

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

1(77) `2022

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

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

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

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

Компьютерная верстка
Санниковой М.И

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

*Подписной индекс: 78781
Цена свободная*

Журнал включен:

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

в Российский индекс научного цитирования

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

в международную базу цитирования «Web of Science»

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Оригинальные исследования

- Константинова Л.И., Тамбовцева Р.В.
Обеспеченность организма борцов вольного стиля
Якутии тиамином
- Бебякова Н.А., Куба А.А., Фадеева Н.А., Хромова А.В.
Взаимосвязь эстрадиола и вазоактивных факторов у женщин
с вариантом rs 2070744 в гене эндотелиальной NO-синтазы
- Гасанова Б.М., Омаров Н.С.-М., Полина М. Л., Дуглас Н.И.,
Бурцева Т.Е., Слепцова С.С., Захарова П.Н.
Особенности анемии беременных различного генеза
в этнических выборках
- Долгих О.В., Мазунина А.А., Никоношина Н.А.
Полиморфизм гена белка-переносчика органических анионов
1B1 OATP1B1 rs2306283 у детей с заболеваниями щитовид-
ной железы, проживающих в условиях Крайнего Севера
- Добродеева Л.К., Балашова С.Н.
Особенности течения инфекционных заболеваний вирусной
этиологии на фоне нейтропении
- Кит О.И., Комарова Е.Ф., Вереникина Е.В., Максимов А.Ю.,
Морковник А.С., Жуковская О.Н., Гончарова А.С.,
Шевченко Н.А., Власов С.Н., Заикина Е.В., Курбанова Л.З.,
Ходакова Д.В., Пандова О.В.
Оценка противоопухолевой активности производного
бензимидазола на моделях экспериментальных опухолей
- Охлопкова Е.Д., Ефремова С.Д., Румянцев Е.К.,
Григорьева А.А., Олесова Л.Д., Миронова Г.Е.
Уровень стероидных гормонов в организме борцов
в разные периоды тренировочного цикла в условиях Севера
- Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Аликина В.А.,
Елфимова А.Э.
Гендерные отличия содержания тиреоидных гормонов
у разных групп населения Арктики

Методы диагностики и лечения

- Винокуров М.М., Петров А.П., Савельев В.В.,
Кривошапкин В.Г., Игнатьев В.Г., Тобохов А.В.,
Тяптиргянова Т.М., Винокуров М.А., Слободчикова М.П.
Современное хирургическое лечение пожилых пациентов
с холедохолитиазом и механической желтухой
- Кононов А.М., Сидорова О.Г., Кононова С.К., Давыдова Т.К.
Подходы к физической реабилитации больных со спиноцере-
беллярной атаксией 1-го типа в клинике ЯНЦ КМП
- Ни А., Сергеева Е.В., Шуматова Т.А.
Диагностика и динамическое наблюдение врожденных
пороков развития органов мочевой системы
у детей первого года жизни
- Минин А.В., Пальчик А.Б., Пшеничная К.И.
Шкала оценки неврологического дефицита при ишемических
инсультах у детей раннего возраста
- Рыков М.Ю., Вакарчук И.В.
Алгоритм диагностики внеорганных кист
забрюшинного пространства
- Савельев В.В., Винокуров М.М., Попов В.В., Бадагуева В.В.
Выбор хирургической лечебной тактики и результаты лечения
при распространенном гнойном перитоните
в многопрофильном хирургическом стационаре
- Чахов А.А., Ушницкий И.Д.
Персонализированный подход в определении глубины
погружения иглы при мандибулярной анестезии

Original research

- 5 Konstantinova L.I., Tambovtseva R.V.
Thiamine supply to the freestyle wrestlers
of Yakutia
- 8 Bebyakova N.A., Kuba A.A., Fadeeva N.A., Khromova A.V.
Interaction of oestradiol and vasoactive factors in women
with rs 2070744 polymorphism of endothelial NO-synthase gene
- 11 Gasanova B.M., Omarov N.S.-M., Polina M.L., Douglas N.I.,
Burtseva T.E., Sleptsova S.S., Zakharova P.N.
Features of anemia in pregnant women of various genesis
in ethnic samples
- 16 Dolgikh O.V., Mazunina A.A., Nikonoshina N.A.
Polymorphism of the organic anion transporter protein
1B1 OATP1B1 rs2306283 gene
in children with thyroid diseases living in the Far North
- 19 Dobrodeeva L.K., Balashova S.N.
Features of the course of infectious diseases
of viral etiology with neutropenia
- 23 Kit O.I., Komarova E.F., Verenikina E.V., Maksimov A.Yu.,
Morkovnik A.S., Zhukovskaya O.N., Goncharova A.S.,
Shevchenko N.A., Vlasov S.N., Zaikina E.V., Kurbanova L.Z.,
Khodakova D.V., Pandova O.V.
Evaluation of antitumor activity of benzimidazole
derivative on models of experimental tumors
- 27 Okhlopova E.D., Efremova S.D., Rumyantsev E.K.,
Grigorieva A.A., Olesova L.D., Mironova G.E.
The level of steroid hormones in the body of wrestlers
at different periods of the training cycle in the conditions of the North
- 31 Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Alikina V.A.,
Elfimova A.E.
Gender differences in thyroid hormone content in different groups
of the Arctic population

Diagnostic and Treatment Methods

- 35 Vinokurov M.M., Petrov A.P., Saveliev V.V.,
Krivoschapkin V.G., Ignatiev V.G., Tobokhov A.V.,
Tyaptirgyanova T.M., Vinokurov M.A., Slobodchikova M.P.
Modern surgical treatment of elderly patients
with choledocholithiasis and mechanical jaundice
- 38 Kononov A.M., Sidorova O.G., Kononova S.K., Davydova T.K.
Approaches to physical rehabilitation of patients
with type 1 spinocerebellar ataxia in the clinic YSC CMP
- 41 Nee A., Sergeeva E.V., Shumatova T.A.
Diagnostics and dynamic observation of congenital malformations
of the urinary system organs
in first-year children
- 44 Minin A.V., Palchik A.B., Pshenichnaya K.I.
Assessment of neurological deficit scale for ischemic stroke
in early childhood
- 50 Rykov M.Yu., Vakarchuk I.V.
Algorithm for diagnosis of extraorgan
retroperitoneal cysts
- 53 Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Popov V.V., Badaguyeva V.V.
Analysis of surgical treatment tactics and treatment results
for common purulent peritonitis
in a multidisciplinary surgical hospital
- 58 Chakhov A.A., Ushnitsky I.D.
Personalized approach in determining the depth of needle immersion
during mandibular anesthesia

Здоровый образ жизни. Профилактика

Зайцева Н.В., Алексеев В.Б., Лир Д.Н.,
Лужецкий К.П., Хрущева Е.В.

Научно обоснованная обучающая программа по вопросам
здорового питания: особенности питания для минимизации
вреда здоровью, наносимого неблагоприятными
(экстремальными) природно-климатическими условиями

Healthy Lifestyle. Prevention

61 Zaitseva N.V., Alekseev V.B., Lir D.N.,
Luzhetsky K.P., Khrushchyova E.V.

Scientifically based educational program on healthy diet:
features of nutrition to minimize harm
to health caused by adverse
(extreme) natural and climatic conditions

**Гигиена, санитария, эпидемиология
и медицинская экология**

Тимонин А.В., Широкошуп С.В., Лукьяненко Н.В.

Оптимизация системы планирования мер эпидемиологиче-
ского контроля заболеваемости клещевым энцефалитом
и сибирским клещевым тифом в регионах
с сочетанными очагами данных инфекций

Слепцов С.С., Слепцова С.С., Бурцева Т.Е.

Анализ смертности трудоспособного населения Якутии

**Hygiene, Sanitation, Epidemiology
and Medical Ecology**

68 Timonin A.V., Shirokostup S.V., Lukyanenko N.V.

Optimization of the system of planning measures
for epidemiological control of the incidence
of tick-borne encephalitis and Siberian tick typhus in regions
with combined foci of these infections

72 Sleptsov S.S., Sleptsova S.S., Burtseva T.E.

Mortality analysis of the working-age population of Yakutia

Актуальная тема

Гасанова Б.М., Полина М. Л., Дуглас Н.И.

Улучшение резервов перинатальных исходов у женщин
с экстрагенитальными заболеваниями

Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Немченко У.М.

Характеристика основных звеньев иммунитета и цитокинов
эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями

Григорьева А.А., Румянцев Е.К., Николаев В.М.,

Олесева Л.Д., Романова А.Н.

Перекисное окисление липидов в развитии некоторых
симптомов постковидного синдрома

Евсеева С.А., Богдашин В.В., Бурцева Т.Е., Климова Т.М.,

Макарова А.М., Егорова В.Б., Шадрин В.П., Кречко Г.А.

Особенности клинического течения коронавирусной
инфекции COVID-19 у детей Республики Саха (Якутия)

Софронова С.И., Николаев В.М., Кононова И.В.,

Романова А.Н., Олесева Л.Д.

Кардиоваскулярная патология и COVID-19
у жителей г. Якутска

Topical Issue

75 Gasanova B.M., Polina M.L., Douglas N.I.

Improvement of perinatal reserves in women
with extragenital diseases

79 Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nemchenko U.M.

Characteristics of the main links of immunity and endometrial cytokines
in women with reproductive disorders

83 Grigorieva A.A., Rumyantsev E.K., Nikolaev V.M.,

Olesova L.D., Romanova A.N.

Lipid peroxidation in the development of some symptoms
of post-COVID syndrome

87 Evseeva S.A., Bogdashin V.V., Burtseva T.E., Klimova T.M.,

Makarova A.M., Egorova V.B., Shadrin V.P., Krichko G.A.

Features of the clinical course of COVID-19 coronavirus infection
in children of the Republic of Sakha (Yakutia)

90 Sofronova S.I., Nikolaev V.M., Kononova I.V.,

Romanova A.N., Olesova L.D.

Cardiovascular pathology and COVID-19
in residents of Yakutsk

Арктическая медицина

Аверьянова И. В., Луговая Е.А.

Определение концентрации 25(ОН) витамина D
у лиц трудоспособного населения Северного региона

Arctic Medicine

93 Averyanova I. V., Lugovaya E.A.

Determination of vitamin D concentration of 25(OH)
in the working-age population of the Northern Region

Научные обзоры и лекции

Альтшулер Н.Э., Алещенко Е.И., Куцый М.Б., Кругляков Н.М.
Влияние физических стрессоров на нейроэндокринный ответ
у пациентов в критическом состоянии

Молодовская И.Н.

Функция щитовидной железы и репродуктивное
здоровье мужчин

Сагадатова Ю.Р., Хасанов А.Г., Гилязова И.Р.,

Бадретдинов А.Ф., Фаязов Р.Р., Суфияров И.Ф.

Гены-маркеры язвенной болезни

Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Мунхалов А.А.

Коронавирусная инфекция у детей

Scientific Reviews and Lectures

99 Altshuller N.E., Aleschenko E.I., Kutcyi M.B., Kruglyakov N.M.

Effect of physical stressors on neuroendocrine response
in critically ill patients

104 Molodovskaya I.N.

Thyroid gland function and male
reproductive health

108 Sagadatova Y.R., Khasanov A.G., Gilyazova I.R.,

Badretdinov A.F., Fayazov R.R., Sufiyarov I.F.

Genes-markers of peptic ulcer disease

112 Savvina M.S., Burtseva T.E., Munkhalov A.A.

Coronavirus infection in children

- Синякин И.А., Баталова Т.А. 114 Sinyakin I.A., Batalova T.A.
Нарушение транспортной регуляции ионов и жидкости
в легких при COVID-19 Disruption of transport regulation of ions and fluid
in the lungs with COVID-19

Точка зрения**Point of View**

- Барило А.А., Смирнова С.В. 118 Barilo A.A., Smirnova S.V.
Аллергические механизмы как новые триггеры
развития псориаза Allergic mechanisms as new triggers
of psoriasis development
- Гребенюк О.В., Казенных Т.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., 121 Grebenyuk O.V., Kazennykh T.V., Svetlik M.V., Alifirova V.M.,
Рахмазова Л.Д., Бохан Н.А. Rakhmazova L.D., Bokhan N.A.
Частота интериктальных эпилептиформных разрядов
в медленном сне при рецидиве тонико-конических приступов
у взрослых с генерализованной эпилепсией, прекративших
прием противосудорожных препаратов Frequency of interictal epileptiform discharges in slow sleep
with relapse of tonic-clonic seizures
in adults with generalized epilepsy after withdrawal
of antiepileptic drugs

Случай из практики**Clinical Case**

- Никишина В.Б., Петраш Е.А., Шутеева Е.Ю., 125 Nikishina V.B., Petrash E.A., Shuteeva E.Yu.,
Шарашкина Н.В., Захарова И.А. Sharashkina N.V., Zakharova I.A.
Зрительно-образная и семантическая память при болезни
Паркинсона: анализ клинических случаев Visual and semantic memory for Parkinson's disease:
clinical case analysis



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.И. Константинова, Р.В. Тамбовцева

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.01

УДК 796.81.577.161.577.164

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА БОРЦОВ
ВОЛЬНОГО СТИЛЯ ЯКУТИИ ТИАМИНОМ

Исследование посвящено сравнительному анализу результатов обеспеченности тиаминном организма спортсменов – борцов вольного стиля, тренирующихся в условиях Севера, в возрасте от 18 до 29 лет.

Анализ полученных данных показал зависимость уровня витамина В1 от сезона года: адекватная обеспеченность организма тиаминном отмечена в осенний период года у всех исследуемых спортсменов, наиболее неоптимальная - в весенний сезон года у 55% борцов. При анализе фактического питания выявлено, что причиной неоптимальной обеспеченности организма спортсменов витамином является недостаточное его поступление с пищей. Увеличение содержания витаминов в организме спортсменов должно обеспечиваться не только за счет пищевых продуктов с богатым содержанием тиамина, но и приемом проверенных витаминных комплексов, а также биологически активных добавок, в которых соотношение витаминов оптимально. Коррекция с целью предупреждения гиповитаминоза В1 весной в организме борцов путем приема витаминного напитка в зимний период увеличила его уровень до 20 %.

Ключевые слова: борцы вольного стиля, обеспеченность витаминами, гиповитаминоз, тиамин, витамин В1.

The study is devoted to a comparative analysis of the results of the provision of thiamine to the body of athletes - freestyle wrestlers training in the North at the age of 18 to 29 years.

The analysis of the data obtained showed the dependence of the level of vitamin B1 on the season of the year: adequate provision of the body with thiamine was noted in the autumn period of the year for all the studied athletes, the most non-optimal - in the spring season for 55% of the wrestlers. When analyzing the actual nutrition, it was revealed that the reason for the non-optimal provision of the body of athletes with a vitamin is its insufficient intake with food.

The increase in the content of vitamins in the body of athletes should be ensured not only by foods rich in thiamine, but also by the intake of proven vitamin complexes, as well as dietary supplements, in which the ratio of vitamins is optimal. Correction in order to prevent hypovitaminosis B1 in the body of wrestlers in the spring by taking a vitamin drink in the winter increased its level to 20%.

Keywords: freestyle wrestlers, vitamin supply, hypovitaminosis, thiamine, vitamin B1.

Введение. Потребность в витаминах у спортсменов, тренирующихся в условиях Крайнего Севера, повышена вдвойне. При чрезмерных физических нагрузках в экстремальных климатогеографических условиях повышается обмен веществ, увеличивается потребление кислорода, ускоряющего окислительные процессы. В связи с этим, кроме сбалансированного питания и специальных диет, требуется постоянное насыщение организма витаминами, в том числе и тиаминном.

Вольная борьба является спортом, в котором имеется высокое физическое и психоэмоциональное напряжение. От спортсмена требуется переносимость больших тренировочных и соревновательных нагрузок, быстрое восстановление после них. Ценность тиамина заключается в том, что он благоприятно влияет на нервную систему. Витамин В₁ стимулирует метаболизм, способствует ускоренной выработке энергии и быстрому росту мышечной ткани [14]. Поэтому поддержание необходимой концен-

трации этого соединения в крови и тканях является обязательным условием результативности занятий единоборством и расширения адаптационного потенциала к чрезвычайно большому физическим и психическим нагрузкам [3].

Материалы и методы исследования. Участниками исследования явились 38 борцов вольного стиля УОР и ШВСМ г. Якутска, якутской национальности, в возрасте от 18 до 29 лет. Все спортсмены имели высокую спортивную квалификацию: КМС, МС, МСМК, ЗМС. Исследования проводились во все сезоны года: летом (июнь), осенью (октябрь), зимой (декабрь), весной (март).

Уровень тиамина (витамин В₁) в цельной крови, взятой из локтевой вены утром натощак, в состоянии относительного мышечного покоя, определяли фотометрическим методом на анализаторе биожидкостей «Флюорат-02-АБЛФ» фирмы «Люмэкс» (Санкт-Петербург).

Для оценки содержания витамина В₁ в рационе питания обследованных нами спортсменов с помощью анкетно-опросного метода 24-часового воспроизведения питания [5] с использованием «Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания» [11] определяли витаминный состав суточного рациона.

