внимания требует поддержание высокой умственной работоспособности, то есть, сохранность когнитивных функций.

**Выводы.** В настоящий момент активно изучаются различные компоненты вопроса «активного долголетия». Однако применительно к научным сотрудникам большинство его проблем не изучены систематическим образом, практически отсутствуют обоснованные профилактические мероприятия, равно как и мероприятия по нормализации функций, уже нарушенных у конкретного научного сотрудника. Разработка проблемы активного долголетия научных сотрудников поможет сформулировать комплекс мер по продлению эффективного профессионального долголетия научных сотрудников и обеспечение научной преемственности.

В связи с активным долголетием научных сотрудников необходимо дальнейшее изучение следующих аспектов для разработки обоснованных, целесообразных и эффективных методов профилактики и реабилитации:

1. Состояние здоровья и меры по его поддержанию: а) факторы риска и заболевания, общие для популяции предпенсионного возраста; б) нозологические единицы и факторы риска, более характерные типичные для научных сотрудников предпенсионного

и пенсионного возрастов; в) организационно-методические и медицинские мероприятия по охране здоровья научных сотрудников

2. Состояние функций, связанных с осуществлением научной деятельности, таких как работоспособность и утомляемость, когниция, нарушения и расстройства тревожно-депрессивного круга, профессиональное выгорание, владение компьютерными технологиями, владение иностранными языками

3. Состояние адаптационного резерва: эффективное взаимодействие с коллегами и коммуникативная компетентность, удовлетворенность положением в коллективе, финансовое благополучие, признание в научном сообществе (соответствие должности/звания амбициям, достижениям), отношение коллег (наличие ярлыка «старика»), лидерские и организаторские качества, наставничество и передача навыков научной деятельности сотрудникам молодого возраста.

Целостное видение вышеописанных процессов, их влияния на продолжительность жизни, факторов риска и триггеров, а также мер по их профилактике у научных сотрудников еще только предстоит изучить и разработать.

## Литература

1. Алахвердян А.Г. Динамика научных кадров в советской и российской науке сравнительно-историческое исследование/ М.: Изд-во «Когито-Центр», 2014. – 263 с.
2. Alakhverdyan A. G. Dynamics of scientific personnel in Soviet and Russian science in comparative-historical research / Moscow: Publishing House 'Kogito-Center', 2014. - 263 p.
3. Вовозикова Т. Диагноз - перекос. Как достичь возрастного баланса в науке? Поиск. 2018,3:11–12
4. Gadzhiev G.D., Grechanyy G.V. Influence of production factors on the morbidity indicators of employees of research institutes of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences // Siberian Medical Journal. 2007;3:70-73.
5. Греченко А.А. Проблемы кадрового обеспечения инновационного развития России (на примере российской науки). В сб.: «Проблемы модернизации экономики России в 21 веке», 4-6 декабря 2008 г. М.: ВГНА, 2008, 543 с.
6. Gretchenko A. A. Problems of personnel support of innovative development of Russia (on the example of Russian science) // In the collection: Problems of modernization of the Russian econ-



- omy in the 21st century', December 4-6, 2008. Moscow: VGNA, 2008, 543 p.
5. Дежина И. Г. Молодежь в науке. Социологический журнал. 2003;1:71-87.
- Dezhina I. G. Youth in science // Sociological Journal. 2003;1:71-87.
6. Дежина И., Егеров С. Сколько же ученых в современной России и на что они способны. Независимая газета. 7 апреля 2020 г. URL: [https://yandex.ru/turbo/s/ng.ru/science/2020-04-07/10\\_7837\\_scientists.html](https://yandex.ru/turbo/s/ng.ru/science/2020-04-07/10_7837_scientists.html)
- Dezhina I., Egerev S. How many scientists are there in modern Russia and what they are capable of // Independent newspaper. April 7, 2020 URL: [https://yandex.ru/turbo/s/ng.ru/science/2020-04-07/10\\_7837\\_scientists.html](https://yandex.ru/turbo/s/ng.ru/science/2020-04-07/10_7837_scientists.html)
7. Доброхлеб В. Г. Ресурсный потенциал пожилого населения России. Социологические исследования. 2008;8:55-61
- Dobrokhleb V. G. Resource potential of the elderly population of Russia // Sociological research. 2008;8:55-61
8. Дудко Т. Л. Обоснование гигиенических и реабилитационных мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у работников умственного труда. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва. 2004. – 28 с.
- Dudko T. L. Substantiation of hygienic and rehabilitation measures for the prevention of cardiovascular diseases in mental workers // Abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences. Moscow. 2004. - 28 p.
9. Думная, Н. Н. Проблема смены поколений в российской науке. Мир новой экономики. 2011;1:11.
- Dumnaya, N. N. The problem of changing generations in Russian science // The world of the new Economy. 2011;1:11.
10. Здоровье работников умственного труда с позиции профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты стандартизованного профилактического обследования / Калинина А. М., Концевая А. В., Кукушкин С. К., Белоносова С. В., Поздняков Ю. М., Романенко Т. С., Омеляненко М. Г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(7):10-16.
- Health of intellectual labor workers for prevention of cardiovascular diseases: the results of a standardized preventive examination / Kalinina A. M., Kontsevaya A. V., Kukushkin S. K., Belonosova S. V., Pozdnyakov Yu. M., Romanenko T. S., Omelyanenko M. G. // Cardiovascular therapy and prevention. 2009;8(7):10-16.
11. Информационный бюллетень ИСИ-ЭЗ НИУ ВШЭ «Россия — ОЭСР: Мониторинг мер политики в сфере науки, технологий и инноваций». URL: [https://issek.hse.ru/OECD\\_NTI\\_1?utm\\_medium=banner&utm\\_campaign=issek\\_oecd\\_nti\\_1](https://issek.hse.ru/OECD_NTI_1?utm_medium=banner&utm_campaign=issek_oecd_nti_1)
- Information Bulletin of the INCEE SU HSE "Russia-OECD: Monitoring of Policy Measures in the field of Science, Technology and Innovation". URL: [https://issek.hse.ru/OECD\\_NTI\\_1?utm\\_medium=banner&utm\\_campaign=issek\\_oecd\\_nti\\_1](https://issek.hse.ru/OECD_NTI_1?utm_medium=banner&utm_campaign=issek_oecd_nti_1)
12. Исаев А. А., Никифоров Г. С., Родионова Е. А. Психология профессионального здоровья: обзор концепций // Учёные записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. 2019. Том 32. № 2. С. 114–122.
- Isaev A. A., Nikiforov G. S., Rodionova E. A. Psychology of professional health: a review of concepts // Scientific notes of the St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work. 2019. Volume 32. No. 2. P. 114-122.
13. Кайрова ЮВ, Кулигина МВ, Кайров АА. К вопросу об оценке значимости факторов риска нарушения здоровья работников умственного труда. Академический журнал Западной Сибири 2006;1:19-20.
- Kairova SE, Kuligina MV, Kairov AA. On the issue of assessing the significance of risk factors for health disorders of knowledge workers. Academic Journal of Western Siberia 2006;1:19-20.
14. Качество жизни, связанное со здоровьем, психологический статус и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников умственного труда / Концевая А. В., Калинина А. М., Белоносова С. В., Поздняков Ю. М., Романенко Т. С., Омеляненко М. Г., Егерь Р. А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(8):56-63.
- Quality of life associated with health, psychological status and risk factors of cardiovascular diseases in mental workers / Kontsevaya A. V., Kalinina A. M., Belonosova S. V., Pozdnyakov Yu. M., Romanenko T. S., Omelyanenko M. G., Yeganyan R. A. // Cardiovascular therapy and prevention. 2009; 8(8):56-63.
15. Кузнецова А. Р. Особенности подготовки научных кадров для системы образования в Российской Федерации. В сб.: Современное образование: технологии, методика, наука 2018ю – С. 45-48.
- Kuznetsova A. R. Features of training of scientific personnel for the education system in the Russian Federation // In the collection: Modern education: technologies, methods, science, 2018-p. 45-48.
16. Несветайлов, Г. А. Научные кадры: возраст и творчество. Социологические исследования. 1998;9:115-119
- Nesvetailov, G. A. Scientific personnel: age and creativity // Sociological research. 1998;9:115-119
17. Оценка потребности в профилактике факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в организованных коллективах работников умственного труда/ Концевая А. В., Калинина А. М., Романенко Т. С., Омеляненко М. Г., Полугаев А. И., Белоносова С. В., Поздняков Ю. М., Худяков М. Б. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(7):15-21.
- Kontsevaya A. V., Kalinina A. M., Romanenko T. S., Omelyanenko M. G., Parugaev A. I., Belonosova S. V., Pozdnyakov Yu. M., Khudyakov M. B. Assessment of the need for prevention of risk factors for cardiovascular diseases in organized groups of mental workers. 2008;7(7):15-21
18. Паспорт национального проекта «Наука». Утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 3 сентября 2018 г. №10). URL: <https://storage.strategy24.ru/files/project/201901/df7c32faba5f04c462a72fa076818e41.pdf>
- Passport of the national project "Science". Approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects (Protocol No. 10 of September 3, 2018). URL: <https://storage.strategy24.ru/files/project/201901/df7c32faba5f04c462a72fa076818e41.pdf>
19. Паспорт федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы. URL: [http://innovbusiness.ru/content/document\\_r\\_005D3C2B-131D-4E50-B768-C93A234FA114.html](http://innovbusiness.ru/content/document_r_005D3C2B-131D-4E50-B768-C93A234FA114.html)
- Passport of the federal target program "Scientific and scientific-pedagogical personnel of innovative Russia" for 2009-2013. URL: [http://innovbusiness.ru/content/document\\_r\\_005D3C2B-131D-4E50-B768-C93A234FA114.html](http://innovbusiness.ru/content/document_r_005D3C2B-131D-4E50-B768-C93A234FA114.html)
20. Пonomarenko В. А. Размышления о здоровье. М.: Магистр-Пресс. 2001. 427 с.
- Ponomarenko V. A. Reflections on health. Moscow: Magistr-Press. 2001. 427 p.
21. Профилактика нервно-эмоционального перенапряжения при умственных видах деятельности / Матюхин В. В., Юшкова О. И., Порошенко А. С., Калинина С. А., Ониани Х. Т. // Казанский медицинский журнал. 2009;90(4):521-525.
- Matyukhin V. V., Yushkova O. I., Poroshenko A. S., Kalinina S. A., Oniani H. T. Prevention of nervous and emotional overexertion in mental activities. 2009;90(4):521-525.
22. Ратай Т. В., Тарасенко И. И. Научные кадры: тенденция снижения сохраняется. Экспресс-информация ИСИ-ЭЗ НИУ ВШЭ «Наука, технологии, инновации». НИУ ВШЭ, 2019. URL: [https://issek.hse.ru/data/2019/09/25/1540060251/NTI\\_N\\_145\\_25092019.pdf](https://issek.hse.ru/data/2019/09/25/1540060251/NTI_N_145_25092019.pdf)
- Ratai T. V., Tarasenko I. I. Scientific personnel: the downward trend persists. Express Information of the INCEE SU HSE "Science, Technology, Innovation". HSE, 2019. URL: [https://issek.hse.ru/data/2019/09/25/1540060251/NTI\\_N\\_145\\_25092019.pdf](https://issek.hse.ru/data/2019/09/25/1540060251/NTI_N_145_25092019.pdf)
23. Рогозин Д. М. Либерализация старения, или труд, знания и здоровье в старшем возрасте. Социологический журнал. 2012; 4: 62-93.
- Rogozin D. M. Liberalization of aging, or labor, knowledge and health in old age // Sociological Journal. 2012; 4: 62-93.
24. Савина А. А. Состояние здоровья населения, прикрепленного для медицинского наблюдения в медицинские учреждения РАН/ ред. С. А. Леонов, А. А. Савина. В сб. ФГУ ЦНИИОИЗ Росздрава «Новые технологии в современном здравоохранении», часть 2. Москва-2006. – С. 176-181.
- Savina A. A. The state of health of the population attached for medical supervision in medical institutions of the Russian Academy of Sciences / ed. S. A. Leonov, A. A. Savina. In coll. of FSU public health Institute Roszdrav "New technologies in modern healthcare", part 2. Moscow - 2006. - P. 176-181.
25. Системный подход в оценке напряженности труда и умственной работоспособности / Капустина А. В., Юшкова Ю. И., Матюхин В. В., Калинина С. А., Ониани Х. Т. // Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология», 2016;1:23-33.
- A systematic approach to the assessment of the intensity of work and mental health / Kapustina A. V., Yushkov, Y. I., Matyukhin V. V., Kalinina S. A., Oniani H. T. // Bulletin TvGU // Biology and Ecology Series, 2016; 1:23-33.
26. Скитц А. К., Столярчук Е. А. Социально-психологические детерминанты профессионального здоровья и благополучия сотрудников НИИ. В сб.: Психология XXI века: психология как наука, искусство и призвание. Под ред. Шаболтас А. В., Гуриевой С. Д. - Том. 2. Издательство: ООО "Издательство ВВМ" (Санкт-Петербург), 2018. – С. 540-546.
- Skitz A. K., Stolyarchuk E. A. Socio-psychological determinants of professional health and well-being of Research institute employees // In the collection: Psychology of the XXI century: psychology as a science, art and vocation. Ed. Shabolts A. V., Guriyeva S. D. - Vol. 2. Publishing house: LLC "VVM Publishing House" (St. Petersburg), 2018. - p. 540-546
27. Смольницкая Е. С. Медицинские, социальные, психологические и экономические аспекты трудоспособности пожилых людей. Проблемы старения и долголетия. 2010;19(1):53-65.
- Smolnitskaya E. S. Medical, social, psychological and economic aspects of the working ca-