С целью устранения гиповитаминоза в зимний период года было проведено исследование, в котором участвовал 21 высококвалифицированный спортсмен – борец вольного стиля УОР и ШВСМ г. Якутска, принимавший пищевую добавку «Смесь сухая с витаминами и минеральными веществами» в форме напитка 1 раз в день после вечерней тренировки в течение 20 дней. Для приготовления напитка в 250 мл бутилированной воды комнатной температуры добавляли 10 г сухой смеси, содержащей 0,95 мг витамина В₁.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась при помощи пакета программ SPSS 17.0. Применялся метод дискриптивного анализа для вычисления средних арифметических величин (М) и ошибки средних (m). Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок в случае нормального распределения и Манна-Уитни в случае отклонения от нормального распределения. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями применялся метод корреляционного анализа данных с вычислением коэффициента и ранговой корреляции Спирмена и Пирсона. Значимость множественных групповых различий выявляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. За поро-

говый уровень значимости принимали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Антропометрические показатели исследуемых нами спортсменов показали, что 61% борцов вольного стиля составили низкорослые спортсмены ($< 1,67$ м), 26% имели рост от 1,67 м до 1,79 м и доля высокорослых ($> 1,80$ м) составила 13%. Масса тела спортсменов колебалась от 58,0 до 72,0 кг и в среднем составила 62,5 кг. Индекс массы тела в среднем был $23,7 \text{ кг/м}^2$ и варьировал от 22,7 до $26,0 \text{ кг/м}^2$. Анализ полученных данных показал, что среди борцов 13 (34,2%) имели избыточную массу тела.

Анализируя полученные нами данные по витаминной обеспеченности организма обследованных нами спортсменов, можно отметить, что уровень витамина B_1 в крови борцов вольного стиля зависит от сезона года (рис. 1).

Так, летом у большинства спортсменов уровень тиамин в крови находился в пределах нормы. В среднем его уровень в крови составил $6,83 \pm 0,30 \text{ нг/дл}$ при норме 5-20 нг/дл [12]. Неоптимальная обеспеченность была выявлена лишь у 5% обследуемых спортсменов.

Осенью у всех спортсменов отмечена адекватная обеспеченность организма тиамин. Содержание витамина B_1 в плазме крови борцов вольного стиля колебалось от 5,00 до $9,04 \text{ нг/дл}$ и в среднем составило $7,24 \pm 0,39 \text{ нг/дл}$.

В зимний сезон года наблюдается понижение уровня витамина B_1 в организме спортсменов по сравнению с данными, полученными в летний и осенний периоды. При этом этот показатель варьировал от 4,03 до $8,11 \text{ нг/дл}$, среднее значение составило $5,75 \pm 0,26 \text{ нг/дл}$. Неоптимальная обеспеченность этим витамином выявлена у 28% борцов.

Весной отмечается наименьшее количество витамина B_1 в крови спортсменов. Так, средний уровень тиамин в плазме крови спортсменов колебался от 3,50 до $10,02 \text{ нг/дл}$ и составил $4,99 \pm 0,22 \text{ нг/дл}$. Нормальный уровень витамина B_1 в организме наблюдался у 45% спортсменов. Гиповитаминоз был выявлен у 55% борцов, что было в 2 раза выше, по сравнению с зимним периодом.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что содержание витамина B_1 в крови спортсменов было оптимальным только в осенний период года; летом, зимой и весной у ча-

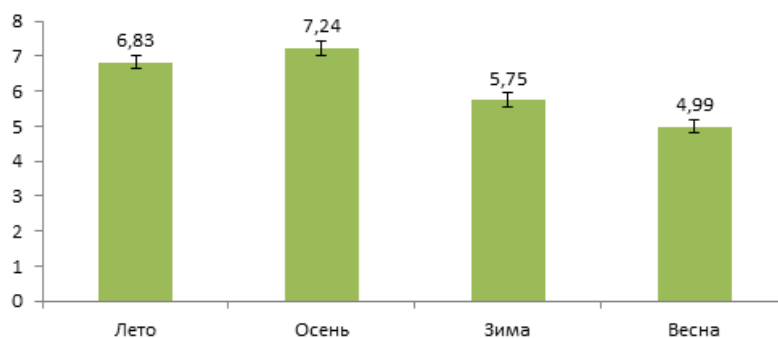


Рис. 1. Обеспеченность витамином B_1 организма борцов вольного стиля в разные сезоны года (нг/дл)

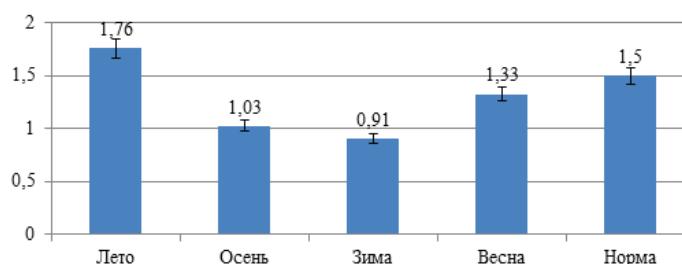


Рис. 2. Содержание витамина B_1 в суточном рационе борцов вольного стиля (мг)

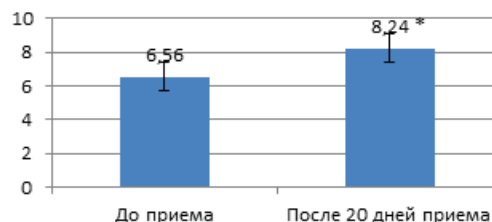


Рис. 3. Содержание витамина B_1 в организме борцов вольного стиля до и после приема витаминного напитка (нг/мл)

сти обследованных борцов выявлены состояния гиповитаминоза.

Анализ суточного рациона питания исследуемых борцов вольного стиля показал, что адекватное поступление витамина B_1 с пищей отмечено только в летнее время, в остальные сезоны года содержание его в рационе было ниже нормы [7]. Наибольший дефицит был отмечен в зимний период года, что в 1,9 раза меньше по сравнению с летним сезоном ($p < 0,01$) и в осенний сезон – в 1,7 раза меньше по сравнению с летним сезоном ($p < 0,05$) (рис. 2).

Оценка уровня витамина в продуктах питания проводилась нами во время учебного процесса, когда спортсмены находились на организованном питании в столовой ШВСМ. Однако соревновательно-тренировочная деятельность спортсмена-единоборца имеет свою специфику. Так, за соревновательный сезон спортсмены участвуют в 8-9 соревнованиях и меняют за год до 5 баз, где проходят учебно-тренировочные сборы (УТС) с необходимостью определенного при-

способления к условиям этих баз, в частности к кардинально разняющемуся питанию. Например, на базах может быть ресторанный тип питания, шведский стол, питание в общественных столовых или самостоятельное питание. При этом в большинстве случаев питание высококвалифицированных спортсменов контролируется не врачом-диетологом (штатная должность отсутствовала на момент сбора материала), а лишь тренером и врачом команды.

Метод оценки фактического питания является анкетно-опросным, анкетированные описывают потребленные продукты за предшествующие сутки, что не дает гарантии, что опрашиваемые полностью описали все потребляемые продукты. Кроме того, в рационе, по данным опроса, было мало продуктов, содержащих тиамин. В связи с этим полученные данные могут иметь погрешность.

Полученные нами данные показывают, что уровень тиамин в крови спортсменов летом и осенью находился в пределах нормы, так как,

во-первых, витамины имеют свойство накапливаться в организме, во-вторых, спортсмены осенью с началом периода тренировок начинают прием поливитаминов. Низкое содержание тиамин в суточном рационе борцов вольного стиля сказывается на содержании в организме в зимний период.

Вероятно, причинами дефицита тиамин у борцов вольного стиля, тренирующихся в Якутии, являются ускоренное его выведение из организма при интенсивных физических нагрузках и высоких психоэмоциональных нагрузках в условиях низких температур, а также недостаточное поступление данного витамина с пищей и нехватка мер по профилактике возникновения гиповитаминоза.

У населения Крайнего Севера наблюдается неполноценное получение витаминов. Состояния гиповитаминозов особо ярко проявляются в зимний сезон года, обусловлены недостатком поступления витаминов с пищей и повышением обмена веществ в условиях сурового климата [1, 2, 6, 8, 9, 13].

В литературных источниках имеются сведения, что недостаточная обеспеченность организма витамином B₁ была выявлена у спортсменов-гребцов в осенний и зимний сезоны года [10]. Недостаточное поступление этого витамина было обнаружено у гимнасток Турции [16] и юных спортсменов обоих полов [15, 18, 21]. Достаточное поступление витамина B₁ было отмечено у гимнасток Франции и США [17, 19] и женщин, занимающихся дзюдо [20].

На основании полученных данных для предупреждения развития гиповитаминоза B₁ в весенний период мы проводили коррекцию зимой [4]. Средний уровень витамина B₁ в крови спортсменов до начала приема витаминного напитка был в пределах нормы (5-20 нг/мл) и составил 6,56 нг/мл, а к концу 20-дневного курса концентрация витамина B₁ в крови спортсменов повысилась на 20% по сравнению со значением до приема напитка и составила 8,24 нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таким образом, 20-дневный прием витаминного напитка значимо ($p < 0,05$) увеличивает уровень тиамин в крови спортсменов, случаи гиповитаминоза B₁ не отмечались.

Заключение. Таким образом, оценка обеспеченности тиамин организм борцов вольного стиля Якутии показала, что уровень витамина

зависит не только от сезона года, но и от содержания витаминов в суточном рационе питания. Отмечена сезонная неоптимальная обеспеченность витамином B₁ организма борцов вольного стиля: наиболее неоптимальная обеспеченность организма борцов витамином B₁ наблюдалась в весенний сезон года у 55%. Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией витамина B₁ ($r = 0,457$, $p < 0,000$) в крови спортсменов и поступлением с питанием витамина B₁ ($r = 0,310$, $p < 0,018$). При анализе фактического питания выявлено, что неадекватное поступление витаминов с пищей явилось причиной гиповитаминозов в организме обследованных нами борцов вольного стиля. Дефицит витамина в организме борцов также обусловлен ускоренным выведением при интенсивных физических и высоких психоэмоциональных нагрузках в условиях Севера и нехваткой мер по предупреждению возникновения гиповитаминоза B₁. Для предупреждения гиповитаминоза витамина B₁ у спортсменов в весенний период необходимо начинать коррекцию зимой, так как снижение его уровня начинается в зимний период.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека на Севере / Н.А. Агаджанян, Н.В. Ермакова. – М.: КРУК, 1997. – 207 с.
2. Агаджанян Н.А. Ecological portrait of a man in the North / N.A. Aghajanyan, N.V. Ermakova. – M.: KRUK, 1997. – 207 p.
3. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 189 с.
4. Boyko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North / E.R. Boyko. – Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2005. – 189 p.
5. Волков Н.И. Биологически активные пищевые добавки в специализированном питании спортсменов / Н.И. Волков, В.И. Олейников. – М.: Физкультура и спорт: СпортАкадемПресс, 2005. – 78 с.
6. Volkov N.I. Biologically active food additives in the specialized nutrition of athletes / N.I. Volkov, V.I. Oleinikov. – M.: Physical culture and sport: SportAkademPress, 2005. – 78 p.
7. Константинова Л.И. Оценка эффективности применения витаминного напитка «Валетек-СП Актив» у борцов вольного стиля Якутии / Л.И. Константинова, Г.Е. Миронова, В.Г. Торговкин и др. // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (46). – С. 96-99.
8. Konstantinova L.I. To evaluate the efficacy of a vitamin drink "Valetek-SP Active" the wrestlers Yakutia // L.I. Konstantinova, G.E. Mironov, V.G. Torgovkin [et al.] / Yakut medical journal. – 2014. – № 2 (46). – S. 96-99.
9. Мартинчик А.Н. Альбом порций продук-

тов и блюд / А.Н. Мартинчик, А.К. Батурич, В.С. Баева. – М., 1995. – 68 с.

Martinchik A.N. Album servings of food / A.N. Martinchik, A.K. Baturin, V.S. Baev. – Moscow. – 1995. – 68 p.

6. Миронова Г.Е. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера (значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии) / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. – Красноярск, 2003. – 169 с.

Mironova G.E. Chronic obstructive bronchitis in the conditions of the Far North (the value of antioxidant status and antioxidant therapy) / G.E. Mironova, E.P. Vasiliev, B.T. Velichkovsky. – Krasnoyarsk, 2003. – 169 p.

7. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2008.

MP 2.3.1.2432-08. Norms of physiological needs in energy and nutrients for various population groups of the Russian Federation. M., 2008.

8. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. – Новосибирск: Наука, 1983. – 233 с.

Panin L.E. Biochemical mechanisms of stress / L.E. Panin. – Novosibirsk: Science, 1983. – 233 p.

9. Попова А.С. Антиоксидантные системы защиты организмов и биотехнологические пути коррекции их нарушений в условиях Севера / А.С. Попова, Г.Е. Миронова, С.С. Кузмина и др. – Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. – 128 с.

Popova A.S. Antioxidant systems of protection of organisms and biotechnological ways of correcting their disorders in the conditions of the North / A.S. Popova, G.E. Mironova, S.S. Kuzmina [et al.] – Yakutsk: Publishing House of the YANC SB RAS, 2008. – 128 p.

10. Рахманов Р.С. Витаминно-минеральный статус спортсменов-гребцов в период тренировочно-соревновательного цикла / Р.С. Рахманов, Л.В. Кузнецова, Т.В. Блинова [и др.] // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 4. – С. 76-81.

Rakhmanov R.S. Vitamin and mineral status of athletes-rowers during the training and competition cycle / R.S. Rakhmanov, L.V. Kuznetsova, T.V. Blinova [et al.] // Nutrition issues. – 2013. – Vol. 82, No. 4. – P. 76-81.

11. Скурихин И.М. Химический состав российских пищевых продуктов: справочник / И.М. Скурихин, В.А. Тутельян. – М., 2002. – 236 с.

Skurikhin I.M. Chemical composition of Russian food products: handbook / I.M. Skurikhin, V.A. Tutelyan. – M., 2002. – 236 p.

12. Спиричев В.Б. Методы оценки витаминной обеспеченности населения: учебно-методическое пособие / В.Б. Спиричев, В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская [и др.] – М.: Альтекс, 2001. – 68 с.

Spirichev V.B. Methods of assessing vitamin security of the population: an educational and methodological manual. / V.B. Spirichev, V.M. Kodentsova, O.A. Vrzhesinskaya [et al.] – M.: Altex, 2001. – 68 p.

13. Труфакин В.А. Здоровье населения Сибири и Севера и особенности его формирования / В.А. Труфакин, В.Т. Манчук // Врач. – 1997. – № 12. – С. 28-32.

Trufakin V.A. Health of the population of Siberia and the North and the peculiarities of its formation / V.A. Trufakin, V.T. Manchuk // Doctor. – 1997. – No. 12. – P. 28-32.

14. Тутельян В.А. Микронутриенты в пи-

тании здорового и больного человека / В.А. Тутельян, В.Б. Спиричев, Б.П. Суханов [и др.] – М.: Колос, 2002. – 424 с.

Tutelyan V.A. Micronutrients in the diet of healthy and sick individuals / V.A. Tutelyan, V. B. Spirichev, B. P. Sukhanov [et al.] – M.: Kolos, 2002. – 424 p.

15. Beals K.A. Eating behaviors, nutritional status, and menstrual function in elite female adolescent volleyball players // J. Am. Diet. Assoc. – 2002. – Vol. 102, № 9. – P. 1293-1296.

16. Ersoy G. Dietary status and anthropometric assessment of child gymnasts // J. Sports

Med. Phys. Fitness. – 1991. – Vol. 31, № 4. – P. 577-580.

17. Filaire E. nutritional status and body composition of juvenile elite female gymnasts / E. Filaire, G. Lac // J. Sports Med. Phys. Fitness. – 2002. – Vol. 42, № 1. – P. 65-70.

18. Gacek M. Quantitative and qualitative evaluation of group nourishment in 16-18 aged youths in a summer sports camp / M. Gacek, F. Marian // Roczn. Panstw. Zakl. Hig. – 2005. – Vol. 56, № 3. – P. 253-258.

19. Jonnalagadda S.S. Energy and nutrient intakes of the United States National Women's

artistic Gymnastics Team / S.S. Jonnalagadda, D. Bernadot, M. Nelson // Int. J. Sport Nutr. – 1998. – Vol. 8, № 4. – P. 331-344.

20. Kim S.H. Nutritional status, iron-deficiency-related indices, and immunity of female athletes / S.H. Kim, H.Y. Kim, W.K. Kim et al. // Nutrition. – 2002. – Vol. 18, № 1. – P. 86-90.

21. Papadopoulou S.K. Macro- and micro-nutrient intake of adolescent Greek female volleyball players / S.K. Papadopoulou, S.D. Papadopoulou, G.K. Gallos // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. – 2002. – Vol. 12, № 1. – P. 73-80.

Н.А. Бебякова, А.А. Куба, Н.А. Фадеева, А.В. Хромова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭСТРАДИОЛА И ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С ВАРИАНТОМ RS 2070744 В ГЕНЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.02

УДК 575.174.015.3+577.175.642

Проведено исследование взаимосвязи концентрации эстрадиола с уровнем вазоактивных эндотелиальных факторов (NO, эндотелин-1) у женщин с вариантом T-786C гена eNOS. Установлено, что взаимосвязь эстрадиола и NO, а также высокий уровень индекса периферического сопротивления, превышающий референсное значение, проявляются только при наличии в генотипе мутантного аллеля C полиморфизма T-786C гена eNOS.

Ключевые слова: эстрадиол, оксид азота, эндотелин-1, полиморфизм T-786C гена eNOS.

A study of the relationship between the concentration of estradiol and the level of vasoactive endothelial factors (NO, endothelin-1) in women with the T-786C variant of the eNOS gene was conducted. It was found that the relationship between estradiol and NO, as well as a high level of index of peripheral vascular resistance exceeding the reference value, manifests itself only in the presence of the mutant allele C of the T-786C polymorphism of the eNOS gene in the genotype.

Keywords: oestradiol, nitric oxide, endotheline-1, polymorphism T-786C gene of eNOS.

Введение. В последнее время активно изучаются генетические детерминанты функционирования кардиоваскулярной системы, определяющие запуск механизмов развития патологических состояний, в том числе и эндотелиальной дисфункции (ЭД). При развитии ЭД происходит снижение синтеза оксида азота (NO) и активная локальная секреция эндотелина-1 (ЭТ-1) [1, 17]. Синтез NO в эндотелиоцитах детерминирует ген синтазы оксида азота – eNOS [4]. Описан ряд полиморфизмов данного гена, в том числе T-786C, который

играет определенную роль в развитии ЭД [5, 7, 8].

Экспрессия гена eNOS регулируется различными факторами, к которым относятся и эстрогены. У женщин эстрогены модулируют синтез NO, повышая его концентрацию в крови, через активацию геномного и негеномного механизмов экспрессии гена [9, 10, 13, 14].

Установлено, что уровень эстрогенов влияет на эндотелий-зависимую вазодилатацию у женщин [6]. Однако основные исследования механизмов дисфункции эндотелия, приводящих к сердечно-сосудистым заболеваниям, у женщин проводятся в период менопаузы и постменопаузы, при различных патологических состояниях, хронических заболеваниях эндокринной системы, половой системы, с использованием новых лекарственных препаратов [2, 3], при этом взаимосвязь между женскими половыми гормонами и вазоактивными эндотелиальными факторами у здоровых женщин репродуктивного возраста без выявленной кардиоваскулярной патологии с полиморфизмом в гене эндотелиальной

NO-синтазы остается неизученной.

Цель исследования – установить взаимосвязь эстрадиола и вазоактивных факторов (оксид азота и эндотелин-1) у женщин с полиморфизмом T-786C (rs 2070744) в гене эндотелиальной NO-синтазы в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла.

Материал и методы исследования. Объем выборки – 116 женщин, средний возраст которых составил 19,6 года (95% ДИ 18,4 – 22,4), родившихся и проживающих на территории Арктического региона. Критерии включения: женщины с регулярным, устоявшимся, овуляторным (оценен по базальной ректальной температуре), нормопонирующим менструальным циклом. Критерии исключения: женщины, имеющие острые и хронические заболевания, а также принимающие гормональные препараты [11]. Обследование проходило на 5-й-7-й день (фолликулярная фаза) и 19-й-21-й день (лютеиновая фаза) менструального цикла.

Исследование одобрено биоэтическим комитетом Северного медицинского государственного универ-

ФГБОУ ВО «Северный медицинский государственный университет», г. Архангельск: **БЕБЯКОВА Наталья Александровна** – д.б.н., проф., зав. кафедрой, nbebyakova@mail.ru, ORCID 0000-0002-9346-1898; SPIN 6326-5523, **КУБА Анастасия Александровна** – препод.-исследователь, ORCID 0000-0001-5707-1836; SPIN3908-3099, **ФАДЕЕВА Наталья Алексеевна** – препод.-исследователь, ORCID 0000-0001-7588-4929; SPIN 1375-7904, **ХРОМОВА Анна Владимировна** – к.м.н., доцент, декан факультета медико-профилактического дела и медицинской биохимии, ORCID 0000-0001-6440-4061; SPIN 6279-5445.

ситета, г. Архангельск. Все обследованные были обучающимися данного вуза.

Генотипирование полиморфизма T-786C в гене eNOS проводили методом пиросеквенирования (набор «Тоно-скрин» профиль «Артериальная гипертензия»). Гемодинамические исследования проводились утром натощак, использовалась проба с дозированной физической нагрузкой (Мартине-Кушелевского) для оценки функционального состояния кардиоваскулярной системы. Оценка тонуса периферических сосудов осуществлялась при помощи метода тетраполярной реографии по индексу периферического сопротивления (ИПС). Концентрацию NO в сыворотке крови определяли по реакции Грисса (набор «TotalNO/Nitrite/Nitrate», фирма «R&D Systems», США). Уровень эстрадиола в плазме крови определяли иммуноферментным методом (набор «Вектор-Бест», Россия). Анализ содержания в плазме ЭТ-1 проводили иммуноферментным методом (набор «Enzyme immunoassay for the quantitative determination of human endothelin 1-21», фирма «BIOMEDICAGRUPPE», Австрия). Вычислялся индекс соотношения вазодилататор NO/вазоконстриктор ЭТ-1 по концентрации этих факторов в крови. Для обработки полученных результатов применяли пакет прикладных программ SPSS statistics («StatSoft», США).

Результаты и обсуждение. В результате молекулярно-генетического исследования были определены все аллели и генотипы изучаемого полиморфизма гена NOS3, частота которых не отклонялась от закона равновесия Харди-Вайнберга. В результате анализа выявлено, что частота встречаемости аллеля Т - 0,67, а аллеля С – 0,33, при этом установ-

лено, что самым редким вариантом являлся С/С. Такое распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта T-786C гена eNOS совпадает с европейскими популяциями [The Al. Lete FREquency Database, 2021, <http://alfred.med.yale.edu>].

По данным литературы, аллель С ассоциирован с гипопродукцией оксида азота, но в данной работе эти результаты не подтверждаются, наоборот, наиболее высокая концентрация оксида азота наблюдалась именно у женщин с генотипом С/С в фолликулярную фазу цикла, по сравнению с женщинами с генотипом Т/Т и С/Т. В лютеиновую фазу уровень оксида азота у женщин с разными генотипами полиморфного варианта T-786C в гене NOS3 был практически одинаков (таблица).

Концентрация ЭТ-1 у женщин с генотипом Т/Т и С/Т была в пределах нормальных показателей в обе фазы цикла, в то время как у женщин с генотипом С/С концентрация ЭТ-1 была выше референсных значений в фолликулярную, а также в лютеиновую фазу, когда концентрация ЭТ-1 превышала нормальные показатели в 2,5 раза (таблица). Высокий уровень ЭТ-1 свидетельствует о дисбалансе вазоактивных эндотелиальных факторов, что подтверждается низким показателем индекса эндотелиальных факторов, который был сдвинут в сторону вазоконстрикторных у девушек с генотипом С/С. ИПС как до дозированной физической нагрузки, так и после неё в обе фазы овариально-менструального цикла у женщин с генотипом Т/Т и С/Т укладывался в показатели нормальных значений, тогда как у женщин с генотипом С/С превышающий референсное значение ИПС (более 90) наблюдался в фолликулярную фазу после нагрузки, а в лютеиновую выявлен как до на-

грузки, так и после нее. Вероятно, развитие дисбаланса эндотелиальных факторов в лютеиновую фазу цикла в данной группе девушек объясняет и более высокий уровень ИПС.

Концентрация эстрадиола у женщин с генотипом Т/Т и С/Т была выше в лютеиновую фазу цикла, тогда как у гомозигот по мутантному аллелю С уровень эстрадиола распределялся по фазам овариально-менструального цикла по-иному – его концентрация в фолликулярную фазу превышала значения концентрации в лютеиновую фазу цикла (таблица).

Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем эстрадиола и уровнем NO показал, что у женщин с генотипом Т/Т между данными показателями не выявлено взаимосвязи, у гетерозигот (генотип С/Т) наблюдалась умеренная корреляционная связь между этими показателями как в фолликулярную ($r=0,302$; $p=0,05$), так и в лютеиновую фазу цикла, а у женщин гомозигот по мутантному аллелю С (генотип С/С) выявлена достаточно сильная положительная взаимосвязь ($r=0,755$; $p=0,03$) между NO и эстрадиолом.

Установлено, что наличие в геноме мутантного аллеля С приводит к меньшей концентрации NO в крови по сравнению с женщинами с генотипом Т/Т [15]. Но в данной работе концентрация NO у женщин с генотипом С/С в фолликулярную фазу цикла имела самое высокое значение по сравнению с женщинами с генотипом Т/Т и С/Т. Вероятно, это связано с включением в компенсаторную реакцию эстрадиола, который увеличивает уровень NO путем активации фермента eNOS посредством прямого фосфорилирования эстрогеновых рецепторов и дальнейшую передачу сигнала через протеинкиназные каскады, активирующие данный фер-

Эстрадиол и вазоактивные эндотелиальные факторы у женщин с генотипами по полиморфизму T-786C(rs 2070744) гена eNOS в фазы овариально-менструального цикла, уд. ед., Me (Q1;Q3)

Генотип	Фаза цикла					
	фолликулярная			лютеиновая		
	Т/Т	С/Т	С/С	Т/Т	С/Т	С/С
NO, мкмоль/л	13,713* (11,706;15,719)	15,53▲ (13,97;17,098)	18,239*▲ (13,21;23,262)	16,804 (12,148;21,459)	16,470 (14,709;18,231)	15,582 (12,386;18,77)
ЭТ-1, фмоль/мл	0,62* (0,362;1,00)	0,84▲ (0,39;1,66)	1,24*▲ (0,28; 2,670)	1,227* (0,726;1,728)	0,987▲ (0,758;1,217)	2,51*▲ (0,160;4,87)
NO/ ЭТ-1	22,476 (13,11;28,01)	19,063 (14,40;25,22)	14,84 (8,49;25,412)	19,49 (13,66;25,33)	21,77 (16,96;26,57)	11,15 (6,15;16,15)
Эстрадиол, нмоль/л	0,218 (0,208;0,228)	0,268 (0,234;0,303)	0,341** (0,13;0,543)	0,308 (0,252;0,364)	0,362 (0,288;0,437)	0,269* (0,166;0,37)

Примечание. Установлены значимые различия, где $p<0,05$: ** в группе С/С в разные фазы цикла; * между генотипами С/С и Т/Т; ▲-между генотипами С/С и С/Т.

мент [12, 16], кроме того возможен и геномный путь, связанный с увеличением экспрессии гена *eNOS*.

Таким образом установлено, что взаимосвязь половых гормонов и NO проявляется только при наличии в генотипе мутантного аллеля *C* полиморфизма *T-786C* гена *eNOS*. Об этом свидетельствует отсутствие корреляционных связей у гомозигот по дикому аллелю (*T/T*), умеренная корреляционная связь у гетерозигот (*C/T*) и сильная - у гомозигот по мутантному аллелю (*C/C*).

Выводы:

1. У женщин, родившихся и проживающих в Арктическом регионе, распространенность генотипов и аллелей полиморфного варианта *T-786C* гена *eNOS* совпадает с европейскими популяциями. Частота встречаемости аллеля *T* - 0,67, а аллеля *C* - 0,33, самым редким вариантом является генотип *C/C*.

2. Периферический тонус сосудов у девушек с генотипом *C/C* был выше нормальных показателей в фолликулярную фазу после дозированной физической нагрузки, а в лютеиновую фазу - до и после дозированной физической нагрузки. У девушек с генотипами *T/T* и *C/T* не наблюдалось высоких показателей тонуса сосудов в различные фазы овариально-менструального цикла.

3. Генотип *C/C* проявлялся более высоким уровнем NO в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла и сдвигом баланса вазоактивных эндотелиальных факторов в сторону констрикторных в обе фазы цикла.

4. Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь эстрадиола и NO у женщин с генотипом *C/C* и умеренную взаимосвязь у гетерозигот, что свидетельствует о потенцирующем действии данных гормонов на продукцию NO.

Литература

1. Бебякова Н.А. Полиморфизм генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* как фактор риска развития

дисбаланса вазоактивных факторов/ Н.А. Бебякова, О.А. Первухина, Н.А. Фадеева, А.В. Хромова // Экология человека. - 2020. - №10. - С. 4-9.

Bebyakova N.A. Polymorphism of genes *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* as a risk factor for the development of imbalance of vasoactive factors [Structural and functional properties of vascular endothelium] / N.A. Bebyakova, O.A. Pervukhina, N.A. Fadeeva, A.V. Khromova // Human Ecology. - 2020. - No. 10. - S. 4-9.

2. Вардугина Н.Г. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом/ Н.Г. Вардугина, Т.А. Азаренкова // Российский кардиологический журнал. - 2010. - Т.84. - №4. - С. 24-28.

Vardugina N.G. Cardiovascular risk stratification in women with early oestrogen deficiency / N.G. Vardugina, T.A. Azarenkova // Russian Journal of Cardiology. - 2010. - Vol. 84 (4). - P. 24-28.

3. Гериллович Л.А. Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.01./ Гериллович Л.А.; Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение. - Иркутск. - 2015. - 112 с.

Gerilovich L.A. Clinical role of predictors of angiogenesis and endothelial dysfunction in outcomes prediction of assisted reproductive technologies program: 14.01.01. Cand. sci. Dissertation. - Krasnoyarsk State Medical University. - 2015. - P. 112.

4. Жадько Д.Д. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азота. Ч. 1. Полиморфный вариант *G894T* (*GLU298ASP,RS1799983*) / Д.Д. Жадько, В.В. Зинчук // Журнал Гродненского государственного медицин. ун-та. - 2017. № 1. - С 5-12.

Zhad'ko D.D. Polymorphism of endothelial nitric oxide synthase. Part 1. *G894C* gene polymorphism (*GLU298ASP,RS1799983*) / D.D. Zhad'ko, V.V. Zinchuk // Journal of the Grodno State Medical University. 2017. № 1. - P 5-12.

5. Каде А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева и др. // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11 (ч. 3). - С. 611-617.

Kade A. H. Physiological functions of vascular endothelium / A. H. Kade, S.A. Zanin, E.A. Gubareva // Fundamental research. - 2011. - №11 (p. 3). - P. 611-617.

6. Кузнецов И.В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний/ И.В. Кузнецов // Эффективная фармакология. - 2019. - Т.15, № 32. - С32-40.

Kuznetsov I.V. Endothelial Dysfunction as a Link Between Climacteric Syndrome and Cardiovascular Diseases / I.V. Kuznetsov // Effective pharmacotherapy. - 2019. - Vol. 15, № 32. - P.32-40.

7. Комзин К.В. Полиморфизмы генов, вовлеченных в регуляцию артериального дав-

ления у разных этнических групп жителей крайнего Севера Якутии, страдающих артериальной гипертензией / К.В. Комзин // Вестник Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. - 2019. - №4(17). - С.5-12

Komzin K.V. Polymorphisms of genes involved in blood pressure regulation in different ethnic groups of residents of Far North of Yakutia with arterial hypertension / K.V. Komzin // Bulletin of North-Eastern Federal University. Part: Medical science. - 2019. - №4(17). - P.5-12.

8. Пахомья Н.С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии/ Н.С. Пахомья, О.М. Урясьев, А.В. Шаханов //Земский врач. - 2014. - № 3-4 (24). - С. 21-24

Pahomya N.S. Role of some gene polymorphisms in arterial hypertension / N.S. Pahomya, O.M. Uryasyev, A.V. Shahanov // Zemskiy vrach. - 2014. - № 3-4 (24). - P. 21-24.

9. Chakrabarti S., Davidge S.T. G-Protein Coupled Receptor 30 (GPR30): A Novel Regulator of Endothelial Inflammation // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (12). E. 52357.

10. Duckles S.P., Miller V.M. Hormonal modulation of endothelial NO production. // Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 2010 V.459(6). P.841-851.

11. GreenD.J., MaioranaA., O'DriscollG. L., TaylorR. Effect of exercise in ingested the l-arginine-derived nitric oxide function in humans // Journal of Physiology. 2004. Vol. 561 (Pt. 1). P. 1-25

12. Kim K.H., Bender J.R. Membrane-initiated actions of estrogen on the endothelium. // Mol. Cell. Endocrinol. 2009. V.308(1-2). P.3-8.

13. Kypreos K.E., Zarovic S., Petropoulou P.-I. et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase and high-density lipoprotein quality by estradiol in cardiovascular pathology // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2014. Vol. 19. P. 256-2

14. MacRitchie A.N., Jun S. S., Chen Z. et al. Estrogen upregulates endothelial nitric oxide synthase gene expression in fetal pulmonary artery endothelium // Circ. Res. 1997. Vol. 81. P. 355-362.