capacity of elderly people // *Problems of aging and longevity*. 2010;19(1):53-65.

28. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореф. дисс. доктора мед. наук. М., 2003

Starostina E. G. Biomedical and psychosocial aspects of diabetes and obesity: interaction between a doctor and a patient and ways to optimize it // *Autoref. diss. doctor of Medical Sciences*. М., 2003

29. Трущелев С.А. Развитие методической базы оценки результативности научно-исследовательской деятельности и управления эффективностью труда научных работников. Российский психиатрический журнал. 2016;2:77-86.

Trushchelev S.A. Development of the methodological basis for evaluating the effectiveness of research activities and managing the effectiveness of the work of researchers // *Russian Psychiatric Journal*. 2016;2:77-86.

30. Федеральный закон от 3 октября 2018 года № 350-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий". Российская газета - Федеральный выпуск № 223(7686). 5 октября 2018 г.

Federal Law No. 350-FZ of 3 October 2018 "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Appointment and Payment of Pensions" // *Russian newspaper - Federal issue No. 223 (7686)*. October 5, 2018

31. Храпылина Л.П. Медико-социальные факторы, влияющие на продолжение профессиональной деятельности лиц пожилого возраста и увеличение возраста выхода на трудовую пенсию. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2012;2:36-40

Khrapylina L. P. Medico-social factors influencing the continuation of professional activity of elderly people and increasing the retirement age // *Medical and social expertise and rehabilitation*. 2012;2:36-40

32. Цыганков В.А., Жаркова С.Л. Классификация и систематизация трудоспособного населения по возрастным группам. Социологические и экономические науки. 2009;4(79):67-69.

Tsygankov V. A., Zharkova S. L. Classification and systematization of the working-age population by age groups // *Sociological and economic sciences*. 2009;4(79):67-69.

33. Шаталова Н. И. Трудовой потенциал работника: проблемы, функционирование и развитие. Екатеринбург: УрГЭУ, 1998. С. 85 - 86.

Shatalova N.I. Labor potential of an employee: problems, functioning and development. Yekaterinburg: USUE, 1998. P. 85-86.

34. Шляфер С.И. Основные показатели работы центров социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019; 27(6):1053-1057

Shlyafers S. I. The main indicators of the work of social service centers for elderly and disabled citizens in Russia // *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2019; 27(6):1053-1057

35. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;1;389(10076):1323-1335.

36. Liang L, Guo Y, Davis M. Collaborative patterns and age structures in Chinese publications. *Scientometrics*. 2001;54:473-489.

37. Allison PD, Steward JA. Productivity differences among scientists: evidence for accumulative advantage. *Am Soc Rev*. 1974;39:596-606.

38. Beard GM. *Legal Responsibility in Old Age*, Russell, New York, 1874.

39. Cole S. Age and Scientific Performance. *Am J Soc*. 1979;84:958-977.

40. Dennis W. Age and productivity among scientists. *Science*. 1956;123:724-725.

41. Dietrich A, Srinivasan N. The optimal age to start a revolution. *J Creative Behav*. 2007;41:339-351.

42. Feist GJ. *The psychology of science and the origins of the scientific mind*. New Haven: Yale University Press; 2006. p. 316.

43. Gieryn TF. The aging of a science and its exploitation of innovation: Lessons from X-ray and radio astronomy. *Scientometrics*. 1981;3:325-334.

44. Gingras Y., Larivière V., Macaluso B. et al. The effects of aging on researchers' publication and citation patterns. *PLoS One*. 2008;3(1):e4048.

45. Horner KL, Rushton JP, Vernon PA. Relation between aging and research productivity of academic psychologists. *Psychology and Aging*. 1986;1:319-324.

46. Kyvik S, Olsen TB. Does the aging of tenured academic staff affect the research performance of universities? *Scientometrics*. 2008;76:439-455.

47. Lehmann N.C. *Age and achievement*. Princeton, New Jersey, 1953.

48. Lehmann N.C. The creative production rates of present versus past generations of scientists - in: *Middle age and aging. Reader in Social Psychology*. Ed. by B.L. Neugarten. Chicago, 1968.

49. Merton RK. *The sociology of science: Theoretical and empirical investigations*. Chicago: University of Chicago Press; 1973. p. 605.

50. Over R. Does scholarly impact decline with age? *Scientometrics*. 1988;13:215-223.

51. Stephan P, Levin S. Age and the Nobel prize revisited. *Scientometrics*. 1993;28(3):387-399.

52. Stern S. Age and achievement in mathematics: a case-study in the sociology of science. *Soc Stud Sci*. 1978;8:127-140.

53. Wray KB. An examination of the contributions of young scientists in new fields. *Scientometrics*. 2004;61:117-128.

54. Wray KB. Is science really a young man's game? *Soc Stud Sci*. 2003;33:137-149.

55. Zuckerman H, Merton RK. Age, aging and age structure in science. In: Merton RK, editor. *The Sociology of Science*. Chicago: Chicago University Press; 1973. pp. 493-560.

**Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков**

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ГАСТРИТЕ У ШКОЛЬНИКОВ С СЕМЕЙНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.33

УДК 616.33.002-053.2:616-018

Обследованы школьники Сибири (Тыва, Эвенкия, Агинский Бурятский национальный округ, г. Красноярск) с гастроинтестинальными жалобами. Цель: изучить особенности клинических проявлений и показатели циркулирующих цитокинов при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к язвенной болезни.