15. Miyamoto Y., Saito Y. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T→C mutation associated with coronary spastic angina // Hum Mol Genet. 2000. Vol. 9 (18). P. 2629-2637

16. Siow R.C. M., Li F.Y., Rowlands D.J., de Winter P., Mann G.E. Cardiovascular targets for estrogens and phytoestrogens: transcriptional regulation of nitric oxide synthase and antioxidant defense genes. // Free Radic. Biol. Med. 2007. V.42(7). P.909-925.

17. Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F. t-786C single-nucleotide polymorphism (sNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VeRF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. African Journal of Biotechnology. 2012. 11 (93). P.15945-9.

Б.М. Гасанова, Н.С.-М. Омаров, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас,
Т.Е. Бурцева, С.С. Слепцова, П.Н. Захарова

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА В ЭТНИЧЕСКИХ ВЫБОРКАХ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.03

УДК 61.618.2

С целью изучения факторов, влияющих на развитие беременности, на перинатальные исходы при анемии различного генеза у беременных, выполнено проспективное когортное исследование беременных с железодефицитной анемией (ЖДА) и анемией хронических заболеваний (АХЗ) в различных этнических выборках (в Республике Дагестан и в Республике Саха (Якутия)).

Выявлено влияние на перинатальные исходы активности компенсаторно-адаптационных механизмов плаценты при различном генезе анемии.

Беременных с ЖДА отличало сбалансированное повышение про- и антиоксидантных факторов. Нарушение регуляции обмена железа при АХЗ сопровождалось выраженным дисбалансом продукции гидроперекисей и факторов антиоксидантной защиты. Влияние на плаценту избытка продуктов перекисного окисления липидов при АХЗ в якутской популяции сопровождалось эволюционно наработанным уровнем эндогенных антиоксидантов (каталаза плазмы крови и эритроцитов, сульфгидрильные группы). Снижение компенсаторных механизмов плаценты беременных дагестанок с АХЗ влияло на большую частоту морфофункциональной незрелости новорожденных за счет умеренного антиоксидантного потенциала.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, ферритин, оксидативный стресс, антиоксидантная активность.

In order to study the factors influencing the development of pregnancy, perinatal outcomes in anemia of various genesis in pregnant women, a prospective cohort study of pregnant women with iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease (ACD) in various ethnic samples (in the Republic of Dagestan and in the Republic of Sakha (Yakutia)) was performed.

The study revealed the effect of the activity of compensatory-adaptive mechanisms of the placenta on perinatal outcomes in different genesis of anemia.

Pregnant women with IDA were distinguished by a balanced increase in pro- and antioxidant factors. Iron metabolism violations in ACD were accompanied by a pronounced imbalance in the production of hydroperoxides and antioxidant protection factors. The effect of excess lipid peroxidation products on the placenta in ACD in the Yakut population was accompanied by an evolutionarily accumulated level of endogenous antioxidants (blood plasma and erythrocyte catalase, sulfhydryl groups). A decrease in the compensatory mechanisms of the placenta of pregnant Dagestan women with ACD influenced the higher frequency of morphological and functional immaturity of newborns due to the moderate antioxidant potential.

Keywords: iron deficiency, anemia of chronic diseases, ferritin, oxidative cell stress, antioxidant activity.

Введение. По данным ВОЗ, анемией страдает треть населения планеты и более 800 млн женщин и детей, включая 38% всех беременных [22]. Во всем мире 50% случаев анемии вызваны дефицитом железа (ДЖ) [7,8].

Сокращение анемии у женщин репродуктивного возраста на 50% к 2025 г. является одной из глобальных целей в области питания [24].

В северных регионах Российской

Федерации, в том числе в Республике Саха (Якутия), отмечено превышение среднероссийского показателя по железодефицитной анемии (ЖДА) (в 2018 г. 42,3% против 35,6% соответственно). В Республике Дагестан имеются эндемичные по ЖДА регионы, частота заболевания варьирует от 21,0 до 90,0%, врожденную анемию выявляют у 65% младенцев [3,23].

Доказанные последствия материнской анемии (низкий вес новорожденных, преждевременные роды, неблагоприятные перинатальные исходы) отрицательно влияют на генофонд малочисленных этносов [21].

Расширение представлений о сложном генезе анемии и факторах, способствующих ее развитию, имеет определяющее значение в разработке эффективных вмешательств и мониторинге гестационных осложнений. Выделяют анемию воспаления, связанную с нарушением пролиферации эритроидных предшественников на фоне инфекционного, воспалительного или аутоиммунного процесса [16, 17].

Вариабельность анемии в различных этнических выборках связывают с

недостаточным питанием, низкой обеспеченностью эссенциальными микро-нутриентами, географическим положением, инфекционно-воспалительными заболеваниями [9, 10, 15-17].

Влияние на развитие анемии факторов экосистемы – геофизических, геохимических и биологических мало изучено. Климатические условия Крайнего Севера (низкие температуры, резкие колебания барометрического давления и содержания кислорода) оказывают хроническое стрессовое воздействие на организм. Совокупность дезадаптивных физиологических и биохимических процессов определяет развитие синдрома полярного напряжения [11]. Железодефицитная анемия сопровождается истощением запасов железа и нарушением эритропоэза. Влияние экологических факторов на развитие анемии в отдельных регионах Дагестана подтверждает низкий уровень железа в составе почвы, питьевых вод, растительных и животных продуктов [2, 9, 10]. Роль неудовлетворительного нутритивного статуса в генезе анемии определяют традиции питания национальных групп (дефи-

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна – к.м.н., докторант, Медицинский институт Российского университета Дружбы народов, gsbhms69@gmail.com; **ОМАРОВ Наби Султан-Мурадович** – д.м.н., проф., Дагестанский ГМУ, г. Махачкала, Дагестан, Россия; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья, Москва; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; руковод. лаб. ЯНЦ КМП; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ; **ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна** – ординатор МИ СВФУ.

цит белка, железа и других микроэлементов) в высокогорных районах Дагестана [9]. Дефицит эссенциальных микронутриентов и незаменимых аминокислот у городского населения Якутии связывают с углеводно-липидным характером питания в отличие от избытка белковой и жирной пищи в отдаленных улусах [5]. Принадлежность регионов Республика Саха (Якутия) и Дагестан к зонам природно-очаговых биогельминтозов объясняет интерес к этиологии анемии на фоне потери питательных веществ и железа [20]. Превышение среднего показателя паразитарных заболеваний (чаще всего описторхоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз) в 17 районах Республики Саха (Якутия) связано с потреблением рыбы, морепродуктов и продуктов их переработки. Республика Дагестан ввиду благоприятных природно-климатических условий равнинного и предгорного поясов относится к регионам с высокой заболеваемостью аскаридозом, трихоцефалезом [1].

Механизмы влияния ДЖ на организм беременной и плода различны в зависимости от генеза анемии. Срывы гомеостаза в организме беременной с ДЖ обусловлены изменением структуры гемовых (гемоглобин или миоглобин) или негемовых комплексов, нарушением функции железосодержащих и железозависимых структур [14, 21]. Анемию хронических заболеваний (АХЗ) связывают с окислительным стрессом эритроцитов, повреждением структуры белков, углеводов, жиров и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [12] на фоне блокады абсорбции железа и его мобилизации из депо в кровотока, сокращения продукции эритроцитов и продолжительности жизни эритроидных предшественников.

Необходимы дальнейшие исследования вклада различных факторов и условий в развитие ЖДА и АХЗ, влияющие на перинатальные исходы и окислительный профиль крови.

Цель исследования: изучить в различных этнических выборках беременных факторы, влияющие на развитие анемии различного генеза; перинатальные исходы при анемии различного генеза; особенности продукции про- и антиоксидантных факторов крови.

Материал и методы исследования. Выполнено проспективное когортное исследование беременных с ЖДА и АХЗ в различных этнических выборках. В Республике Дагестан обследовано 470 женщин разных национальностей (аварки, кумычки, даргинки, лезгинки, лачки) с ЖДА ($n=286$) и АХЗ

($n=184$), в Республике Саха (Якутия) – 284 женщины (якутки, эвенки, эвенкийки) с ЖДА ($n=186$) и АХЗ ($n=98$). Контрольную группу – 34 здоровых беременных в дагестанской популяции и 42 в якутской – в исследование ввели для сравнения показателей при исследовании про- и антиоксидантных факторов (146 женщин с ЖДА и 82 – АХЗ в каждой выборке).

Критерии включения: беременные с подтвержденной до беременности специалистами анемией – ЖДА или АХЗ, одноплодная прогрессирующая беременность. Критерии исключения: анемии других видов.

Исследование проводилось при условии добровольного информированного согласия участников. При исследовании учитывали положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.) и документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей».

Диагноз анемии выставляли на основании показателей гемограммы (снижения гемоглобина <110 г/л), статуса железа (ЖДА – снижение ферритина в сыворотке крови менее 15 мкг/л). АХЗ диагностировали при повышении С-реактивного белка (СРБ) на фоне нормального или повышенного уровня ферритина.

Методы исследования включали оценку общего анализа крови, сывороточного железа (СЖ) и ферритина, СРБ, общего белка, про- и антиоксидантных факторов (каталазы эритроцитов и сыворотки крови, сульфгидрильных групп (SH-групп), церулоплазмينا (ЦП) и малонового диальдегида (МДА).

У беременных с АХЗ с помощью тест-систем твердофазным иммуноферментным методом («DRG diagnostics», Germany) определяли уровень IgG к эхинококку, трихинелле, токсокаре, аскариде. Лабораторные исследования проводили в сроке 16-20 недель беременности.

Всем беременным с анемией был рекомендован прием препаратов, содержащих железо, фолиевую кислоту (400-800 мг в сутки), достаточное потребление макро- и микронутриентов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (производитель «StatSoft Inc.», США), SPSS 12.0. Для сравнения двух независимых переменных применялся критерий Манна-Уитни. Уровень значимости (p) при проверке статистических

гипотез принимали $p \leq 0,05$. Данные в тексте частично представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Применялись критерии Стьюдента, Краскелла-Уоллиса. Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат), менее пяти – точного двустороннего теста Фишера.

Результаты и обсуждение. Средний возраст беременных с АХЗ составил $26,8 \pm 3,2$ года, ЖДА – $27,3 \pm 4,1$ года, без значимых межгрупповых отличий. Географическое распределение беременных женщин в разных зонах влияло на характер анемии. Количество дагестанок, проживающих на равнинной территории республики, составило 68,0% (40,6 с ЖДА и 59,4 – с АХЗ), в предгорье – 32,0% (65,3 – с ЖДА, 34,7 – АХЗ) ($p=0,00$, $\chi^2=24,1$).

Исследование преморбидного фона показало большую частоту хронических заболеваний инфекционно-воспалительного характера в обеих выборках в сравнении с ЖДА (табл. 1).

Болезни органов дыхания отмечали в 3 раза чаще в дагестанской выборке ($p=0,0005$, $\chi^2=25,8$), в 2 раза – в якутской ($p=0,007$, $\chi^2=7,9$), болезни почек – в 2,5 ($p=0,0005$, $\chi^2=29,6$) и 2 раза ($p=0,0003$, $\chi^2=14,2$), синуситы – в 2,6 ($p=0,002$, $\chi^2=10,0$) и 2 ($p=0,02$, $\chi^2=5,5$), заболевания верхних дыхательных путей (фарингитов, ринитов) – в 3 ($p=0,0005$, $\chi^2=38,4$) и 2,5 раза ($p=0,00$, $\chi^2=22,4$) соответственно. Воспалительные заболевания женских тазовых органов имели более половины беременных с анемией – в два раза чаще в группе с АХЗ, чем ЖДА ($p<0,05$).

При диагностике паразитарных инвазий при АХЗ иммуноферментные маркеры выявлены у 5,9% дагестанок и 9,2% жительниц Якутии. Пищевой рацион коренных жителей Якутии с антителами к зоонозным инфекциям (эхинококку – 2,0%, трихинелле – 2,0, токсокаре – 2,0, аскариде – 3,1%) включал потребление в сыром виде мяса и рыбы, наличие домашних животных и рогатого скота. Серопозитивные реакции по аскаридозу связывают с употреблением зараженной яйцами гельминтов плодовоовощной продукции.

Потребление макронутриентов в рекомендуемом беременным количестве составило: белок – у 19,6% дагестанок и 22,9% якуток, жиры – 33,8 и 35,6, углеводы – 34,2 и 38,4% соответственно. Несбалансированное питание (предпочтение макаронных и хлебобулочных изделий на фоне дефицита животного белка, овощей,

Таблица 1

Хронические заболевания беременных с анемией различного генеза, абс.число (%)

Параметр	ЖДА (n=286)	АХЗ (n=184)	р, χ^2	ЖДА (n=186)	АХЗ (n=98)	р, χ^2
	Дагестанки			Якутки		
Синусит	16 (5,6)	27 (14,7)	0,002 (10,0)	22 (11,8)	22 (22,4)	0,02 (5,5)
Ринит, назофарингит и фарингит	33 (11,5)	66 (35,9)	0,0005 (38,4)	33 (17,7)	43 (43,9)	0,00 (22,4)
Болезни органов дыхания	21 (7,3)	45 (24,4)	0,0005 (25,8)	23 (12,4)	25 (25,5)	0,007 (7,9)
Болезни почек	41 (14,3)	67 (36,4)	0,0005 (29,6)	40 (21,5)	42 (42,9)	0,0003 (14,2)
Воспалительные болезни женских тазовых органов	78 (27,4)	99 (53,8)	0,0005 (32,4)	61 (32,8)	64 (65,3)	0,00 (27,5)
Паразитарные инвазии (всего)	-	11 (5,9)		-	9 (9,2)	
Трихинеллез	-	-		-	2 (2,0)	
Токсокароз	-	3 (1,6)		-	2 (2,0)	
Эхинококкоз	-	-		-	2 (2,0)	
Аскаридоз	-	8 (4,3)		-	3 (3,1)	

Таблица 2

Перинатальная заболеваемость в группах женщин с анемией различного генеза, абс.число (%)

Параметр	ЖДА (n=286)	АХЗ (n=184)	р, χ^2	ЖДА (n=186)	АХЗ (n=98)	р, χ^2
	Дагестанки			Якутки		
Гипотрофия	59 (20,6)	49 (26,6)	0,2	30 (30,6)	23 (23,5)	0,15
Инфекционно-воспалительные заболевания	14 (4,9)	27 (14,7)	0,001 (12,2)	7 (3,8)	13 (13,3)	0,006 (8,8)
Морфофункциональная незрелость	47 (16,4)	63 (34,2)	0,0005 (18,8)	36 (19,4)	22 (22,4)	0,54 для АХЗ – 0,04 (4,2)
Церебральная ишемия	51 (17,8)	58 (31,5)	0,002 (11,0)	29 (15,6)	26 (26,5)	0,04 (4,9)
Недоношенные	18 (6,3)	20 (10,9)	0,1	16 (8,6)	17 (17,3)	0,03 (4,8)

Таблица 3

Лабораторные параметры беременных с анемией различного генеза, абс. число (%)

Параметр	ЖДА (n=286)	АХЗ (n=184)	р, χ^2	ЖДА (n=186)	АХЗ (n=98)	р, χ^2
	Дагестанки			Якутки		
Снижение ферритина, мкг/л	286 (100)	0	-	186 (100)	0	-
Нормальный уровень ферритина, мкг/л	0	34 (18,5)	-	0	10 (10,2)	-
Повышенный уровень ферритина, мкг/л	0	150 (81,5)	-	0	88 (89,8)	-
С-реактивный белок, мг/л	0	184 (100,0)	-	0	87 (88,8)	-
Лимфоцитоз, %	28 (9,8)	54 (29,3)	0,0005 (28,4)	12 (6,5)	33 (33,7)	0,00 (35,7)
Моноцитоз, %	23 (8,0)	42 (22,8)	0,0005 (19,3)	11 (5,9)	11 (11,2)	0,16
Повышение СОЭ, мм/ч	13 (4,5)	27 (14,7)	0,0009 (13,5)	12 (6,5)	22 (22,4)	0,00 (15,6)
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,8±2,6	8,1±2,3	0,9	6,8±1,7	9,4±1,2	0,2
Общий белок, г/л	74,6±4,2	69,4±5,3	0,44	70,6±3,8	65,4±4,2	0,35

Таблица 4

Про- и антиоксидантные факторы в выборках беременных с анемией различного генеза

Параметр	ЖДА (n=146)	АХЗ (n=82)	Контроль (n=34)	Р ₁₋₂	ЖДА (n=146)	АХЗ (n=82)	Контроль (n=42)	Р ₁₋₂
	Дагестанки				Якутки			
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,3±0,1	1,7±0,1	1,2±0,4	0,005	1,5±0,1	2,0±0,1	1,4±0,6	0,00
Каталаза эритроцитов, мкат/л	87,4±2,7	74,9±1,4	71,7±0,9	0,00	79,2±1,1	87,4±2,7	72,4±1,1	0,00
Каталаза в сыворотке крови, мкат/л	29,6±2,4	14,8±1,5	15,7±0,5	0,00	18,4±1,6	24,2±1,7	17,5±0,3	0,01
Церулоплазмин, мг/л	369,8±12,5	406,3±14,1	366,9±13,5	0,053	388,5±10,6	416,3±8,8	356,4±9,2	0,04
SH-группы, ммоль/л	17,2±1,3	13,3±0,4	12,4±0,4	0,004	16,5±0,5	19,5±1,3	14,4±0,4	0,03

фруктов и молочной продукции) формирует недостаточную энергетическую ценность рациона, витаминов и микроэлементов.

Сроки родоразрешения беременных с анемией (17,8% в дагестанской популяции и 25,9 – якутской) и частота кесарева сечения (12,8 и 14,1% соответственно) не имели межгрупповых отличий. Вес новорожденных оказался меньше в группе с АХЗ, чем ЖДА (2850 ± 140 г/л против 2970 ± 280 г/л у дагестанок), однако этнические особенности строения скелета объясняют меньшие параметры детей в якутской популяции (2760 ± 160 г/л против 2850 ± 130 г/л ($p=0,0005$)).

Характер хронической гипоксии (гемическая, циркуляторная и тканевая) и степень компенсаторно-приспособительных механизмов у беременных с анемией влияли на адаптацию новорожденного к внеутробным условиям существования (табл. 2).

Малый гестационный срок при рождении имели 8,6% детей в дагестанской и 12,9% в якутской популяции, гипотрофию – в группе с АХЗ ($p<0,05$). Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных (омфалит, конъюнктивит, дакриоцистит, везикуллопустилез) в группах с АХЗ определял высокий инфекционный потенциал матерей. Признаки морфофункциональной незрелости новорожденных (МФН) в группе с АХЗ выявляли в полтора раза чаще в дагестанской популяции ($p=0,0005$, $\chi^2=18,8$), чем в якутской ($p=0,04$, $\chi^2=4,2$). Церебральную ишемию имели чаще новорожденные от матерей с АХЗ – в 1,8 ($p=0,002$, $\chi^2=11,0$) и 1,7 раза ($p=0,04$, $\chi^2=4,9$), чем с ЖДА в выборке дагестанок и якуток соответственно.

Особенности обмена железа и гемограммы беременных с анемией представлены в табл. 3.

Истинный ДЖ подтверждали при низком уровне ферритина (100,0%) и сывороточного железа ($8,2 \pm 2,6$ мкмоль/л). Секвестрация железа в макрофагах при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях сопровождалась повышением СРБ и/или сдвигом лейкоцитарной формулы, повышением ферритина (85,6%) или его нормативными значениями (14,4%). Более выраженный дефицит общего белка имели беременные с АХЗ.

Результаты исследования оксидантного профиля крови беременных с анемией различного генеза представлены в табл. 4.

Снижение эритропоэза при АХЗ сопровождалось выраженным дис-

балансом продукции гидроперекисей и факторов антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, эритроцитов, сульфгидрильные группы). Беременных с истинным ДЖ отличало сбалансированное повышение уровня про- и антиоксидантных факторов. Содержание церулоплазмينا оказалось статистически значимо выше при АХЗ, чем в группе с ЖДА, только у жительниц Якутии ($p=0,01$). Представления о выраженном повреждении тканей плаценты у беременных с АХЗ в дагестанской выборке основывались на избыточной продукции МДА при умеренном антиоксидантном потенциале сыворотки крови (каталаза плазмы, эритроцитов, сульфгидрильные группы).

Выполненное нами исследование показало влияние на развитие анемии беременных совокупности факторов – окружающей среды (экологический биотоп), биологического и социального [18]. Воздействие низких температур в Республике Саха определяет большую потребность организма в железе вследствие адаптивной активации основного обмена, выявленной у эскимосов, якутов, эвенов и чукчей [3]. Вероятно, дисбаланс процессов анаболизма и катаболизма у коренного населения Якутии выступает причиной развития акклиматизационного ДЖ. Климатогеографические условия проживания дагестанок с низким содержанием кислорода в воздухе (горы) сопровождаются компенсаторным увеличением количества эритроцитов. Физиологические потребности в гемоглобине у людей, проживающих на больших высотах, возрастают на фоне низкой концентрации кислорода в атмосфере [13]. Исследование в Мьянме показало более низкую вероятность анемии среди женщин, живущих в холмистой зоне, в сравнении с другими зонами страны [23].

Влияние экологического фактора обнаружено нами в дагестанской популяции: степень тяжести анемии преобладала у городских жительниц в сравнении с сельскими, жительниц равнинной местности в сравнении с проживающими в горных аулах. Вероятно, воздействие факторов внешней среды на микроэлементные нарушения и функциональную активность эритроидного ростка крови является интегральным.

Нами подтверждена связь неудовлетворительного питания матери с формированием антенатальных и перинатальных факторов риска. Дефицит в рационе беременных животного белка, овощей, фруктов и ягод свя-

зывают с их низким образовательным уровнем, недостаточной информированностью о потребностях будущих матерей. Развитию анемии беременных Крайнего Севера способствовало несбалансированное питание, с увеличением доли углеводов (рафинированного сахара и крахмала) и снижением животного белка.

Развитие АХЗ на фоне паразитарных инвазий определяли условия проживания и пищевые привычки женщин различных этносов [17]. Причинами инфицирования считают несоблюдение содержания домашних животных, потребление местным населением Якутии в сыром виде мяса, рыбы, неудовлетворительную обработку овощей и фруктов.

Изучение преморбидного фона беременных с анемией подтверждает необходимость выявления и устранения управляемых факторов риска осложнений беременности. Выявление биомаркеров воспаления у беременных с анемией на фоне нормального или повышенного уровня ферритина позволяют диагностировать развитие АХЗ [15]. Влияние воспалительных процессов на снижение концентрации гемоглобина было отмечено в недавнем исследовании BRINDA [16].

Высокую перинатальную заболеваемость у женщин с анемией следует рассматривать как следствие сформировавшейся до беременности ангиопатии сосудов матки [14]. Последствия хронической гипоксии оказались более выражены у беременных с АХЗ [19]. Антропометрические особенности детей коренного населения Якутии, соответствующие нижним центильным границам нормативов, объясняют их маловесность при наличии у матерей АХЗ [4].

Ряд физиологических изменений, называемый адаптационным сдвигом, у коренных жительниц Якутии сопровождается активацией перекисных процессов в условиях повышенного расхода энергетических резервов и увеличения скорости основного обмена [3].

Избыточную активность ПОЛ у коренного и пришлого населения Крайнего Севера в сравнении с средними широтами компенсирует эволюционно нарабатанный поколениями аборигенов достаточный уровень эндогенных антиоксидантов [6]. Характер биохимических изменений у всех беременных с АХЗ превосходит «адаптивную арктическую норму», однако степень снижения резервных и компенсаторных возможностей оказалась выше в

дагестанской популяции [7]. Повреждающее влияние гидроперекисей у дагестанок с АХЗ приводило к более значительной дестабилизации клеточных мембран, нарушению деления и роста клеток, истощению эритроидного роста за счет выраженного дефицита SH-групп, каталазы в сыворотке крови и эритроцитах.

Заключение. Исследование показало многообразие факторов риска и условий, способствующих развитию анемии на фоне ограниченных запасов железа и более низкой концентрации гемоглобина в различных этнических выборках (экологического биотопа, биологического и социального).

Представления о биологических механизмах АХЗ основаны на исследовании уровня сывороточных белков острой фазы воспаления и про- и антиоксидантных факторов. Нарушение регуляции обмена железа при АХЗ сопровождается избыточной продукцией гидроперекисей, выраженным снижением антиоксидантного потенциала в дагестанской популяции в сравнении с якутской. Развитие анемии населения Крайнего Севера протекает на фоне эволюционно сложившихся адаптационно-гомеостатических физиологических характеристик организма.

Повышенный риск неблагоприятных исходов беременности (низкая масса тела новорожденных, малая для гестационного возраста масса тела, церебральная ишемия) чаще имели женщины с АХЗ.

Подтверждение сложной этиологии анемии позволяет выявлять и устранять управляемые факторы риска заболевания на преемственном этапе (восполнение ДЖ и эссенциальных микронутриентов, лечение инфекций и воспалительных заболеваний) для улучшения гематологического статуса матери и исходов беременности.

Литература

1. Абдулазизов А.И. Анализ заболеваемости паразитозами у амбулаторных и стационарных больных республики Дагестан (РД) за последние 10 лет / А.И. Абдулазизов // Успехи современного естествознания. 2006. № 12. С. 13-18.
2. Abdulazizov A.I. Analysis of parasitosis in outpatients and inpatients of the republic of Dagestan over the past 10 years / A.I. Abdulazizov // Success of modern natural science. 2006; 12:13-18.
3. Айгунова М.Г. Изучение распространенности железодефицитной анемии в республике Дагестан / М.Г. Айгунова // Евразийское научное объединение. 2018. № 5-4 (39). С. 224-226.
4. Aigunova M.G. Study of the prevalence of iron deficiency anemia in the republic of Dagestan / M.G. Aigunova // Eurasian Scientific Association. 2018; 5-4 (39):224-226.
5. Биохимические аспекты патологии человека на Севере / Г.Е. Миронова, З.Н. Кривошапкина, Л.Д. Олесова и др. // Молекулярно-клеточные аспекты патологии человека на Севере: мат-лы науч.-практ. конф. - Якутск, 2007. - С. 5-7.
6. Biochemical aspects of human pathology in the North. Molecular-cellular aspects of human pathology in the North: materials of scientific-practical conference / G.E. Mironova, Z.N. Krivoshepkins, L.D. Olesova et al. // Yakutsk. 2007: 5-7.
7. Бурцева Т.Е. Методические и медицинские основы сетевой информационной поддержки медицинского обеспечения детского населения в регионах Крайнего Севера: дисс. канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2005; 130 с.
8. Burtseva T.E. Methodological and medical foundations of network information support for medical support of the children's population in the Far North regions: dissertation of Cand. of medical sciences. Saint-Petersburg, 2005; 130.
9. Гигиеническая оценка пищевого статуса населения республики Саха (Якутия) / Ж. Р. Шестакова, М.М. Барабанова, М.А. Варламова и др. // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. № 4-1 (94). С. 101-104.
10. Hygienic assessment of the nutritional status of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / J.R. Shestakova, M.M. Barabanova, M.A. Varlamova et al. // International research journal. 2020; 4-1 (94):101-104.
11. Здоровье населения и экология Республики Саха (Якутия): методическое пособие / П.Г. Петрова, А.Я. Кульберг, А.И. Воложин, Ф.А. Захарова // М., 1995. - 86 с.
12. Population health and the environment in the Sakha Republic (Yakutia): a methodological manual / P.G. Petrova, A.Y. Kulberg, A.I. Volozhin, F.A. Zakharova // Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 1995: 86.
13. Морфологические и физиологические особенности коренного населения Крайнего Севера / Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, Т.С. Неустроева, М.С. Саввина // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 2. С. 114-118.
14. Morphological and physiological characteristics of the indigenous population of the Far North / T.E. Uvarova, T.E. Burtseva, T.S. Neustroeva, M.S. Savvina // Far Eastern medical journal. 2009; 2: 114-118.
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2020 году: Государственный доклад. - Якутск, 2020: 306 с.
16. «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation» in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2020: State report». - Yakutsk: 306 p.
17. Хасаев А.Ш. Влияние некоторых природных экологических факторов на развитие гипохромной анемии в Дагестане / А.Ш. Хасаев, И.А. Шамов // Проблемы экологической медицины: мат-лы 1-й республикан. науч.-практ. конф. Под ред. С.А. Абукуева, Д.Г. Хачирова. 2012. С. 206-211.
18. Khasaev A. Sh. The influence of some natural environmental factors on the development of hypochromic anemia in Dagestan / A. Sh. Khasaev, I.A. Shamov // Problems of environmental medicine: materials of the 1st republican scientific-practical conference. edited by S.A. Abusuev, D.G. Khachirov. 2012: 206-211.
19. Шамов И.А. Железодефицитная анемия: фенотипические и генетические аспекты / И.А. Шамов, К.Б. Булаева, А.Р. Ахмедова. - Махачкала: Деловой мир, 2007. 117с.
20. Shamov I.A. Iron deficiency anemia: phenotypic and genetic aspects / I.A. Shamov, K.B. Bulaeva, A.R. Achmedova. Makhachkala: Delovoy Mir LLC. 2007; 117.
21. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии на Крайнем Севере // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера». 2011. Т.3, №3: 390-408.
22. Shubik V.M. Problems of environmental immunology in the Far North. / V.M. Shubik // Interdisciplinary scientific and applied journal «Biosphere» 2011; 3(3): 390-408.
23. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol // Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
24. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data / G.A. Stevens, M.M. Finucane, L.M. De-Rigil et al. // Lancet Global Health. 2013;1:16–25. doi: 10.1016/s2214-109x(13)70001-9
25. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns / M. Lelic, G. Bogdanovic, S. Ramic, E. Brkicovic // Med Arch. 2014;68(3):184-7. doi: 10.5455/med-arch.2014.68.184-187.
26. Northrop-Clewes CA. Interpreting indicators of iron status during an acute phase response—lessons from malaria and human immunodeficiency virus / C.A. Northrop-Clewes // Ann Clin Biochem. 2008;45:18–32. doi: 10.1258/acb.2007.007167
27. Overview of the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) Project / P.S. Suchdev, S.M. Namaste, G.J. Aaron et al. // Adv Nutr. 2016;7:349–56.
28. Predictors of anemia in women of reproductive age: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project / J.P. Wirth, B.A. Woodruff, R. Engle-Stone // Am J Clin Nutr. 2017;106(Suppl 1):416S–427S. doi: 10.3945/ajcn.116.143073.
29. Prevalence of Anemia and Its Associate Factors among Women of Reproductive Age in Lao PDR: Evidence from a Nationally Representative Survey / S. Keokenchanh, S. Kounnavong, A. Tokinobu et al. // Anemia. 2021:8823030. doi:10.1155/2021/8823030
30. Scholl T.O. Maternal iron status: Relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate / T.O. Scholl // Nutrition Reviews. 2011;69(1):23–29. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x.
31. Tay S.C.K. Parasitic infections and maternal anaemia among expectant mothers in the Dangme East District of Ghana / S.C.K. Tay, E.A. Nani, W. Walana // BMC Research Notes. 2017;10:1–9. doi: 10.1186/s13104-016-2327-5.
32. The association between iron-deficiency anemia and adverse pregnancy outcomes: a retrospective report from Pakistan / T. Mahmood, A.U. Rehman, G. Tserenpil et al. // Cureus. 2019;11(10): p.e5854. doi: 10.7759/cureus.5854.
33. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization. Accessed August 28, 2017.
34. Win H.H. Geographical disparities and determinants of anaemia among women of reproductive age in Myanmar: analysis of the 2015–2016 Myanmar demographic and health survey. WHO South-East Asia / H.H. Win, M.K. Ko // Journal of Public Health. 2018;7:107–113.
35. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Anaemia Policy Brief. Geneva, Switzerland: WHO; 2012. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/148556/1/WHO_NMH_NHD_14.4_eng.pdf.

О.В. Долгих, А.А. Мазунина, Н.А. Никоношина

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА БЕЛКА-ПЕРЕНОСЧИКА ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ 1B1 *OATP1B1* RS2306283 У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.04

УДК 616.441-008.63

Изучен полиморфизм гена белка-переносчика органических анионов 1B1 *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с изменениями эндокринной регуляции, у детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в условиях Крайнего Севера. Установлено, что эндокринный профиль детей с патологией щитовидной железы, проживающих в условиях йододефицита на Крайнем Севере, характеризуется дисбалансом гипофиз-тиреоидной системы по критерию повышения содержания ТТГ на фоне снижения содержания йода в моче, что свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы. Установленная повышенная частота С-аллеля гена *OATP1B1* (rs2306283) указывает на формирование патогенетических тенденций в транспорте гормонов щитовидной железы при наличии заболеваний щитовидной железы в условиях естественного дефицита йода. Определение полиморфного маркера генотипа гена *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с избыточным уровнем ТТГ на фоне дефицита йода в биосредах, может быть использовано для профилактики, ранней диагностики и индивидуальной терапии заболеваний щитовидной железы у населения йододефицитных территорий.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, щитовидная железа, Крайний Север, йод.

The polymorphism of the organic anion transporter protein 1B1 *OATP1B1* rs2306283 gene associated with the changes of endocrine regulation in living in the Far North children with thyroid diseases was studied. The endocrine profile of children with established thyroid pathology living in conditions of iodine deficiency in the Far North is characterized by an imbalance of the pituitary-thyroid system according to the criterion of an increase in TSH content against the background of a decrease in iodine content in urine ($p < 0.05$), which indicates a decrease in the functional activity of the thyroid gland. The established increased C-allele frequency of the *OATP1B1* gene (rs2306283) indicates the formation of pathogenetic trends in the transport of thyroid hormones in the presence of thyroid diseases in conditions of natural iodine deficiency. Genotyping of the *OATP1B1* gene (rs2306283) polymorphic markers associated with excessive TSH levels against the background of iodine deficiency in biological media can be used for prevention, early diagnosis and personal therapy of thyroid diseases in the population of iodine-deficient territories.