Установлено, что у детей с семейной предрасположенностью гастрит протекает с привлечением системного уровня цитокиновой регуляции (экспрессия IL-4, IFN- $\alpha$ ). При этом у детей с инфекцией *H. pylori* цитокиновая регуляция воспалительного процесса имеет специфику (экспрессия TNM- $\alpha$ ).

**Ключевые слова:** дети, гастрит, язвенная болезнь, наследственная предрасположенность, цитокины, СД, ГЭРБ.

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН: **ПОЛИВАНОВА Тамара Владимировна** - д.м.н., гл.н.с., tamara-polivanova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3842-9147>, **ВШИВКОВ Виталий Алексеевич** - к.м.н., с.н.с., vitali1983@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1410-8747>.

Schoolchildren of Siberia (Tyva, Evenkia, Aginsky Buryatsky National District, Krasnoyarsk city) with gastrointestinal complaints were examined. Aim: to study the features of clinical manifestations and indicators of circulating cytokines in gastritis in schoolchildren with familial predisposition to the peptic ulcer disease.

It was found out that in children with familial predisposition, gastritis occurs with the involve-

ment of the systemic level of cytokine regulation (expression of IL-4, IFN- $\alpha$ ). Moreover, in children with *H. pylori* infection, the cytokine regulation of the inflammatory process is specific (TNM- $\alpha$  expression).

**Keywords:** children, gastritis, peptic ulcer disease, hereditary predisposition, cytokines, diabetes mellitus, GERD.

Проблема заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в детском возрасте не теряет своей актуальности [7], что в значительной мере связано с отсутствием динамики по снижению их распространенности и утяжелением течения. Возраст формирования патологии гастродуоденальной зоны у большинства приходится на школьный и дошкольный периоды жизни, патология представлена преимущественно гастритом [2, 5, 7], являющимся при дальнейшем прогрессировании морфологической основой такого заболевания, как язвенная болезнь (ЯБ). ЯБ относится к разряду мультифакториальных. Наиболее неблагоприятным этапом у детей, характеризующимся ростом заболевания, является период обучения в школе [1]. Выраженное негативное влияние на формирование ЯБ оказывает и семейная предрасположенность к патологии [14], базирующаяся, как показано многочисленными исследованиями, на особенностях нейрогуморальной регуляции и морфо-функциональных особенностях желудка, имеющих генетическую основу. В качестве таковых рассматриваются повышение образования пепсиногена-1, увеличение массы обкладочных клеток и их гиперчувствительность к гастрину, врожденный дефицит фукомукопротеидов слизи и ряд других [3]. В последние годы показаны особенности цитокинового профиля у лиц с язвенной болезнью [10, 11]. Участие цитокинов в воспалительном процессе многогранно: это регуляция межклеточных и межсистемных взаимодействий, определяющих дифференциацию и выживаемость клеток, функциональную активность процессов пролиферации и апоптоза [4]. Имеются особенности течения воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ), инициированного инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая индуцирует продукцию ряда цитокинов. Известно, что в данном патологическом процессе активно участвуют IL-1 $\beta$ , IL-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IL-17, IL-18, IL-21 и IL-22 [19].

У лиц с семейной предрасположенностью к язвенной болезни создаются морфо-функциональные особенности желудка и особенности

регуляторных механизмов, которые создают предпосылки к снижению уровня устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [9]. У таких лиц заболевание быстрее прогрессирует до атрофии и метаплазии [15]. Кроме того, у них выше риск развития заболеваний, предрасположенность к которым у них присутствует. В этой связи отклонения в течении заболевания у лиц с предрасположенностью целесообразно рассматривать прогностическими маркерами [6].

Цель исследования - изучить особенности клинических проявлений и показатели циркулирующих цитокинов при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к язвенной болезни.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводилось в разных регионах Сибири в два этапа. На первом этапе проведено поперечное скрининговое обследование со сбором гастроинтестинальных жалоб и анамнестических данных о наличии язвенной болезни у родственников 1-й и 2-й степени родства 3343 школьников в возрасте 7 - 17 лет (1502 мальчика и 1841 девочка; младшие школьники 7-11 лет – 1602; старшие 12-17 лет – 1741). Обследовано в Тыве (г. Туран, с. Сарыг-Сеп) – 1535, в Эвенкии (п. Байкит) – 842, в Агинском Бурятском национальном округе (п. Агинское) – 790 детей. Кроме того, аналогичные данные были получены у 176 школьников г. Красноярск, находящихся на обследовании и лечении в клинике НИИ медицинских проблем Севера по поводу проблем с желудочно-кишечным трактом.

Методом случайного отбора были сформированы группы школьников с гастроэнтерологическими жалобами, им проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с забором биопсий из слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка для последующего морфологического исследования. Всем детям г. Красноярск было также проведено эндоскопическое и морфологическое исследование СОЖ. Всего инструментальное обследование с морфологическим подтверждением диагноза гастрит проведено 463 школьникам. Критериями исключения детей

из исследования являлись: 1) возраст ребенка младше 7 и старше 17 лет, 2) наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца, 3) наличие хронических заболеваний других органов в стадии обострения, 4) функциональная недостаточность органов и систем организма, 5) наличие аллергических заболеваний, 6) отсутствие морфологических признаков гастрита.

Диагностика синдрома диспепсии осуществлялась в соответствии с определением Комитета по функциональным заболеваниям Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Рим IV), представляющим синдром диспепсии как комплекс расстройств, включающий боль или дискомфорт в эпигастрии, чувство переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение. Клинически выделяли два варианта его течения: 1) синдром эпигастральной боли, 2) постпрандиальный дистресс-синдром [13].

Диагноз гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей ставился в соответствии с детским консенсусом по патологии [8]. При скрининге в качестве критерия диагностики ГЭРБ принимали наличие у обследуемых еженедельной изжоги. Под изжогой понимали чувство жжения в ретростеральной области.

Эндоскопическая и морфологическая диагностика гастрита выполнялась в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией [12, 17]. Морфологическая оценка наличия и выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка включала световую микроскопию биопсийных срезов после окраски гематоксилин-эозином. Степень активности гастрита оценивалась по интенсивности нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Морфологическая диагностика *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекции осуществлялась после окраски биопсийных срезов по Гимзе.

Для проведения процедуры иммуноферментного анализа (ИФА) у обследуемых был взят образец крови объемом 5 мл. Образец крови центрифугировали, отделяли сыворотку и хранили при температуре -20°C.



Концентрацию цитокинов в сыворотке крови (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ , TNM- $\alpha$ ) определяли с помощью стандартных тест систем «Вектор-Бест» (Новосибирск).

В соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964 г.) все обследованные дети и их родители были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований с подписанием информированного согласия на участие до их включения в исследование.

Статистическая обработка результатов осуществлена с помощью программы SPSS version 23.0 (IBM, Inc). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса при наличии признака в группе менее 10, а менее 5 - двусторонний точный критерий Фишера. Достоверность различий количественных признаков анализировали с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты исследования представлены для выборок, не подчиняющихся

нормальному закону распределения, медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C25-C75). Статистическая значимость различий признаков оценивалась при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Несомненно, одним из важнейших индикаторов течения заболевания являются клинические проявления. Изучение данного вопроса показало, что у школьников с семейной предрасположенностью к ЯБ наблюдалось увеличение частоты жалоб (55,5%), характеризующихся как синдром диспепсии (табл. 1), по сравнению с детьми без предрасположенности - 39,2% ( $p < 0,001$ ). При этом не было преобладания конкретного клинического варианта течения диспепсии. Наличие эпигастральной боли они имели в 28,0% случаев по сравнению с детьми без семейного отягощения - 18,3% ( $p < 0,001$ ). Что касается постпрандиального варианта клинического течения диспепсии, то он также чаще присутствовал в жалобах детей с семейной предрасположенностью к ЯБ - 27,6%, чем у детей с ее отсутствием - 20,9% ( $p = 0,001$ ). Формиро-

вание данного варианта диспепсии в большей степени связывают с моторными нарушениями ЖКТ. Следует предположить у детей с семейной предрасположенностью к ЯБ сразу несколько ведущих звеньев патогенеза, участвующих в формировании заболевания (кислотный, изменение висцеральной чувствительности и моторные нарушения). Определенным подтверждением этому является увеличение среди школьников с семейной предрасположенностью распространенности ГЭРБ (13,4%), в формировании и прогрессировании которой рассматриваются аналогичные патогенетические механизмы (среди школьников без семейного отягощения - 7,7% ( $p = 0,001$ )).

В качестве характеристик прогрессирующего течения гастрита до состояния атрофии рассматривается его активность. Это особо актуально для детского возраста. Анализ вопроса об ассоциации наследственной предрасположенности к ЯБ с активностью гастрита у обследованного контингента школьников Сибири показал отсутствие таковой (табл. 2). Так, вы-

Таблица 1

**Частота клинических синдромов у обследованных детей в зависимости от наличия семейной предрасположенности к язвенной болезни**

Синдром		Предрасположенность к ЯБ				p-уровень (значимость различий признаков)
		+ (n=479)		- (n=2864)		
		абс.	%	абс.	%	
СД		266	55,5	1123	39,2	0,001
Клинический вариант СД	Эпигастральная боль	134	28,0	525	18,3	0,001
	Постпрандиальный дистресс синдром	132	27,6	598	20,9	0,001
ГЭРБ (еженедельная изжога)		64	13,4	220	7,7	0,001

Примечание. В табл.1-4 ЯБ - язвенная болезнь, ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СД – синдром диспепсии.