Keywords: gene polymorphism, thyroid gland, Far North, iodine.

Введение. Повышенный уровень распространенности йододефицитных заболеваний, включая патологии щитовидной железы, является чрезвычайно актуальной и социально значимой проблемой для России, так как значительная часть территории страны находится в зоне дефицита йода. Территория Крайнего Севера России также является йододефицитным регионом вследствие вечной мерзлоты, особенностей водосбора в период таяния снегов, недостаточного проникновения на эти территории воздушных масс с океана, что в сумме приводит к абсолютному дефициту йода в биосфере [11].

Йод - жизненно важный микроэлемент, необходимый для нормального

роста и развития человека, является составной частью гормонов щитовидной железы – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [9]. Хронический дефицит йода приводит к развитию гипотиреоза, эндемического и узлового зоба, а также может обуславливать аномалии развития нейронов, развитие умственной и физической отсталости у детей вследствие неадекватной продукции гормонов щитовидной железы. На территориях в зоне дефицита йода наблюдается повышенный уровень заболеваемости по классу патологий щитовидной железы, включая эндемический зоб, гипотиреоз и другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью. Так, на территории Крайнего Севера частота патологии щитовидной железы среди детей препубертатного возраста составляет до 70% [12].

Полиморфные варианты генов ассоциируются с функциональными изменениями продуктов экспрессии и, как следствие, определяют уровень ферментативной активности соответствующих белков. Поэтому различные индивидуумы могут обладать повышенной устойчивостью либо избыточной чувствительностью к действию

повреждающих факторов окружающей среды в зависимости от конкретных особенностей их генома и функциональной активности конкретных ферментов [1]. Поддержание гомеостаза у детского населения промышленных центров в условиях йодного дефицита, оптимизация соотношения и гиперактивация тиреоидных гормонов обеспечиваются и контролируются гипофиз-тиреоидной системой [4]. Следовательно, полиморфизм генов-транспортеров тиреоидных гормонов, включая ген белка-переносчика органических анионов 1B1 (*OATP1B1*), приводит к изменению их функциональной активности, что создает повышенный риск развития патологии щитовидной железы у детей, проживающих в условиях дефицита йода на территории Крайнего Севера [6]. Актуальным и перспективным является изучение не только генетических предикторов, но и модифицированных условиями Крайнего Севера продуктов их экспрессии, участвующих в патогенезе и формировании заболеваний щитовидной железы у детей. Исследование проведено в рамках выполнения отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора 2021 г.

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **МАЗУНИНА Алена Александровна** – м.н.с., alena-osa@bk.ru, ORCID: 0000-0002-3579-4125, **НИКОНОШИНА Наталья Алексеевна** – аспирант, м.н.с., nat08.11@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7271-9477.

Цель работы: изучение полиморфизма гена белка-переносчика органических анионов 1B1 *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с изменениями эндокринной регуляции, у детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование биологического материала (кровь, моча, буккальный эпителий) детей русской национальности в возрасте 3–10 лет, проживающих в г. Норильск и г. Дудинка Красноярского края в условиях йодного дефицита на территории Крайнего Севера. Группу наблюдения составили 52 ребенка с диагностированными заболеваниями щитовидной железы: E00 Синдром врожденной йодной недостаточности, E01 Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния; E01.2 Зоб (эндемический), связанный с йодной недостаточностью, неуточненный; E03.9 Гипотиреоз неуточненный. В группу сравнения вошли 54 ребенка без установленной патологии эндокринной системы.

Исследование выполнено в соответствии с нормами Хельсинкской

декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» 1975 г. с дополнениями 1983 г., в гармонизации с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Родители или иные законные представители несовершеннолетних подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования детей.

Определение йода в моче проводилось с использованием унифицированной методики на спектрофотометре ПЭ-5400УФ («Экросхим», Россия). Определение уровня ТТГ проводилось методом ИФА («Хема-медика», Россия) на анализаторе Elx808 (BioTek, США).

Генотипирование по полиморфизму T388C гена белка-транспортера анионов *OATP1B1* (rs2306283) проведено методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 (BioRad, США). Генетический материал выделен из буккального эпителия с применением набора реагентов для экстракции ДНК из клинического материала («Синтол», Россия). Генотип

человека определяли методом аллельной дискриминации в программе TaqMan.

Для статистической обработки результатов применялись методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (U-критерий Манна-Уитни) математической статистики с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и его стандартной ошибки (m) изученных показателей. Анализ ассоциаций вариантных генотипов с развитием патологии щитовидной железы проводили с использованием показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (CI). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате биохимического анализа биологических сред детского населения Крайнего Севера показано, что у детей с патологиями щитовидной железы значимо снижено содержание йода в моче по отношению к аналогичным значениям группы сравнения и к референтному уровню ($p < 0,05$). При этом содержание йода в моче у

Таблица 1

Содержание йода в биосредах детского населения Крайнего Севера

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения (n=52)	Группа сравнения (n=54)
Йод [моча], мкг/100 см ³	10,00-50,00	6,45±1,06 ^{*/**}	9,93±2,21

* Различия статистически значимы относительно референтного уровня ($p < 0,05$).

** Различия статистически значимы относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание тиреотропного гормона в крови детского населения Крайнего Севера

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения (n=52)	Группа сравнения (n=54)
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,30-4,00	3,78±0,48*	3,13±0,36

* Различия статистически значимы относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Распределение частоты генотипов и аллелей гена *OATP1B1* у детского населения Крайнего Севера

Ген	Генотипы/Аллели	Группа наблюдения (n=52)	Группа сравнения (n=54)
<i>OATP1B1</i> (rs2306283)	ТТ	0,32	0,45
	ТС	0,38	0,40
	СС	0,30	0,15
	Т	0,51*	0,65
	С	0,49**	0,35

* OR=0,56 (CI: 0,32-0,98).

** OR=1,79 (CI: 1,03-3,09).

детей группы сравнения сопоставимо с нижней границей референтного уровня (табл. 1).

При изучении показателей эндокринной регуляции обследованных детей по критерию уровня гормонов щитовидной железы было обнаружено, что содержание тиреотропного гормона у детей группы наблюдения в 1,2 раза выше группы сравнения ($p < 0,05$). При этом показатели обеих групп находятся в пределах референтного уровня (табл. 2).

Уровень тиреотропного гормона в крови точно отражает функциональное состояние щитовидной железы. Повышение уровня ТТГ свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы, что негативно сказывается на росте и развитии детского организма [2]. Актуальной проблемой современной эндокринологии является установление адекватного референтного уровня ТТГ. По установленным нормам уровень ТТГ более 4-5 мЕд/л свидетельствует о патологии щитовидной железы, однако эксперты Национальной академии клинической биохимии США предлагают снизить верхний предел уровня ТТГ в крови с 4,0 до 2,0-2,5 мЕд/л [8], что позволит расширить группу риска данной патологии.

При анализе распределения частоты аллелей гена *OATP1B1* (rs2306283) у детей с заболеваниями щитовидной железы установлено, что частота вариантного аллеля С выше в 1,4 раза, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В группе наблюдения 32% детей имеют гомозиготный генотип дикого типа Т/Т, 38% детей являются носителями гетерозиготного Т/С генотипа и 30% детей имели гомозиготный минорный генотип С/С. В группе сравнения 45% детей имеют генотип дикого типа Т/Т, 40% детей являются носителями гетерозиготного Т/С генотипа, 15% детей имеют вариантный гомозиготный С/С генотип (табл. 3).

Ген *OATP1B1* кодирует мембранный белок-переносчик органических анионов В1, регулирующих клеточный транспорт ряда эндогенных веществ и клинически важных лекарственных препаратов. [5]. В частности, белок *OATP1B1* осуществляет транспорт гормонов щитовидной железы [15]. В научной литературе описано более 50 несинонимичных SNP данного гена, формирующих при взаимодействии различные гаплотипы. Одними из наиболее изученных SNP гена являются с.521Т>С / Val174Ala (rs4149056), а также с.388А>G / Asn130Asp (rs2306283).

Данные полиморфные варианты гена *OATP1B1* находятся в неустойчивой связи друг с другом и сочетаются в различных гаплотипах. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что гаплотип с.388G-521С является вариантом с пониженной функциональной активностью и ассоциируется со значительным увеличением концентрации продукта экспрессии – белка *OATP1B1* в плазме крови [13, 14].

Метаанализ изучения распределения частоты с.521Т>С полиморфизма гена *SLCO1B1* у 941 чел. из 52 популяций из Африки, Ближнего Востока, Азии, Европы, Океании и Америки выявил, что данный вариант широко распространен по всему миру. Однако распределение его частоты в различных популяциях неоднородно и варьируется от 1,9% у населения Субсахарской Африки до 24% в группе представителей коренных народов Америки [3]. В России частота ТТ генотипа гена *SLCO1B1* составляет 64,3%, Т/С – 31,0%, С/С – 4,7% [7].

Заключение. Таким образом, эндокринный профиль детей с установленной патологией щитовидной железы, проживающих в условиях йододефицита на Крайнем Севере, характеризуется дисбалансом системы щитовидной железы. Пониженное содержание йода в моче обследованных детей сочетается с избыточным содержанием ТТГ, что свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы. Установленная повышенная частота С-аллеля гена *OATP1B1* (rs2306283) указывает на формирование патогенетических тенденций в транспорте гормонов щитовидной железы при наличии заболеваний щитовидной железы в условиях естественного дефицита йода. Определение полиморфного маркера генотипа гена *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с избыточным уровнем ТТГ на фоне дефицита йода в биосредах, может быть использовано для профилактики, ранней диагностики и индивидуальной терапии заболеваний щитовидной железы у населения йододефицитных территорий. В дальнейшем планируется анализ генетических предикторов и продуктов их экспрессии, участвующих в формировании и патогенезе заболеваний щитовидной железы у детей, проживающих на йододефицитных территориях Крайнего Севера, в том числе в сравнительном аспекте с населением других природно-географических зон.

Литература

1. Беляева Е.В. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы класса пи у подростков из этнической группы бурят, проживающих в Иркутской области / Е.В. Беляева, О.А. Ершова // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т.1, №5. – С.165-169.
2. Belyaeva EV, Yershova OA. Polymorphism of gene glutathion-s-transferase pi in teenagers from Buryat ethnic group living in the Irkutsk region. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(5):165-169. DOI:10.12737/23418
3. Демин Д.Б. Тиреоидный статус и физическое развитие детей, проживающих на различных географических широтах Европейского Севера / Д.Б. Демин, Л.В. Поскотникова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, №2. – С.144-146.
4. Demin DB, Poskotinova LV. Thyroid status and physical development at children living in different latitudes in European North. Pediatrics named after G.N. Speransky. 2009;87(2):144-146.
5. Кабакова А.В. Генетический полиморфизм и эффективность гипоплипидемической терапии / А.В. Кабакова, А.С. Галаявич // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т.9, №3. – С.75-81.
6. Kabakova AV, Galyavich AS. Genetic polymorphism and efficiency of lipid-lowering therapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016;9(3):75-81. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(3).75-81.
7. Взаимосвязь экологических факторов и йододефицита у детей промышленных центров Байкальского региона / А.Н. Карчевский, Н.И. Маторова, А.В. Прусакова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2004. – Т.2, №1. – С.148-152.
8. Interrelations of ecological factors and iodide deficiency in the children in industrial centers of Baikal region. Karchevsky AN, Matorova NI, Prussakovat AV, Efimova NV, Rychagova OA, Lisetskaya LG, Zhurba OM. Acta Biomedica Scientifica. 2004;2(1):148-152. (In Russ.).
9. Ген *SLCO1B1* в аспекте фармакогенетики / М.Ю. Котловский, А.А. Покровский, О.С. Котловская [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – №1. – С.5-15.
10. *SLCO1B1* gene in the aspect of pharmacogenetics. Kotlovskiy MYu, Pokrovskiy AA, Kotlovskaya OS, Osedko AV, Osedko OYA, Titova NM, Titov VN, Kotlovskiy YuV, Trifonova OYu, Dygai AM. Siberian medical review. 2015;1:5-15. (In Russ.).
11. Нюгрод Б. Комбинированная терапия L-T4+L-T3 в лечении гипотиреоза / Б. Нюгрод, Г. Перрильд // Thyroid International. 2013;2:1-16.
12. Nygaard B, Perrild H. Combination therapy L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. Thyroid International. 2013;2:1-16.
13. Влияние полиморфизма генов *HMGR* и *SLCO1B1* на развитие гиперхолестеринемии, как фактора риска ишемической болезни сердца, и лечение симвастатином / А.А. Покровский, А.В. Оседко, М.Ю. Котловский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С.196.
14. Influence of *HMGR* and *SLCO1B1* genes polymorphism on development of hypercholesterolemia, a risk factor of coronary heart disease, and treatment with simvastatin. Pokrovskiy AA, Osedko AV, Kotlovskiy MYu, Osedko OYA, Iskra IP, Yakimenko AV, Kurdoyak EV, Yakimovich IYu, Aksyutina NV, Titova NM, Kotlovskiy YuV, Dygai AM. Modern problems of science and education. 2015;6:196.
15. Самсонова Л.Н. Нормативы уровня тиреотропного гормона в крови: современное со-

стояние проблемы / Л.Н. Самсонова, Э.П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т.53, №6. – С.40-43.

Samsonova LN, Kasatkina EP. Standards of blood thyroid-stimulating levels: state-of-the-art. *Problems of Endocrinology*. 2007;53(6):40-43. DOI:10.14341/probl200753640-43.

9. Сапожникова И.Е. Йододефицитные заболевания: причины и следствия / И.Е. Сапожникова, Б.Ф. Немцов // Вятский медицинский вестник. – 2007. – №2-3. – С.27-32.

Sapozhnikova I.E, Nemtsov B.F. Iodine deficiency diseases: causes and effects. *Vyatka Medical Bulletin*. 2007;2-3:27-32.

10. Селина Е.В. Тиреоидный статус у детей с различной степенью увеличения щитовидной железы, проживающих в неблагополучном районе Забайкалья / Е.В. Селина, Г.И. Бишарова, Т.А. Чупрова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – Т.2, №84. – С.59-61.

Selina EV, Bisharova GI, Chuprova TA. Thyroid status in children with various degree of increase of thyroid gland who live in ecologically unfavorable area of Transbaikalia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2(84):59-61.

11. Селятицкая В.Г. Йододефицит и тиреоидная патология у пришлых жителей Мирнинского района Республики Саха (Якутия): итоги 15-летнего наблюдения / В.Г. Селятицкая // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2010. – Т.30, №3. – С.99-104.

Selyatitskaya VG. Iodine deficiency and thyroid pathology in non-aborigines of the Mirny region of Republic Sakha (Yakutiya): 15-year monitoring results. *The Siberian scientific medical journal*. 2010;30(3):99-104.

12. Туровина Е.Ф. Динамика зобной эндемии коренного и пришлого населения Крайнего Севера / Е.Ф. Туровина, Л.А. Суплотова, Н.А. Новаковская // *Сибирский меди-*

цинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т.64, №6. – С.32-35.

Turovinina EF, Suplotova LA, Novakovskaya NA. Dynamics of endemic goiter children of natives and arrived the population Far North. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2006;64(6):32-35.

13. Francis Lam Y.W. *SLCO1B1* [Электронный ресурс]. ScienceDirect/ <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/slco1b1> (Дата обращения 29.09.2021).

14. Gene [Электронный ресурс]. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=OAT-P1B1%20%28rs2306283%29> (Дата обращения 29.09.2021).

15. *SLCO1B1* gene: [Электронный ресурс] // MedlinePlus Trusted Health Information for You. –URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/slco1b1/#resources>. (Дата обращения: 27.08.2021).

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.05

УДК 616.155.394.5:616.9

Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ НЕЙТРОПЕНИИ

Течение инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении сопровождается более значительными снижением процента активных фагоцитов и повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Это происходит на фоне низкого содержания пропердина, что является риском хронического течения болезни. Дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов при нейтропении обусловлен недостаточностью основного фактора хемотаксиса C5a, являющегося продуктом ферментативного расщепления C5. Повышение содержания аутоантител, что характерно для вирусной патологии, говорит в пользу более значимого уровня цитолитической и секреторной функции нейтрофилов при нейтропении.

Ключевые слова: нейтропения, вирусная инфекция, фагоцитоз, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела.

The course of infection of viral etiology against the background of neutropenia is accompanied by a more significant decrease in the percentage of active phagocytes and an increase in the concentration of circulating immune complexes, which occurs against the background of a low content of properdin, which is a risk of a chronic course of the disease. The deficiency of the phagocytic activity of neutrophils in neutropenia is due to the insufficiency of the main chemotaxis factor C5a, which is a product of the enzymatic cleavage of C5. An increase in the content of autoantibodies, which is characteristic of viral pathology, speaks in favor of a more significant level of cytolytic and secretory function of neutrophils in neutropenia.

Keywords: neutropenia, viral infection, phagocytosis, circulating immune complexes, autoantibodies.