Таблица 2

**Активность гастрита у обследованных детей в зависимости от наличия семейной предрасположенности к язвенной болезни**

Активность гастрита		Семейная предрасположенность к ЯБ				p-уровень
		+ (n=126)		- (n=337)		
		абс.	%	абс.	%	
Антральный отдел	1. 1-я степень	65	51,6	153	45,4	0,235
	2. 2-3-я степень	61	48,4	184	54,6	0,235
Тело	3. 1-я степень	44	72,1	186	71,0	0,859
	4. 2-3-я степень	17	27,9	76	29,0	0,859
p-уровень (значимость различий признаков)		1-2		0,017		
		3-4		0,001		

сокую (2-3 ст.) активность антрального гастрита имели 48,4% детей с семейной предрасположенностью к ЯБ и 54,6% в ее отсутствии ( $p=0,235$ ); не было и увеличения активности гастрита в теле желудка: 27,9 и 29,0% соответственно ( $p=0,859$ ).

Известно, что семейная предрасположенность к ЯБ затрагивает и различные регуляторные механизмы воспалительного процесса, в том числе и иммунный ответ. В значительной мере в этом задействованы цитокины. Изучение показателей цитокинового профиля при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к ЯБ показало определенные особенности. Так, у них отмечена экспрессия IL-4 ( $p=0,020$ )

(табл. 3). Функциональные параметры участия IL-4 в воспалительном процессе разноплановые: подавление активности макрофагов, выработка ряда цитокинов (в частности ФНО (фактор некроза опухоли), IL-6). Известно о регулирующем влиянии IL-4 на пролиферативные процессы [4]. У людей с ЯБ, так же, как и с предрасположенностью к ней, существует дисбаланс защитных и агрессивных факторов желудка (местный уровень). А увеличение циркулирующего IL-4, очевидно, следует расценивать как активацию каскада метаболических, иммунных событий в организме, направленных на обеспечение оптимизации пролиферативных процессов в СОЖ. Помимо этого у детей с семей-

ной предрасположенностью к ЯБ отмечено увеличение IFN- $\alpha$  ( $p=0,001$ ). Это цитокин, который функционально обеспечивает запуск иммунных реакций организма на повреждение [20]. IFN- $\alpha$  обладает не только противовирусным, но и иммуномодулирующим действием за счет влияния на экспрессию рецепторов главного комплекса гистосовместимости (МНС). В последние годы показано, что IFN- $\alpha$  обладает также антибактериальным эффектом, в основе которого лежит способность IFN- $\alpha$  индуцировать в пораженной клетке активность ряда ферментов, обладающих антибактериальной активностью: в частности, индоламин-2,3- и NO-синтазы [18]. У школьников с отягощенным анамнезом по ЯБ отмечена тенденция перехода на системный уровень цитокиновой регуляции.

Среди других установленных особенностей цитокиновой регуляции была еще одна - различие в экспрессии интерлейкина 1 $\beta$ , которая была выше у школьников без отягощенного семейного анамнеза к язвенной болезни ( $p=0,024$ ). Повышенные уровни IL-1 $\beta$  наблюдаются при некоторых как инфекционных заболеваниях, так и воспалительных процессах неинфекционной природы [16]. Патологический смысл этого нуждается в изучении.

Таблица 3

Показатели цитокинов в сыворотке крови у детей с гастритом при семейной предрасположенности к язвенной болезни

Цитокин	Семейная предрасположенность к ЯБ						P
	+ (n=73)			- (n=106)			
	Me	C <sub>25</sub>	C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub>	C <sub>75</sub>	
1. IL-2	0,1	0,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,108
2. IL-4	1,6	0,9	2,0	1,1	0,4	1,8	0,020
3. IL -8	16,4	0,1	73,9	13,5	0,1	82,8	0,652
4. IL -18	131,2	58,4	186,8	127,8	54,7	212,9	0,859
5. IL-1 $\beta$	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,3	0,024
6. IFN- $\alpha$	0,7	0,1	1,8	0,1	0,1	1,0	0,001
7. TNM- $\alpha$	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,203

Таблица 4

Показатели цитокинов в сыворотке крови у детей с гастритом при семейной предрасположенности к язвенной болезни и наличии *H. pylori*

<i>H. pylori</i>	Цитокин	Семейная предрасположенность к ЯБ						P
		+			-			
		Me	C <sub>25</sub>	C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub>	C <sub>75</sub>	
<i>H. pylori</i> + (нЯБ+ = 31; нЯБ- = 60)	1. IL-2	0,1	0,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,234
	2. IL-4	1,5	0,5	2,1	1,0	0,5	1,8	0,208
	3. IL-8	22,6	1,4	86,4	18,6	0,1	91,2	0,487
	4. IL-18	124,6	38,9	194,9	138,1	82,7	227,3	0,445
	5. IL-1 $\beta$	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,051
	6. IFN- $\alpha$	0,5	0,1	1,6	0,1	0,1	1,1	0,017
	7. TNM- $\alpha$	0,2	0,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,048
<i>H. pylori</i> - (нЯБ+ = 36; нЯБ- = 41)	8. IL-2	0,1	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1	0,249
	9. IL-4	1,6	1,0	2,0	1,1	0,4	1,9	0,061
	10. IL-8	8,3	0,3	74,3	7,6	0,1	84,5	0,575
	11. IL-18	117,9	86,7	173,9	117,7	24,1	155,3	0,575
	12. IL-1 $\beta$	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,133
	13. IFN- $\alpha$	0,6	0,1	1,8	0,1	0,1	1,1	0,001
	14. TNM- $\alpha$	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,337
p-уровень (значимость различий признаков)	1-8	0,976			0,929			
	2-9	0,445			0,807			
	3-10	0,369			0,641			
	4-11	0,927			0,289			
	5-12	0,108			0,240			
	6-13	0,713			0,531			
	7-14	0,125			0,215			

Оценивая полученные результаты состояния цитокинового профиля и экспрессии отдельных из них при гастрите у школьников с отягощенным семейным анамнезом по ЯБ, возникает предположение, что выявленные изменения могли быть следствием различного уровня инфицированности *H. pylori* детей с предрасположенностью к ЯБ и без таковой, которая является первопричиной воспалительного процесса. Следовательно, имеющиеся различия в экспрессии цитокинов должны отражать в большей мере характеристику воспалительного процесса в СОЖ инфекционного генеза.

При анализе уровня экспрессии цитокинов у школьников с подтвержденной инфекцией *H. pylori* были отмечены особенности при наличии семейного неблагополучия по ЯБ (табл. 4). В частности, экспрессии TNM- $\alpha$  (фактор некроза опухоли), основная роль которого – индукция воспалительного процесса. Это продукция IL-1, IL-6 и самого ФНО, стимуляция процессов адгезии и анти-телообразования, участие в перераспределении иммунокомпетентных клеток и др. [4]. Не исключено, что системный уровень экспрессии ФНО задействован в перераспределении иммунокомпетентных клеток из периферической крови в очаг воспаления. У лиц с семейной предрасположенностью к ЯБ снижен местный уровень защиты СОЖ. В условиях инвазии *H. pylori* привлекаются защитные механизмы системного уровня, в том числе посредством ФНО.

Кроме того, репликация IFN- $\alpha$ , отмеченная у школьников с наследственной предрасположенностью, наблюдалась как при наличии инфекции *H. pylori*, так и в ее отсутствии. Это подчеркивает в изменениях цитокиновой регуляции доминирующую роль генетических механизмов. Независимо от наличия инфицирования, у детей с семейной предрасположенностью к ЯБ сохранялась и репликация IL-4, но в виде тенденции, которая была более выраженной без наличия *H. pylori*.

**Заключение.** Таким образом, у школьников с семейной предрасположенностью к язвенной болезни имеются особенности клинко-молекулярных проявлений гастрита. У таких детей увеличивается системный уровень цитокиновой регуляции, функциональная направленность которого связана с активацией пластических процессов, иммунных реакций. При

*H. pylori*-ассоциированном гастрите у них увеличивается экспрессия цитокинов, связанных с индукцией системного иммунного ответа. Тогда как отсутствие показателей активности гастрита у детей с семейной предрасположенностью к язвенной болезни, возможно, обусловлено в большей степени индукцией гуморального звена иммунного ответа.

## Литература

1. Бораева Т.Т. Распространенность и факторы риска формирования воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей в Республике Северная Осетия-Алания / Т.Т. Бораева, Л.Н. Цветкова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2010. - №3. - С.140-143.
2. Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей / А.В. Воробьева // Вестн. нов. мед. технол.: электрон. издание. - 2016. - №1. - С.229-234.
3. Воробьева А.В. The peculiarities of chronic gastroduodenitis in children (literature review) / A.V. Vorobyeva // Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2016;1:229-234.
4. Лопатина В.В. Факторы риска в развитии язвенной болезни / В.В. Лопатина // Здоровье населения и среда обитания. - 2011. - Т.225, №12. - С.16-18.
5. Lopatina V.V. Risk factors in the development of ulcer disease / V.V. Lopatina // Public Health and Life Environment. - 2011. - V.225, №12. - P.16-18.
6. Макарова В.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции / В.И. Макарова, А.И. Макаров // Экологич. физиология. - 2008. - №5. - С.31-5.
7. Makarova V.I. The role of cytokines in the implementation of the inflammatory response / V.I. Makarova, A.I. Makarov // Ecological physiology. - 2008. - №5. - P.31-5.
8. Маланичева Т.Г. Распространенность заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего и дошкольного возраста / Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиатдинова, С.Н. Денисова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2012. - №1. - С.55-58.
9. Malanicheva T.G. Prevalence of upper gastrointestinal tract diseases in infants and preschool children / T.G. Malanicheva, N.V. Ziatdinova, S.N. Denisova // Experimental and clinical gastroenterology. - 2012. - №1. - P.55-58.
10. Поливанова Т.В. Взаимосвязь семейной предрасположенности к патологии желудка с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны и ГЭРБ у школьников Сибири / Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков // Якутский медицинский журнал. - 2020. - Т.70, №2. - С.88-92.
11. Polivanova T.V. Relationship of family predisposition for gastric pathology with GERD and erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in schoolchildren in Siberia / T.V. Polivanova, V.A. Vshivkov // Yakut medical journal. - 2020. - V.70, №2. - P.88-92. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.26

7. Проблемы и перспективы современной детской гастроэнтерологии / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитоновна [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - №6. - С.10-18.

Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology / A.M. Zaprudnov, K.I. Grigoriev, L.A. Kharitonova [et al.] // Pediatrics. Journal of G.N. Speransky. - 2016. - №6. - P.10-18.

8. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population / P.M. Sherman, E. Hassall, U. Fagundes-Neto [et al.] // Am J Gastroenterol. - 2009. - 104, №5. - P.1278-95. DOI: 10.1038/ajg.2009.129

9. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: A comparative study / M. Wei, Y. Wu, Y. Fan [et al.] // Journal of Cancer Research and Therapeutics. - 2013. - V.9, №2. - P.205-209. DOI:10.4103/0973-1482.113351

10. Association of TNF- $\alpha$  but not IL-1 $\beta$  levels with the presence of Helicobacter pylori infection increased the risk of peptic ulcer development / M. Tourani, M. Habibzadeh, A. Karkhah [et al.] // Cytokine. - 2018. - V.110. - P.232-236. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.003

11. Decreased circulating interleukin-33 concentration in Helicobacter pylori-infected patients with peptic ulcer: Evaluation of its association with a cytokine gene polymorphism, gender of patients and bacterial virulence factor CagA / A. Bassagh, A. Jafarzadeh, N. Kazempour [et al.] // Microb Pathog. - 2019. - V.136. - P.103708. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103708

12. Dixon M.F. Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis / M.F. Dixon, R.M. Genta, J.H. Yardley // Helicobacter. - 1997. - V.2, №1. - P.17-24.

13. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV / D.A. Drossman // Gastroenterology. - 2016. - V.150. - P.1262-1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

14. Dunlap J.J. Peptic ulcer disease / J.J. Dunlap, S. Patterson // Gastroenterology Nursing. - 2019. - V.42, №5. - P.451-454. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000478

15. Konturek P.C. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis / P.C. Konturek, S.J. Konturek, T. Brzozowski // J Physiol Pharmacol. - 2009. - V.60, №3. - P.3-21.

16. Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? / R. Bent, L. Moll, S. Grabbe [et al.] // Int J Mol Sci. - 2018. - V.19, №8. - P.2155. DOI: 10.3390/ijms19082155

17. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J. Kuipers [et al.] // Gut. - 2015. - V.64, №9. - P.1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

18. STAT3/p53 pathway activation disrupts IFN- $\beta$ -induced dormancy in tumor-repopulating cells / Y. Liu, J. Lv, J. Liu [et al.] // J Clin Invest. - 2018. - V.128, №3. - P.1057-1073. DOI: 10.1172/JCI96329

19. The biological functions of IL-17 in different clinical expressions of Helicobacter pylori-infection / N. Bagheri, F. Azadegan-Dehkordi, H. Shirzad [et al.] // Microb Pathog. - 2015. - V.81. - P.33-8. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.03.010

20. Liu X. The Role of IFN-alpha in Experimental and Clinical Uveitis / X. Liu, M. Dieckmann-Möhning, G. Wildner // Ocul Immunol Inflamm. - 2019. - V.27, №1. - P.23-33. DOI: 10.1080/09273948.2017.1298822



## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.А. Гуляева, О.Н. Иванова, О.И. Гурьева, Т.И. Харитоновна, Т.Е. Бурцева

## СЛУЧАЙ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКА 14 ЛЕТ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.34

УДК 616.24-002.511

В статье представлен клинический случай развития лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростка. Особенность случая в том, что подросток, снятый с учета по излечению локального туберкулеза, через год поступил в противотуберкулезный стационар с распространенным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к 8 противотуберкулезным препаратам, с плохой переносимостью химиотерапии. Все эти факторы привели к осложненному течению туберкулеза и явились показанием к хирургическому лечению, к верхней лобэктомии с атипичной резекцией С6 левого легкого с декортикацией. Актуально дальнейшее совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий среди пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. Педиатрам рекомендуется быть настороженными к детям, имеющим контакт с лицами с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, подростки, лекарственная устойчивость, лобэктомия, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, рентгенологическое исследование

The article presents a clinical case of drug-resistant tuberculosis in a teenager. The peculiarity of the clinical case is related to the fact that the teenager was deregistered for local tuberculosis was observed for local tuberculosis, but a year later he was admitted to the antitubercular hospital with widespread tuberculosis of extensively drug resistant mycobacterium tuberculosis (MBT) to 8 antitubercular drugs, with poor tolerance to chemotherapy. All these factors led to a complicated course of tuberculosis and were an indication for surgical treatment, for upper lobectomy with atypical C6 resection of the left lung with decortication. It is important to further improve the organization of anti-tuberculosis measures among patients with drug-resistant forms of tuberculosis. Pediatricians are advised to be alert to children who have contact with people with the drug-resistant form of tuberculosis.

**Keywords:** tuberculosis, adolescents, drug resistance, lobectomy, tuberculosis of intra-thoracic lymph nodes, X-ray examination.

**Введение.** Одной из серьезных проблем современной фтизиатрии является рост числа случаев туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивым возбудителем – *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). В 2010-2011 гг. многоцентровое исследование в 23 центрах 16 стран Европы обнаружило в 52,4% случаев первичную множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) МБТ. В начале лечения протестированные штаммы МБТ имели устойчивость к пиперазину в 59,7%, к инъекционным препаратам – в 26,6, к фторхинолонам – в 17,6, к другим ПТП – в 6,8% случаев [8]. В 2012-2014 гг. в Саудовской Аравии зарегистрирована монорезистентность МБТ к изониазиду в 1,8% случаев, к рифампицину – в 1,4, к стрептомицину – в 1,9, к этамбутолу – в 1,1 и к пиперазину – в 2,1%, первичная МЛУ МБТ выявлена в 4% слу-

чаев [7]. В 2017 г. были опубликованы данные ретроспективного исследования Пекинского Национального клинического центра за период с 2011 по 2015 г., свидетельствующие об увеличении доли ШЛУ МБТ с 6,3 до 9,1% [9].

Показатель заболеваемости туберкулезом детей в Российской Федерации в возрасте 0-14 лет составил за 2017 г. – 9,6, за 2018 – 8,3 на 100 000 детей. Всего в России в 2018г. заболели впервые 65234 ребенка, в том числе: 0-14 лет - 2153, 15-17 лет - 765. В Республике Саха (Якутия), по данным ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», доля больных с МЛУ среди впервые выявленных больных с бациллярными формами ТОД (туберкулез органов дыхания) составила в 2019г.- 28,1% (79 чел.), в 2018 – 29,8 (86), в 2017г. – 32,8% (96). Показатели по заболеваемости туберкулезом у детей в возрасте 0-14 лет в республике остаются выше, чем по Российской Федерации. В 2019 г. заболеваемость у детей РС (Я) составила 14,1, что в 2 раза превышает показатели по РФ (14,1 на 100 тыс. населения) [6].

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – основная клиническая форма первичного туберкулеза у детей, подростков и молодых лиц в возрасте 18-24 лет (до 80-90% случаев) [4,5].

Важнейшим показателем, характеризующим качество организации диа-

гностики и лечения туберкулеза, является частота первичной МЛУ у вновь выявленных больных [1]. Большинство осложнений (до 70%) наблюдается в возрасте до 3 лет и в подростковом возрасте, в связи с пубертатным периодом, на фоне гормональной перестройки организма [3]. Наличие тесного, длительного контакта в семье, с родственниками, больными лекарственно устойчивым туберкулезом, в сочетании с неблагоприятными социальными факторами приводят к развитию осложненных процессов у детей и подростков и к замедленной положительной динамике при лечении [2].

**Клинический пример.** Пациент А., 2001г.р. (14 лет), обратилась в мае 2015 г. по поводу выраженной пробы Манту с 2 ТЕ - 9 мм. Проба Манту была поставлена в школе. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у ребенка были выявлены изменения во внутригрудных лимфатических узлах.

Эпидемиологический анамнез: Семейный контакт - у мамы в 1998 г. диагностирован туберкулез легких, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза не выявлено. С 2000 г. по настоящее время мама ребенка на диспансерном учете не состоит, на рентгенограмме органов грудной клетки от мая 2017г.: метатуберкулезные изменения.

Анамнез жизни: Ребенок от 4-й беременности, протекавшей в 1-й поло-

ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна - к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, NAGulyaeva15@yandex.ru, ИВАНОВА Ольга Николаевна - д.м.н., проф. МИ СВФУ, ГУРЬЕВА Ольга Ивановна - зав. отделением ДО №2 ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», ХАРИТОНОВА Тамара Игнатьевна - врач детского противотуберкулезного диспансерного отделения ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия», БУРЦЕВА Татьяна Егоровна - д.м.н., проф. МИ СВФУ; в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП.