Введение. Нейтропения не является обязательным гематологическим проявлением большинства болезней. При инфекционных болезнях, непосредственно не поражающих органы кроветворения, нейтропении не связаны с нарушением процессов созревания и дифференцировки нейтрофилов. При инфекциях нейтропения носит временный характер и в основном исчезает при выздоровлении. Но наличие нейтропении не оказывает положительного влияния на течение любого воспалительного процесса, в

том числе и вирусной этиологии. Вопросы нейтропении мало привлекают внимание исследователей, но от этого они не становятся малоактуальными. На Севере, где нейтропении довольно широко распространены и зависимы от климато-географических условий жизни, вопросы, связанные с ними, становятся очень злободневными. Нейтропения часто сочетается с дефицитом активных фагоцитов. В сочетании с дефицитом фагоцитарной защиты она создает серьезные дефекты естественной и приобретенной резистентности к различным неблагоприятно влияющим на человека факторам. Частота регистрации дефицита фагоцитарной защиты у практически здоровых детей в возрасте 1-1,5 года в среднем составляет 5,56±0,24%, у детей 10-12 лет уровень регистрации данного иммунодефицита увеличивается до 8,39±0,31%, и в возрасте 16-19

лет частота дефицита фагоцитарной активности нейтрофилов составляет уже 29,76±0,84% [6]. Исходя из данных В.А. Алмазова (1981), D.C. Dale (1995) и M.A. Lichtman (1995), частота регистрации так называемых «спонтанных» нейтропений довольно значительна [1, 14, 21]. Нейтропения регистрируется в первые часы после введения вакцин, при инфицировании респираторными вирусами, при некоторых бактериальных инфекциях [2, 5, 7, 10].

Цель исследования – установить особенности течения инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении.

Материалы и методы исследования. Проанализированы иммунологические результаты преаналитического и аналитического этапов обследования 628 чел. с вирусной инфекцией в возрасте 31-51 года, проживающих в г. Архангельск, обратившихся в Центр профессиональной диагностики «Био-

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, Институт физиологии природных адаптаций, г. Архангельск: **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, dobrodeevalk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5080-6502, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifpa-svetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4828-6485.

лам» после перенесенного заболевания с установленным ранее диагнозом, из них 126 чел. с энтеровирусной инфекцией, 164 – герпетической инфекцией, 223 – ОРВИ, 115 – гриппом. В качестве группы сравнения было обследовано 359 практически здоровых человек указанного возраста, проживающих в г. Архангельске.

Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями документа «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 г. с изменением и дополнением от 2013 г.).

Для исследования брали периферическую венозную кровь из локтевой вены утром натощак. Количество клеток лейкограммы и фагоцитоз нейтрофилов подсчитывали в мазках крови, окрашенных методом по Романовскому-Гимзе; подсчет производили из расчета на 100 клеток. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с соответствующими реактивами определяли содержание фактора

Р системы комплемента (пропердин) («Cloud-Clone Corp.», CCC, Wuhan), C4, C3, C5-компонентов системы комплемента («AssayPro», США). Определяли аутоантитела к двуспиральной ДНК (ds-DNA), рибонуклеопротеидам (RNP), аутолейкоагглютинины. Аутоантитела выявляли с помощью ИФА с использованием наборов ENA Profile фирмы «Bio-Rad» (США) и ORGenTec Diagnostika (Германия). Учет результатов проводили на спектрофотометре серии Multiskan (Финляндия) и на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Сывороточные аутоантитела к лейкоцитам определяли в реакциях лейкоагглютинации, результаты которых учитывали в препарате типа «толстая капля». Лейкоагглютинины определяли в разведениях 1/5, 1/20, 1/40, 1/80, 1/60 и т.д., титры которых регистрировали в $\log_2$. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК IgG) определяли стандартным методом преципитации с использованием 7,5 % ПЭГ-6000 в сыворотке крови. Реакцию оценивали на автоматическом иммуноферментном ана-

лизаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Дефицит содержания нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения) устанавливали при содержании $< 2,0 \times 10^9$ клеток/л.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Частота регистрации нейтропении при вирусных инфекциях колеблется в пределах 12,56-26,96% ($19,46 \pm 1,23\%$), наиболее часто выявляется при гриппе и энтеровирусной инфекции. Дефицит активных фагоцитов и нейтропения совпадают в 78-93% при вирусных инфекциях (табл. 1).

Инфекция сопровождается повышением содержания в крови ЦИК; статистически значимые различия выявлены относительно ЦИК IgG, концентрации которых выше у больных с нейтропенией (табл. 2).

Снижение процента фагоцитирующих нейтрофилов при вирусных инфекциях вне зависимости от эти-

Таблица 1

Частота регистрации дефектов иммунной защиты при вирусных инфекциях у взрослых людей (количество / %)

Показатель	Энтеровирусная, n=126	Герпетическая, n=164	ОРВИ, n=223	Грипп, n=115
Нейтропения	26 / 20,63	29 / 17,68	28 / 12,56	31 / 26,96
Дефицит активных фагоцитов	23 / 18,25	25 / 15,24	24 / 10,76	26 / 22,61
Нейтропения и дефицит активных фагоцитов	21 / 80,76	24 / 82,76	22 / 78,57	29 / 93,55

Таблица 2

Иммунологические параметры периферической крови у больных и практически здоровых людей при нейтропении и нормальном содержании нейтрофильных гранулоцитов ($M \pm m$)

Изучаемые параметры	Вирусная инфекция		Практически здоровые	
	нейтропения n=114	нормальное содержание нейтрофилов n=125	нейтропения n=134	нормальное содержание нейтрофилов n=225
	1	2	3	4
Нейтрофилы, 10^9 кл/л	$1,62 \pm 0,25$	$2,29 \pm 0,19$	$1,83 \pm 0,17$	$2,68 \pm 0,22$
% активных фагоцитов	$35,32 \pm 1,32$ *** ¹⁻³	$49,28 \pm 1,05$ *** ²⁻⁴	$41,34 \pm 1,93$	$54,27 \pm 1,26$
Пропердин, г/л	$0,33 \pm 0,03$ *** ¹⁻³	$0,27 \pm 0,04$ *** ²⁻⁴	$0,67 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,07$
C4, г/л	$0,52 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,05$
C3, г/л	$1,61 \pm 0,08$ *** ¹⁻³	$1,54 \pm 0,07$ *** ²⁻⁴	$0,62 \pm 0,09$	$0,53 \pm 0,09$
C5, г/л	$0,32 \pm 0,04$ *** ¹⁻²	$0,68 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,08$ *** ³⁻⁴	$0,49 \pm 0,06$
ЦИК IgG, г/л	$3,89 \pm 0,09$ *** ¹⁻³	$2,36 \pm 0,07$	$2,83 \pm 0,09$	$2,23 \pm 0,12$
Аутолейкоагглютинины, $\log_2$	$2,32 \pm 0,02$ * ¹⁻³	$2,86 \pm 0,08$ * ²⁻⁴	$1,49 \pm 0,07$	$1,36 \pm 0,09$
Анти dsDNA, МЕ/мл	$49,60 \pm 1,26$ *** ¹⁻²	$38,67 \pm 1,35$	$39,71 \pm 1,11$	$35,32 \pm 1,03$
Анти RNP, МЕ/мл	$0,79 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,13$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ологии инфекционного заболевания происходит на фоне низкого содержания пропердина – активатора альтернативного пути системы комплемента, а также нарастания концентраций C3. Не вдаваясь в детали функциональной активности системы комплемента, упомянем только основные понятия, имеющие отношение к анализируемым результатам. Классический путь активации комплемента начинается со связывания C1q с Fc-фрагментом комплементсвязывающих иммуноглобулинов (IgM, IgG1-3) и образования или их агрегатов, или комплексов с антигеном. Вслед за C1 вступают в активацию C4 и C2, и только после этого образуется C3-конвертаза. Альтернативный или пропердиновый путь активации сразу начинается с образования активных C3a и C3b без участия C1, C4 и C2 [18, 29]. Низкие концентрации C4 и незначительные колебания его концентраций свидетельствуют о преобладании активации системы комплемента альтернативным путем. Пропердин (от латинского *perdition* – разрушение, фактор Р) открыл L. Pillemer в 1954 г., электрофоретически – это γ -глобулин сыворотки крови. Длительное низкое содержание пропердина является плохим прогностическим признаком, а также риском затяжного или хронического течения болезни [4, 9]. Некомплементсвязывающие IgA и Fab-фрагменты всех классов иммуноглобулинов могут агрегировать не только антигены, также способны сразу активировать C3.

Дефицит содержания фагоцитирующих гранулоцитов сочетается с нейтропенией не только при вирусных инфекциях, но и у практически здоровых лиц; у больных с нейтропенией содержание фагоцитирующих нейтрофилов заметно ниже ($p < 0,01$). Причиной снижения фагоцитарной активности при нейтропении, на наш взгляд, является преимущественная экзоцитарная активность нейтрофилов. Сразу после контакта с объектом сначала часть гранул сливается с наружной поверхностью клеточной мембраны, затем разрывается или выбрасывается за пределы клетки, а фагоцитоз происходит значительно позже. Выделение пирогена является наиболее ранней реакцией активированных нейтрофилов в тканях и влечет за собой агрегацию гранул, выход катионных белков из лизосом, краевое стояние катионных белков под клеточной мембраной и секрецию их в межклеточную среду [11]. Снижение уровня содержания активных фагоцитов при активизации секреторной функции нейтрофилов

подтверждено достаточно большим количеством убедительных фактов [3, 8, 12, 19, 20, 22, 24, 35].

И у больных, и у практически здоровых лиц нейтропения сочетается с низким содержанием C5 ($p < 0,001$), что вполне объяснимо, поскольку фактор хемотаксиса C5a формируется преимущественно ферментом в лизосомных гранулах полиморфноядерных лейкоцитов. Активация сывороточного комплемента приводит к энзиматическому расщеплению C3 и C5 на фрагменты C3a и C5a, которые способствуют выделению гистамина, но только C5a является истинным хемотаксическим фактором для гранулоцитов [16, 23].

При наличии достаточного градиента концентрации хемоаттрактанта расположение рецепторов на поверхности мембраны клетки становится асимметричным, концентрируется на одном из полюсов в виде шапочки (кеппинг) и определяет направление её движения [15]. Хорошо изученные хемотаксические агенты являются компонентами активированного комплемента или короткими пептидами с N-концевыми формил-метиловыми остатками. Активизация системы комплемента может быть индуцирована бактериальными эндотоксинами, бактериальными клеточными стенками (зимозан), различными протеазами. Продукты бактериального роста стимулируют хемотаксис потому, что в отличие от эукариотических клеток, бактерии инициируют синтез продуктов с N-концевой формил-метионильной группой [28]. Количество таких вновь открываемых хемотаксических пептидов за последние годы насчитывает несколько сотен и число их продолжает нарастать, но, вероятнее всего, все эти вещества реагируют с одним и тем же общим мембранным рецептором нейтрофила. При повышенных концентрациях хемоаттрактанта активность хемотаксиса может даже снижаться. При больших концентрациях самых различных факторов хемотаксиса происходит снижение активности передачи сигнала и механизма концентрации рецепторов на псевдоподиях с параллельным увеличением секреции гидролаз, металлопротеаз и продукции свободных радикалов. При этом не снижается активность хемокинеза, что проявляется отсутствием или снижением выраженности заостренного фронта движения клеток в агарозе [26, 36]. Скорость и количество движущихся нейтрофилов заметно (в 10 и даже в 100 раз) снижается при низ-

ких концентрациях гранулоцитов [13].

Итак, при нейтропении ниже содержание в крови C5, который формируется преимущественно ферментом лизосомных гранул полиморфноядерных лейкоцитов, что приводит к низкому образованию продукта его энзиматического расщепления C5a – основного фактора хемотаксиса гранулоцитов. Содержание C5 у практически здоровых и больных лиц с нейтропенией заметно ниже в этих случаях, различия их концентраций в крови у больных и здоровых людей фактически не существенны. Кроме снижения содержания основного фактора хемотаксиса, при нейтропении ниже и их хемокинез.

Прилипание объекта к стенке фагоцита (опсонизация) обеспечивается обработкой объекта ферментом системы комплемента C3b и иммуноглобулинами. Опсоины известны с 1903 г. [34]. Они действуют как лиганды между объектом и фагоцитом [32]. Прилипание объекта к стенке фагоцита обуславливает изменения в клеточной мембране, приводящие к организации сократительных белков и движениям мембраны вокруг объекта фагоцитоза [30, 31].

Возможность недостаточного влияния опсоинов на дефицит фагоцитарной защиты при нейтропении вряд ли реальна. Опсоины действуют на объект фагоцитоза как лиганды. Наиболее важными опсоинами являются C3 (C3b), активируемый как классическим, так и альтернативным путем, и иммуноглобулины [17, 25, 27, 31-33]. Комплементсвязывающие иммуноглобулины, а также некомплементсвязывающие IgA, IgE и Fab-фрагменты иммуноглобулинов любых классов, способные агрегировать антигены, играют всего лишь преимущественно инициирующую роль. Опсонизация, по всей вероятности, не страдает при нейтропении, поскольку содержание в сыворотке крови C3, источника C3b, при нейтропении фактически не меняется ($1,61 \pm 0,08$ и $1,54 \pm 0,07$ г/л). Необходимо отметить, что активность аутоантителообразования у северян значительно выше, чем у лиц, проживающих в благоприятных климатических условиях, и чрезмерное повышение аутоантител может обусловить низкие концентрации нейтрофилов. Так, при нейтропении у лиц с вирусной инфекцией содержание аутолейкоагглютининов выше, чем у практически здоровых людей ($2,32 \pm 0,02$ и $1,49 \pm 0,07 \log_2$). Концентрации антител к двухцепочечной ДНК (dsDNA) при вирусных инфекциях на фоне нейтропении за-

метно выше, чем уровень их у больных с нормальным содержанием нейтрофилов в периферической венозной крови. Сам по себе факт повышения содержания аутоантител к dsDNA при вирусной инфекции не удивляет и, скорее всего, является результатом цитопатического эффекта вирусного инфицирования клетки. Повышение содержания аутоантител к dsDNA на фоне нейтропении может быть результатом преобладания цитолитической и секреторной активности нейтрофилов в условиях нейтропении. Цитолиз и фагоцитоз являются механизмом защиты органов и тканей от повреждающего влияния факторов и действий, активирующих систему комплемента.

Заключение. Течение инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении сопровождается более значительными снижением процента активных фагоцитов и повышением концентрации ЦИК. Дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов при нейтропении обусловлен недостаточностью основного фактора хемотаксиса C5a, являющегося продуктом энзиматического расщепления C5, формирующегося ферментами лизосомальных гранул нейтрофилов, а также снижением активности их хемотаксиса. Повышение содержания аутоантител, что характерно для вирусной патологии, говорит в пользу более значимого уровня цитолитической и секреторной функции нейтрофилов при нейтропении.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований, номер гос. регистрации темы 122011800217-9.