Таблица 1

## Данные микробиологического исследования

Материал	Дата	Методом «ЛМ» КУМ	Методом посева	ДНК -исследование	Лекарственная чувствительность
Мокрота	26.06.17	Обнаружены 3+	3+	-	Устойчивость к H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI
Мокрота	13.09.17	Ед	1+	-	-
Мокрота	10.10.17	отр	-	-	-
СРГ	08.11.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	09.11.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	10.11.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	13.12.17	Не обн	Не обн	Не выявлен	-
СРГ	18.01.18	Не обн	Не обн	Не выявлен	-

Примечание. ЛМ- люминесцентная микроскопия, СРГ - смыв с ротоглотки.

вине – с токсокозом, во 2-й – с угрозой прерывания беременности. Роды в срок, масса тела при рождении 4280 г, рост – 56 см. Вскармливание грудное до 1 года. Вакцинирована в родильном доме, поствакцинальный рубчик 5 мм.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, острые респираторно-вирусные инфекции.

Проживает в полной семье, в трехкомнатной благоустроенной квартире. Вместе с девочкой проживают двое взрослых и три ребенка.

После сбора анамнеза и анализа данных обследования девочка взята на диспансерный учет по III А группе с диагнозом: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Получила лечение в стационаре отделения детского туберкулеза №2: изониазид - 0,6 (600 мг), этамбутол – 1,2 (1200 мг), пипразинамид - 1,5 (1500 мг/кг), всего 136 доз. Снята с диспансерного учета в октябре 2016 г. с клиническим излечением.

06.03.17. появились жалобы на повышенную температуру тела до 38,6, слабость, лающий кашель, обратилась к педиатру, назначено лечение. Вновь обратилась к врачу 14.04.17 г. с жалобами на влажный кашель, насморк, слабость, снижение аппетита. Был выставлен диагноз: О. фарингит, назначено лечение. 20.04.17. снова подошла к педиатру с жалобами на боли в грудной клетке, мать девочки заметила деформацию в области грудины, обратилась к травматологу и педиатру. Педиатром назначено исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (КУМ).

20.06.17. проведено исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (КУМ). Поступила на лечение 22.06.17 в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» с диагнозом: Инfiltrативный туберкулез легких в фазе распада. Микобактерии туберку-

леза МБТ (+). Определена лекарственная устойчивость МБТ от 26.06.17г.: к изониазиду, рифампицину, рифабутину, стрептомицину, этамбутолу, этионамиду, амикацину, офлаксацину (H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI) (табл. 1). Абацилирование было достигнуто через 4 мес. противотуберкулезного лечения.

По данным рентгенограммы от 28.06.17.: Деформация грудины в месте перехода в рукоятку, без признаков деструкции. Инfiltrативный туберкулез верхней доли и сегмента S 6 левого легкого в фазе распада и обсеменения (рис. 1).

Проводилось лечение с 30.06.17. по 03.08.17. по IV режиму химиотерапии – пипразинамид (Z) (1500 мг), амикацин (Am) (750 мг), левофлоксацин (Lfl) (450 мг), протионамид (Pto) (500 мг), цикloserин (Cs) (500 мг), ПАСК (Pas) (9,0 г), всего 35 доз.

Состояние ухудшилось 02.08.17. Появились жалобы на боли в боку, повышение температуры тела до 38,0-38,5°C. На повторной обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 02.08.17.: верхняя доля левого легкого, спавшаяся за счет наличия воздуха в плевральной полости до 1,5 см. Верхняя доля и S6 левого легкого неоднородно затемнена с наличием множественных разнокалиберных полостных теней. Правое легкое прозрачное. Правый корень структурный, с наличием кальцинатов. Данная картина соответствовала картине частичного пневмоторакса слева.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 05.09.17. (рис. 2): верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме, неоднородно затемнена, с множественными плотными тенями, в динамике отмечается частичное улучшение в виде патологических изменений. Апикально сохраняется небольшое количество воздуха

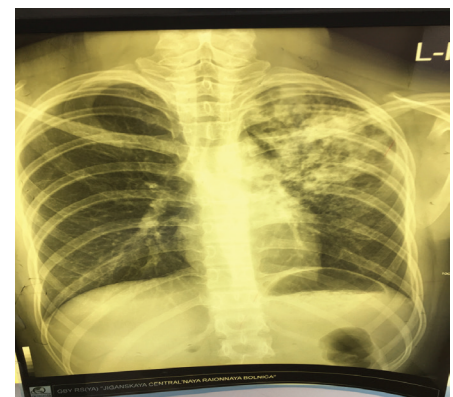


Рис. 1. Больная А. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 28.06.17.

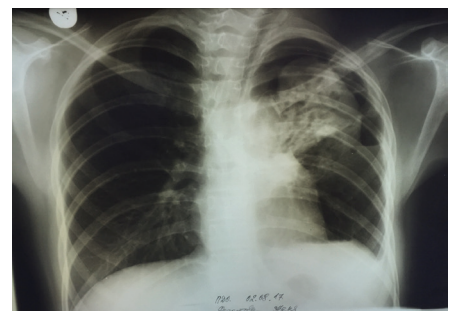


Рис. 2. Больная А. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 05.09.17.

в плевральной полости. В S6 левого легкого сохраняется полость распада диаметром 1,5-2,0 см с перифокальной инfiltrацией вокруг. Нижняя доля правого легкого компенсаторно эмфизематозно подвдута. Заключение: Казеозная пневмония верхней доли и S6 левого легкого. Частичный пневмоторакс верхней доли левого легкого.

Как показано в табл. 2, по результатам пробы МАНТУ, наблюдается нарастание размеров папулы на 5 мм.

По результатам пробы с АТФ (Диаскинтест), у пациентки выявлено уве-

Таблица 2

Динамика пробы МАНТУ пациентки А., 2013-2016гг.

Год	Результат
2013	Отр.
2014	10 мм
2015	9 мм
2016	14 мм

личение размеров папулы с 17 мм 21.03.17 г. (гиперергическая проба) до 30 мм с некрозом (гиперергическая проба) 20.06.17г., что является признаком высокой сенсibilизации организма.

По динамике общего анализа крови наблюдаются значительные изменения в картине крови от 23.06.17 г.: гипохромная анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, выраженная лимфопения, моноцитоз. В анализе от 08.02.19 г. гипохромная анемия и ускоренное СОЭ до 26 мм/ч (табл. 3).

Результаты биохимического анализа крови (табл. 4) показывают рост АЛТ с 17,5 ед 23.06.17 г. до 142,5 - 18.02.19 г., что говорит о гепатотоксической реакции на противотуберкулезные препараты

По результатам клинико-лабораторного и рентгенологического обследования 05.09.17г. проведен консилиум и поставлен клинический диагноз: Казеозная пневмония верхней доли и S6 левого легкого. Микобактерии туберкулеза (+). Лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, рифобутину, стрептомицину, этамбутолу, этионамиду, амикацину, офлаксоцину (H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI). Интоксикационный синдром. Нормохромная анемия 1 ст.

Проведена коррекция лечения. Состояние стабилизировалось. 22.09.17 г. медицинские документы были направлены на заочную консультацию в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза для определения дальнейшей тактики лечения. Рекомендована госпитализация в подростковое отделение. Анализ мокроты на микобактерии туберкулеза отрицателен от 09.10.17.

В подростковом отделении Центрального НИИ туберкулеза, учитывая клинико-лабораторные и рентгенологические данные обследования, было принято решение о проведении хирургического лечения.

Лечение до операции: индивидуальный режим химиотерапии с учетом ШЛУ МБТ (H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI) и переносимости препаратов. В связи с повышением трансаминаз в биохимическом анализе крови от 09.11.17г. была назначена гепатопротекторная терапия в течение 1,5 мес. (фосфоглив, 5% глюкоза). С 05.12.17 г. до 11.12.17г. (8 доз): циклосерин 0,5 (500 мг); капреомицин 0,8 (800 мг) (лимфотропно); пирозинамид 1,5 (1500 мг); ПАСК -9,0 г; зеникс 0,6. С 22.12.17. до 04.07.18 (195 доз): циклосерин 0,5 (500 мг); пирозинамид 1,5 (1500 мг); ПАСК 9,0; бедаквилин (по схеме - 400 мг один раз в день ежедневно в течение 2 нед., затем 200 мг 3 раза в нед. в течение 22 нед. ). Всего до операции получена 201 доза. Переносимость препаратов неудовлетворительная (гепатотоксическая реакция на зеникс; аллергическая реакция на капреомицин - эозинофилия в гемограмме 18%).

05.07.18. проведена операция - верхняя лобэктомия с атипичной резек-

цией S6 левого легкого с декортикацией. Компьютерная томография легких от 06.07.18.: Картина множественных туберкулем в фазе прогрессирования с умеренными признаками активности туберкулезного воспаления. Бронхоэктазы. Явления экзогенного альвеолита. Туберкулезный лимфаденит.

Лечение после операции по индивидуальному режиму химиотерапии: с 05.07.18. по 23.10.18. (111 доз) циклосерин 0,5 (500 мг); пирозинамид 1,5(1500 мг); ПАСК 9,0; бедаквилин (по схеме). Общее количество доз, полученных в подростковом отделении -314. Патогенетическая терапия: преднизолон (7,5 мг в сут.); эссенциале, метионин, глицин, глютаминовая кислота; до 30.07.18г.- ингаляции с амбробене 2 р/сут; феррум лек. С 06.07.18. по 06.08.18. проводилась инсуффляция воздуха в брюшную полость (800 мл) - 4 процедуры.

**Клинический диагноз:** Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопальмональной группы справа в фазе кальцинации, МБТ (-), ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость) МБТ (H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI). Состояние после верхней лобэктомии с атипичной резекцией S6 левого легкого с декортикацией от 05.07.18 по поводу казеозной пневмонии верхней доли и С 6 левого легкого.

КТ органов грудной клетки от 27.06.2019: Состояние ВАТС резекции верхней доли левого легкого, в прикорневом отделе определяется цепочка танталового шва. Легкое уменьшено в объеме, нижняя доля компенсаторно подтянута вверх, с наличием фиброзных тяжей. В верхнем отделе смещенной вверх нижней доли пневмоскле-

Таблица 3

Динамика общего анализа крови

Дата	Гемоглобин	Эритроциты	СОЭ	Лейкоциты	п/я	с/я	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Тромбоциты
23.06.17.	87	4,13	9	12,73	10	68	9	12	-	664
13.11.17.	120	4,56	37	8,7	8	55	22	8	7	536
08.02.19.	83	4,5	26	6,2	1	51	35	9	4	551

Таблица 4

Динамика биохимического анализа крови

Дата	Билирубин общий	Билирубин прямой	АЛТ	АСТ	Креатинин	Мочевина	Глюкоза	Кальций	Хлориды	Калий
23.06.17.	7,1	3,72	17,5	2,16	-	-	-	-	-	-
09.01.17.	8,0	-	94,3	164,1	-	-	4,8	-	-	-
17.01.18.	7,0	-	125,6	176,1	51	2,3	-	2,73	108	4,4
18.02.19.	8,1	-	142,5	115,8	55	3,5	-	2,43	97	-





Рис. 3. Больная А. КТ органов грудной клетки от 27.06.2019.

роз, мелкие очаги. Левый корень деформирован. Средостение смещено влево.

Правое легкое в полном объеме, без очаговых и инфильтративных изменений. Бронхосудистый рисунок в правом легком не изменен. Бронхи прослеживаются до субсегментарного уровня, просветы их не изменены. Правый корень с кальцинатом в верхней группе бронхопюльмональных узлов.

В верхнем средостении увеличенных лимфоузлов не определяется. В плевральной полости свободной жидкости нет.

**Заключение:** Состояние после VATS резекции верхней доли левого легкого по поводу казеозной пневмонии. Свежих туберкулезных изменений не выявлено.

В данное время пациентка наблюдается по месту жительства. С 2018г. рецидивов заболевания не отмечалось. Находится под наблюдением у фтизиатра по месту жительства по III группе диспансерного учета.

**Заключение.** Нами представлен клинический пример развития у подростка туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ к 8 про-

тивотуберкулезным препаратам (H, R, Rb, S, E, Et, Am, OfI), с неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов в виде повышения трансаминаз в биохимическом анализе крови. Все эти факторы привели к осложненному течению туберкулезного процесса и затем к хирургическому методу лечения - верхней лобэктомии с атипичной резекцией S6 левого легкого с декортикацией. В связи с этим актуально дальнейшее совершенствование работы общей врачебной сети среди пациентов, перенесших туберкулез, а также настороженность врачей-педиатров по данной проблеме.

### Литература

1. Винокурова М.К. Тенденции развития множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких в РС(Я) / Винокурова М.К. //Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ: мат-лы 1-го конгресса Национальной ассоциации фтизиатров.- СПб., 2012.-С. 97-98.
2. Vinokurova M. K. Trends in the development of multiple drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Republik Sakha (Yakutia) // Actual problems and prospects for the development of anti-tuberculosis services in the Russian

Federation: Mater. 1st Congr. Assoc. 'National Association of Phthisiologists'.-St. Petersburg, 2012.- P. 97-98.

2. Гуляева Н.А. Особенности течения первичного туберкулеза у детей в зависимости от эпидемиологической ситуации в регионе / Гуляева Н.А., Винокурова М.К.// Предупреждение распространения туберкулезной инфекции в циркулярных регионах России. Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты): мат-лы межрегион. науч.-практич. конф. - 2018:.-С. 36-37.

Gulyaeva N. A., Vinokurova M. K. Features of the course of primary tuberculosis in children depending on the epidemiological situation in the region // Materials of the Interregional scientific and practical conference "Prevention of the spread of tuberculosis infection in the circumpolar regions of Russia. Current problems of combined infections (HIV/TB/hepatitis)".-2018.-P. 36-37.

3. Кошечкин В. А. Туберкулез: учебное пособие / Кошечкин В. А., Иванова З.А. - 2017.

Koshechkin V. A., Ivanova Z. A. Tuberculosis, textbook: 2017.

4. Лугинова Е.Ф. Эффективность применения стандартных режимов химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / Лугинова Е.Ф., Гурьева О.И., Николаева Д.А. //Туберкулез и болезни легких. 2020;98(11):45-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-45-50>

Luginova E.F., Gurieva O.I., Nikolaeva D.A. Efficiency of using standard chemotherapy regimens in children and adolescents, with respiratory tuberculosis // Tuberculosis and lung disease. 2020; 98 (11): 45-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-45-50>

5. Фтизиатрия / В. Ю. Мишин, С. П. Завражнов, А. В. Митронин [и др. ].-2015.

Phthisiology. Mishin V. Yu., Zavrzhnov S. P., Mitronin A.V., Grigoriev Y. G., textbook; 2015.

6. Яковлева Л.П. Основные тенденции в динамике заболеваемости туберкулезом в Республике Саха (Якутия) в 2013-2018 гг. / Яковлева Л.П., Кондратьева О.Д., Кондратьева М.Н. //Якутский медицинский журнал. - 2020. -№ 2 (70). -С. 59-62.

Yakovleva L.P., Kondratieva O.D., Kondratieva M.N. Main trends in the dynamics of tuberculosis incidence in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2013-2018 // Yakut Medical Journal. -2020.-№ 2 (70).-P.59-62.

7. Burden of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis among new cases in Al-Madinah Saudi Arabia/ M.M.Elhassan, H.A.Hemeg, M.A. Elmekki [et all.] //Infect. Disord. Drug Targets.- 2017.-Vol. 17, no. 1.-P. 14-23. doi: 10.2174/1871526517666161116104242.

8. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011// G.Günther, F.van Leth, S.Alexandru [et all.]//Emerg. Infect. Dis.-2015.-Vol. 21, no. 3.-P. 409-416. doi: 10.3201/eid2103.141343.

9. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review/ Y.Pang, J.Lu, F.Huo [et all.]//J. Infect.-2017.-Vol. 75, no. 5.-P. 433-440. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.005.

Д.Н. Костромицкий, А.Ю. Добродеев, С.Г. Афанасьев,  
Е.А. Фесик, К.Ю. Меньшиков, А.С. Тарасова,  
А.В. Августинович, У.Б. Урмонов

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИКСОМЫ ЖЕЛУДКА

DOI 10.25789/УМЖ.2021.74.35

УДК 616.33-006-089

В статье представлено клиническое наблюдение больного миксомой антрального отдела желудка с выраженной сопутствующей патологией, в связи с чем было выполнено хирургическое эндоскопическое лечение. Положительные результаты проведенного лечения свидетельствуют о высокой эффективности эндоскопической подслизистой резекции миксомы желудка.

**Ключевые слова:** миксома желудка, эндоскопическая подслизистая резекция опухоли.

The article presents a clinical observation of a patient with myxoma of the antrum of the stomach with severe concomitant pathology, for which surgical endoscopic treatment was performed. The positive results of the performed treatment indicate the high efficiency of endoscopic submucosal resection of the gastric myxoma.

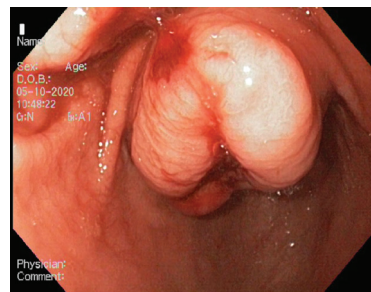
**Keywords:** gastric myxoma, endoscopic submucosal tumor resection.

**Введение.** Плексиформная ангиомиксоидная миофибробластическая опухоль (ПАМО) также известная как плексиформная фибромиксома представляет собой редкое мезенхимальное опухолевое заболевание, впервые описанное в начале XXI века Y. Takahashi [9] и признанное отдельным новообразованием среди доброкачественных опухолей желудка по классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ. Характерной чертой ПАМО является плексиформный паттерн роста с большим содержанием миофибробластических клеток, встроенных в миксоидный матрикс, богатый сосудами капиллярного типа [10, 11]. Размер ПАМО желудка варьирует от 19 до 150 мм и в среднем составляет 63 мм [3]. Основными клиническими

проявлениями данного заболевания являются тошнота, рвота, стеноз привратника, потеря веса [4]. По данным эндоскопического исследования, опухоль определяется как приподнятое образование с подслизистым характером роста и частыми изъязвлениями на вершине. На 2016 г. в литературе была представлена информация о 59 морфологически верифицированных случаях ПАМО [6], к 2019 г. общее количество больных с этой патологией достигло 113 [8] и в 2020 г. дополнительно были описаны единичные случаи заболевания [5]. Наиболее частой проблемой в клинической практике является дифференциальная диагностика между ПАМО и гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО), так как, несмотря на схожие клинические проявления, указанные новообразования имеют различия в прогнозе [1]. В данной ситуации при неясной гистологической картине окончательный диагноз устанавливается на основании иммуногистохимического анализа мутации генов *KIT* и *PDGFRA* [2], что позволяет подтвердить плексиформную фибромиксому [7].

В статье представлено редкое клиническое наблюдение миксомы желудка, которая сначала была расценена как ГИСО. Больной В., 61 год, с июня 2020 г. находился под наблюдением кардиолога с диагнозом: Острый инфаркт миокарда с поражением передней-боковой стенки левого желудочка, сердечная недостаточность IIA по NYHA. В сентябре 2020 г. больной отметил появление дискомфорта в эпигастрии, тошноту, периодическую рвоту съеденной пищей с примесью крови, что послужило причиной обращения в клинику-диагностическое отделение НИИ онкологии Томского НИМЦ. При

выполнении видеоэзофагогастродуоденоскопии (29.09.2020 г.) была выявлена опухоль в области угла желудка по малой кривизне, расположенная в подслизистом слое размером до 25 мм в диаметре, с эластичной структурой, грубым рубцом на вершине и свежими активно кровоточащими грануляциями (рис. 1). Биопсия опухоли не проводилась из-за риска кровотечения.

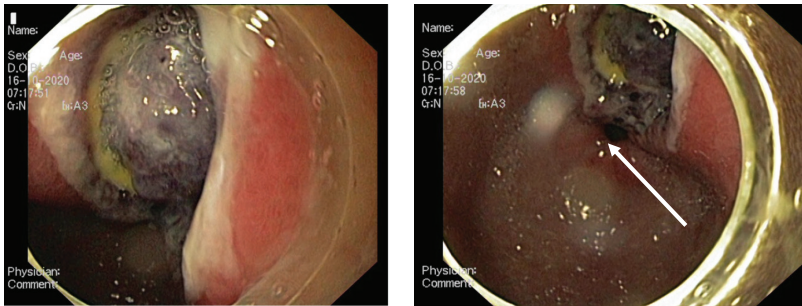


**Рис. 1.** Видеоэзофагогастродуоденоскопия: эндоскопическое изображение миксомы желудка

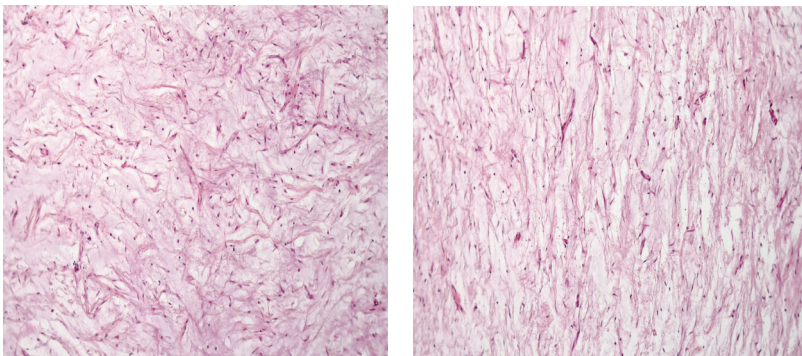
В плане дообследования больному были выполнены эндосонография новообразования, рентгенография органов грудной клетки, СКТ органов брюшной полости и УЗИ полости малого таза – признаков синхронной опухолевой патологии и метастатического поражения органов-мишеней выявлено не было. На основании проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз: Подозрение на ГИСО угла желудка, Ст. I, T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Из-за выраженной сердечно-сосудистой патологии хирургическое лечение в объеме резекции желудка больному было не показано, в связи с чем предложено эндоскопическое вмешательство. После стандартной плановой предоперационной подготовки 05.10.2020 г. больному была выполнена эндоско-

Науч.-иссл. институт онкологии Томского нац. иссл. медицинского центра Российской академии наук: **КОСТРОМИЦКИЙ Дмитрий Николаевич** – к.м.н., н.с., d.n.kostromitsky@tomonco.ru, ORCID: 0000-0001-5691-2349, **ДОБРОДЕЕВ Алексей Юрьевич** – в.н.с., dobrodeev@oncology.tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-2748-0644, **АФАНАСЬЕВ Сергей Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. отделением, Afanasievsg@oncology.tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-4701-0375, **ФЕСИК Евгения Анатольевна** – к.м.н., врач патологоанатом, fesik-evgenija@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-5327-6834, **МЕНЬШИКОВ Кирилл Юрьевич** – к.м.н., эндоскопический хирург, kiri-78@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4244-6364, **ТАРАСОВА Анна Сергеевна** – к.м.н., н.с., anna.tarasova@sibmail.com, ORCID: 0000-0001-7006-602X, **АВГУСТИНОВИЧ Александра Владимировна** – к.м.н., с.н.с., aov862@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7301-7581, **УРМОНОВ Умиджон Бутабекович** – врач-онколог, UrmonovUB@oncology.tomsk.ru, ORCID: 0000-0003-2804-4227.





**Рис. 2.** Эндоскопическая электродиссекция подслизистого образования стенки желудка в модификации PEMR ESD. Интраоперационные эндоскопические фото после иссечения опухоли: а - дефект слизистой оболочки 30 мм в диаметре, дно язвы представлено мышечным слоем стенки желудка; б - стрелкой указан пилорический канал



**Рис. 3.** Микрофото миксомы желудка. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×200

пическая электродиссекция подслизистого образования стенки желудка в модификации PEMR ESD (рис. 2).

Послеоперационный период у больного протекал без осложнений. Пероральное кормление начато со 2-х сут, полное восстановление функции желудочно-кишечного тракта произошло на 3-и сутки, и на 4-е сутки после операции больной был выписан из отделения. По данным послеоперационного морфологического исследования № 24731-32/20 (29.10.2020 г.), опухоль представлена веретенообразными клетками, с овальным ядром, эозинофильной цитоплазмой. Опухолевые клетки расположены в обильной миксоидной строме с многочисленными мелкими сосудами. Заключение: миксома желудка, без прорастания слизистой желудка. По границам резекции опухолевой ткани нет (рис. 3).

Таким образом, был сформулирован окончательный клинический диагноз: Миксома желудка, осложненная изъязвлением и кровотечением. Эн-

доскопическая электродиссекция подслизистого образования антрального отдела желудка в модификации PEMR ESD (23.10.2020 г.).

При контрольном обследовании через 2 месяца после хирургического лечения, по данным видеоэзофагогастроскопии (15.12.2020 г.), в проекции угла желудка визуализируется рубец до 13 мм по длиннику, без признаков воспаления и рецидива.

**Заключение.** Данное клиническое наблюдение свидетельствует о сложности дифференциальной диагностики мезенхимальных опухолей желудка. В связи с тем, что миксома желудка является редкой патологией, ведущая роль в постановке окончательного диагноза отводится морфологическому исследованию. В случае невозможности проведения радикальных резекций из-за выраженных сопутствующих заболеваний показано выполнение эндоскопических электрорезекций, которые обеспечивают удовлетворительные онкологические результаты.

## Литература

1. Buleje J., Acosta Ó., Guevara-Fujita M., Enriquez Y., Taxa L., Machicado E., Lizaraso-Caparó F., Fujita R. Mutational profile of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors in Peruvian samples. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Feb;107(2):72-78. PMID: 25659388.
2. Comandone A., Boglione A. Importanza delle mutazioni nella prognosi e terapia medica dei GIST [The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST]. *Recenti Prog Med.* 2015 Jan;106(1):17-22. Italian. doi: 10.1701/1740.18950. PMID: 25621775.
3. Diaconescu M.R., Diaconescu S. Mesenchymal (non-epithelial) "non-GIST" tumors of the digestive tract. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Nov-Dec;107(6):742-50. PMID: 23294952.
4. Ha C., Regan J., Cetindag I.B., Ali A., Mellinger J.D. Benign esophageal tumors. *Surg Clin North Am.* 2015 Jun;95(3):491-514. doi: 10.1016/j.suc.2015.02.005. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25965126.
5. Nasralla A., Alwabari M., Alsaif O., Amr S. Gastric Plexiform Fibromyxoma Arising in the Cardia in an Adolescent Male: A Rare Tumor with an Unusual Location. *Case Reports in Surgery*, vol. 2020, Article ID 9037960, 7 pages, 2020. doi.org/10.1155/2020/9037960
6. Quero G., Musarra T., Carrato A., Fici M., Martini M., Dei Tos A.P., Alfieri S., Ricci R. Unusual focal keratin expression in plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(28):e4207. doi: 10.1097/MD.0000000000004207. PMID: 27428222; PMCID: PMC4956816.
7. Ricci R., Dei Tos A.P., Rindi G. GISTogram: a graphic presentation of the growing GIST complexity. *Virchows Arch.* 2013 Oct;463(4):481-7. doi: 10.1007/s00428-013-1467-4. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23975171.
8. Su H.-A., Yen H.-H., Chen C.-J. An Update on Clinicopathological and Molecular Features of Plexiform Fibromyxoma. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2019, Article ID 3960920, 26 pages, 2019. doi.org/10.1155/2019/3960920
9. Takahashi Y., Suzuki M., Fukusato T. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 21;16(23):2835-40. doi: 10.3748/wjg.v16.i23.2835. PMID: 20556828; PMCID: PMC2887578.
10. Uçar A.D., Oymaci E., Carti E.B., Yakan S., Vardar E., Erkan N., Mehmet Y. Characteristics of Emergency Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Hepatogastroenterology.* 2015 May;62(139):635-40. PMID: 26897944.
11. Zhou J., Xu J., Jiang G., Ma Y., Qi J., Li W., Zhang D. Gastrointestinal stromal tumor with a PDGFRA mutation masquerading as gastric plexiform fibromyxoma: A comparative clinicopathological study of two cases. *Oncol Lett.* 2017 Feb;13(2):887-892. doi: 10.3892/ol.2016.5486. Epub 2016 Dec 12. PMID: 28356974; PMCID: PMC5351284.