Литература

- Алмазов В.А. Лейкопении / В.А. Алмазов, Б.В. Афанасьев, А.Ю. Зарицкий, А.Л. Шишков. – Л.: Медицина, 1981. – 240 с.
- Almazov V.A. Leukopenia / V.A. Almazov, B.V. Afanasyev, A.Y. Zaritsky, A.L. Shishkov. – L.: Medicine, 1981. – 240 p.
- Вещезерова Т.Н. Влияние АТФ на формирование иммунологического ответа при однократном введении чужеродных эритроцитов / Т.Н. Вещезерова // Научная сессия АГМИ, XXX: материалы научной сессии. – Архангельск, 1971. – С. 37-38.
- Veshchezerova T.N. The effect of ATP on the formation of an immunological response after a single injection of foreign erythrocytes / T.N. Veshchezerova // Scientific session of ASMI, XXX: materials of the scientific session. – Arkhangelsk, 1971. – P. 37-38.
- Влияние эстриола на функциональную активность моноцитов в системе in vitro / И.И. Долгушин, Т.Г. Смирнова, А.Ю. Савочкина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4-5. – С. 429-432.
- The effect of estril on the functional activity of monocytes in in vitro system / I.I. Dolgushin, T.G. Smirnova, A.Yu. Savochkina [et al.] // Medical Immunology. – 2012. – Vol. 14, No. 4-5. – P. 429-432.
- Дементьева М.П. О роли комплемента и пропердина в иммунологических реакциях при инфаркте миокарда / М.П. Дементьева // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. – Челябинск, 1974. – С. 253-254.
- Dementieva M.P. On the role of complement and properdin in immunological reactions in myocardial infarction / M.P. Dementieva // Factors of natural immunity in various physiological and pathological conditions. – Chelyabinsk, 1974. – P. 253-254.
- Добродеева Л.К. Влияние адаптационного процесса на иммунобиологические сдвиги у человека в ответ на антигенное раздражение / Л.К. Добродеева, В.А. Коннов, Г.А. Суслонова // Биологические проблемы Севера. – Петрозаводск, 1976. – С. 43-45.
- Dobrodeeva L.K. Influence of the adaptation process on immunobiological shifts in humans in response to antigenic irritation / L.K. Dobrodeeva, V.A. Konnov, G.A. Suslonova // Biological problems of the North. – Petrozavodsk, 1976. – P. 43-45.
- Добродеева Л.К. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт / Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2018. – 203 с.
- Dobrodeeva L.K. Influence of migration and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes / L.K. Dobrodeeva, V.P. Patrakeeva. – Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. – 203 p.
- Добродеева Л.К. Иммунологические сдвиги и некоторые гематологические и биохимические показатели при вакцинации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.К. Добродеева. – Л., 1965. – 15 с.
- Dobrodeeva L.K. Immunological shifts and some hematological and biochemical parameters during vaccination: abstract. dis. ... candidate of Medical Sciences / L.K. Dobrodeeva. – L., 1965. – 15 p.
- Ильин М.В. Изменение показателей окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при диффузной и лимитированной формам системной склеродермии / М.В. Ильин, П.А. Мальцева, В.А. Романов, О.А. Хрусталева // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 79-81.
- Ilyin M.V. Changes in indicators of oxidative stress and neutrophil apoptosis in diffuse and limited forms of systemic scleroderma / M.V. Ilyin, P.A. Maltseva, V.A. Romanov, O.A. Khurstalev // Cytokines and inflammation. – 2011. – Vol. 10, No. 3. – P. 79-81.
- Оксенов В.С. Содержание пропердина у больных хроническими кожными формами красной волчанки / В.С. Оксенов // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. – Челябинск, 1974. – С. 223-224.
- Oksenov V.S. Properdin content in patients with chronic cutaneous forms of lupus erythematosus / V.S. Oksenov // Factors of natural immunity in various physiological and pathological conditions. – Chelyabinsk, 1974. – P. 223-224.
- Петровская В.Г. Ранние этапы инфекционного процесса / В.Г. Петровская, Б.И. Маракуша // Ж. микробиол. – 1982. – № 8. – С. 24-31.
- Petrovskaya V.G. Early stages of the infectious process / V.G. Petrovskaya, B.I. Marakusha // J. microbiol. – 1982. – No. 8. – P. 24-31.
- Пигаревский В.А. Зернистые лейкоциты и их свойства / В.А. Пигаревский. – М.: Медицина, 1978. – 127 с.
- Pigarevsky V.A. Granular leukocytes and their properties / V.A. Pigarevsky. – M.: Medicine, 1978. – 127 p.
- CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4+ T cells / C. Sanchez-Torres, G.S. Garcia-Romo, M.A. Cornejo-Cortes [et al.] // Int. Immunol. – 2001. – V. 13(12). – P. 1571-1581. DOI:10.1093/intimm/13.12.1571
- Cytotaxin receptors of neutrophils: evidence that F-methionyl peptides and pepstatin share a common receptor / R.D. Nelson, S.K. Ackerman, V.D. Fiegel [et al.] // Infect. Immun. – 1979. – V. 26(3). – P. 996-999. DOI:10.1128/IAI.26.3.996-999.1979
- Dale D.C. Neutropenia / D.C. Dale // Williams Hematology, 5th. ed. – 1995. – P. 815-828.
- Expressing cloning of a receptor for C5a anaphylatoxin on differentiated HL-60 cells / F. Boulay, L. Mery, M. Tardif [et al.] // Biochemistry. – 1991. – V. 30(12). – P. 2993-2999. DOI: 10.1021/bi00226a002
- Fernandez H.N. Primary structural analysis of the polypeptide portion of human C5a anaphylatoxin. Polypeptide sequence determination and assignment of the oligosaccharide attachment site in C5a / H.N. Fernandez, T.E. Hugli // J. Biol. Chem. – 1978. – V. 253(19). – P. 6955-6964.
- Forsgren A. Influence of the alternate complement pathway on opsonization of several bacterial species / A. Forsgren, P.G. Quie // Infect. Immunol. – 1974. – V. 10. – P. 402-404.
- Gelfand J.A. Treatment of hereditary angioedema with danazol / J.A. Gelfand, R.J. Sherins, D.W. Alling, M.M. Frank // New Engl. J. Med. – 1976. – V. 295(26). – P. 1444-1448. DOI: 10.1056/NEJM197612232952602
- Human CD16+ and CD16- monocyte subsets display unique effector properties in inflammatory conditions in vivo / S.R. Aguilar-Ruiz, H. Torres-Aguilar, E. Gonzalez-Dominguez [et al.] // J. Leukocyte Biol. – 2011. – V. 90(6). – P. 1119-1131. DOI: 10.1189/jlb.0111022
- Human MO subsets as defined by expression of CD64 and CD16 differ in phagocytic activity and generation of oxygen intermediates / E. Grage-Griebenow, H.D. Flad, M. Bzowska [et al.] // Immunobiology. – 2000. – V. 202(1). – P. 42-50. DOI: 10.1016/S0171-2985(00)80051-0
- Lichtman M.A. Classification and clinical manifestations of neutrophil disorders / M.A. Lichtman // Williams Hematology, 5th. ed. – 1995. – P. 810-815.
- Lotner G.Z. Human neutrophil-derived platelet activating factor / G.Z. Lotner, J.M. Lynch, S.J. Betz, P.N. Henson // J. Immunol. – 1980. – V. 124(2). – P. 676-684.
- Miller M.E. A familial deficiency of the phagocytosis-enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C5) / M.E. Miller, U.R. Nilsson // New Engl. J. Med. – 1970. – V. 282(7). – P. 354-358. DOI: 10.1056/NEJM197002122820702
- Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // Nature Reviews Immunology. – 2006. – V. 6(3). – P. 173-182. DOI: 10.1038/nri1785
- Opsonic requirements for staphylococcal phagocytosis. Heterogeneity among strains / J. Verhoef, P.K. Peterson, Y. Kim [et al.] // Immunology. – 1977. – V. 33(2). – P. 191-197.
- Orr W. Quantitation of leukotaxis in agarose by three different methods / W. Orr, P.A. Ward // J. Immunol. Methods. – 1978. – V. 20. – P. 95-107. DOI: 10.1016/0022-1759(78)90248-x
- Role of antibody and complement in op-

sonization of group B streptococci / A.O. Shigeoka, R.T. Hall, V.G. Hemming [et al.] // Infect. Immun. – 1978. – V. 21(1). – P. 34-40. DOI: 10.1128/IAI.21.1.34-40.1978

28. Schiffmann E. N-formylmethionyl peptides as chemoattractants for leukocytes / E. Schiffmann, B.A. Corcoran, S.M. Wahl // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1975. – V. 72(3). – P. 1059-1062. DOI:10.1073/pnas.72.3.1059

29. Soothill J.F. Defective opsonization. A common immunity deficiency / J.F. Soothill, B.A. Harvey // Arch. Dis. Child. – 1976. – V. 51(2). – P. 91-99. DOI: 10.1136/adc.51.2.91

30. Stossel T.P. Contractile proteins in phagocytosis: an example of cell surface-to-cytoplasm

communication / T.P. Stossel // Fed. Proc. – 1977. – V. 36(8). – P. 2181-2184.

31. Stossel T.P. Phagocytosis: recognition and ingestion / T.P. Stossel // Semin. Hematol. – 1975. – V. 12(1). – P. 83-116.

32. Verhoef J. Human polymorphonuclear leukocytes receptors for staphylococcal opsonins / J. Verhoef, P.K. Peterson, P.G. Quie // Immunology. – 1977. – V. 33(2). – P. 231-239.

33. Winkelstein J.A. The role of immunoglobulin in the interaction of pneumococci and the properdin pathway: evidence for its specificity and lack of requirement for the Fc portion of the molecule / J.A. Winkelstein, H.S. Shin // J. Immunol. – 1974. – V. 112(5). – P. 1635-1642.

34. Wright A.E. An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis / A.E. Wright, S.R. Douglas // Proceedings of the Royal Society of London. – 1903. – V. 72. – P. 357-370.

35. Yang D. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // J. Leukoc. Biol. – 2000. – V. 68(1). – P. 9-14.

36. Zigmond S.H. Ability of polymorphonuclear leukocytes to orient in gradients of chemotactic factors / S.H. Zigmond // J. Cell. Biol. – 1977. – V. 75(2). – P. 606-616. DOI: 10.1083/jcb.75.2.606

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.06

УДК 616.24-006.25:615.277.3:615.011.5

О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, Е.В. Вереникина,
А.Ю. Максимов, А.С. Морковник, О.Н. Жуковская,
А.С. Гончарова, Н.А. Шевченко, С.Н. Власов,
Е.В. Заикина, Л.З. Курбанова, Д.В. Ходакова,
О.В. Пандова

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА НА МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону: **КИТ Олег Иванович** – д.м.н., проф., член-кор. РАН, ген. директор, onko-sekretar@mail.ru, **ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна** – д.м.н., зав. отделением, ekat.veren@yandex.ru, **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора по перспективным научным разработкам, onko-sekretar@mail.ru, **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. Испытательным лабораторным центром, fateyeva_a_s@list.ru, **КУРБАНОВА Луиза Зулкаидовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, luizacurbanova@mail.ru, **ХОДАКОВА Дарья Владиславовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, coctail.moxuto@yandex.ru, **ПАНДОВА Ольга Витальевна** – к.м.н., врач-невролог, onko-sekretar@mail.ru, **ЗАИКИНА Екатерина Владиславовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, katherine_bio@mail.ru.

КОМАРОВА Екатерина Федоровна – в.н.с., д.б.н., зав. кафедрой Ростовского ГМУ МЗ РФ, в.н.с. НМИЦ онкологии МЗ РФ, katitako@gmail.com; **МОРКОВНИК Анатолий Савельевич** – д.х.н., гл.н.с. НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, asmorkovnik@sfedu.ru; **ЖУКОВСКАЯ Ольга Николаевна** – к.х.н., с.н.с. НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, onzhukovskaya@sfedu.ru; **ШЕВЧЕНКО Наталья Алексеевна** – аспирант Ростовского ГМУ МЗ РФ, natastern@mail.ru; **ВЛАСОВ Сергей Николаевич** – студент Ростовского ГМУ МЗ РФ, ser.vl4s0v02@yandex.ru.

Исследовано влияние дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-a] бензимидазола на рост и метастазирование перевиваемых аллогraftов меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Льюиса при внутрибрюшинном введении. Установлен противоопухолевый эффект в отношении первичной эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и ее метастазов в легкие, а также в отношении метастатического поражения легких для меланомы B16 мышей.

Ключевые слова: экспериментальная меланома B16, эпидермоидная карцинома легкого Льюиса, дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-a] бензимидазола, противоопухолевая активность, антиметастатическая активность, внутрибрюшинное введение.

The effect of dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo[1,2-a] benzimidazole on the growth and metastasis of transplanted allografts of melanoma B16 and epidermoid lung carcinoma Lewis with intraperitoneal administration was investigated. The antitumor effect was established in relation to primary epidermoid lung carcinoma by Lewis and its metastases to the lungs, as well as in relation to metastatic lung damage for melanoma B16 mice.

Keywords: experimental B16 melanoma, epidermoid Lewis lung carcinoma, dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo[1,2-a] benzimidazole, anticancer activity, antimetastatic activity, intraperitoneal administration.

Введение. Несмотря на широкий спектр современных препаратов для лекарственной терапии рака, до настоящего времени существует проблема их высокой токсичности, что обуславливает поиск противоопухолевых агентов, которые избирательно подавляют или ингибируют рост неопластических клеток [2, 7, 16].

В течение последних десятилетий сообщалось о многих дериватах бензимидазола с выраженной противоопухолевой активностью из-за его

структурного сходства с встречающимися в природе нуклеотидами [9]. Для химиотерапии злокачественных новообразований разработаны и введены в клиническую практику препараты на основе бензимидазола. Так, препарату на основе бензимидазола Veliparib (ABT-888) в 2016 г. FDA присвоило статус орфанного препарата для немелкоклеточного рака легкого. Механизм его действия заключается в ингибировании поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP) -1 и -2, что подавля-

ет восстановление ДНК и потенцирует цитотоксичность повреждающих ДНК агентов [8].

В последних исследованиях показана активность различных замещенных производных бензимидазола с их антипролиферативным значением по отношению к различным линиям раковых клеток, таким как HCT116, MCF7, HeLa, HepG2, A549 и A431 [6]. Показан противоопухолевый эффект дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при применении внутрибрюшинно мышам в виде торможения роста подкожно перевитой меланомы B16 мышей. При этом в данном исследовании было показано выраженное воздействие на метастазы меланомы в легком примененного производного бензимидазола, проявляющееся в снижении количества метастазов и уменьшении их частоты [4, 5].

В связи с этим **целью** исследования явилось исследование влияния дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо-[1,2-а] бензимидазола (ПУ-185) на рост и метастазирование сингенных опухолей легкого и меланомы при внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовали 96 мышей-самок линии C57Bl6j на основании разрешения биоэтической комиссии (ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ №18 от 10.09.2015). Животные были получены из вивария филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область) с ветеринарными свидетельствами. Вес животных при введении в эксперимент составил 18-20 г. Проведение экспериментального исследования было осуществлено согласно этическим принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986).

В эксперименте были использованы два штамма перевиваемых опухолей мышей: меланома B16 (ЭГ1) и эпидермоидная карцинома легкого Льюис LLC (ЭГII). Изучаемые опухоли прививали подкожно в правую лопатку в объеме 50 мг в 0,2 мл бессывороточной питательной среды 199 и поддерживали на мышах линии C57Bl6j. Для опыта использовали такую же линию мышей, 2-6 пассажей и лечение начинали при достижении объема опухоли 500 мм³. Исследуемое соединение растворяли в физиологическом растворе и его темпоре вводили внутрибрюшинно 1 раз в течение 10 дней, через 48 ч после подкожной перевивки опухоли животным в разовых дозах – 6,15 (1-я группа), 30,75 (2-я группа)

и 61,5 (3-я группа) мг/кг. Контрольные группы (KI для меланомы B16 и KII для LLC) составляли животные-опухоленосители, которым вместо раствора исследуемого объекта вводили внутрибрюшинно физиологический раствор в аналогичных объемах и по той же схеме.

Согласно руководствам по изучению противоопухолевой и антиметастической активности фармакологических веществ [3] оценивали следующие стандартные параметры: объем опухоли, увеличение продолжительности жизни (Т/С%), рассчитанное как соотношение средней продолжительности жизни животных, подвергнутых терапии, к контрольным показателям и рассчитывали индекс торможения

роста опухоли (ТРО, %). Объем опухоли рассчитывали как произведение высоты, длины и ширины опухолевого узла (мм³). Степень торможения роста опухоли рассчитывали по формуле $TPO\% = (V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}} \times 100$, где V – средний объем опухоли (мм³) в опытной и контрольной группах. Также рассчитывали показатель увеличения продолжительности жизни по формуле: $T/C\% = \text{СПЖ}_{\text{опыта}} / \text{СПЖ}_{\text{контроля}} \times 100$, где СПЖ – средняя продолжительность жизни в днях. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) рассчитывали по формуле: $((A_k \times B_k) - (A_o \times B_o)) / A_k \times B_k \times 100$, где A – частота метастазов в опытной и контрольной группах, рассчитанная как отношение числа жи-

Таблица 1

Дизайн эксперимента

Основные показатели	Группа животных							
	ЭГ1			ЭГП			К1	КП
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я		
Число животных в группе, шт.	12	12	12	12	12	12	12	12
Вводимые вещества	Дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола						физиологический раствор	
Разовые дозы, мг/кг	6,15	30,75	61,5	6,15	30,75	61,5		
Вводимые объемы	0,3 мл/сут							
Длительность введения	10 дней							
Способ введения веществ	Внутрибрюшинно							

Примечание. ЭГ1 – экспериментальная группа с перевитой меланомой B16, ЭГII – экспериментальная группа с перевитой эпидермоидной карциномой легкого Льюис, KI и KII – контрольные группы животных с перевитой меланомой B16 и эпидермоидной карциномой легкого Льюис соответственно.

Таблица 2

Влияние дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении на динамику роста меланомы B16

Разовая доза, мг/кг	Т/С, %	Объем опухоли (мм ³), Ме [25-75] (ТРО, %)		
		Сутки после окончания лечения		
		1	7	14
6,15	126,9	4,3 [3,1-5,1]	26,9 [16,3-37,5] (15,9)	51,3 [50,5-60,9]
30,75	151,3 ^{1,2}	3,8 [2,6-6,0] (7,3)	26,1 [15,7-37,2] (16,1)	35,9 [35,2-46,5] (23,6)
61,5	84,7	3,9 [1,4-5,3] (4,9)	29,9 [18,9-34,1] (3,5)	43,1 [35,3-54,1] (4,5)
Контроль	0	4,1 [1,5-5,6]	31,1 [20,9-37,6]	47,1 [34,9-55,2]

Примечание. В табл. 2-3: 1 - различия статистически значимы относительно контроля (p < 0,05); 2 - различия статистически значимы между группами (p < 0,05). Различия определены по критерию Манна-Уитни.

вотных с метастазами к общему числу животных в группе, В – среднее количество метастазов у животных опытной и контрольной групп.

На 25-е сут после перевивки опухоли всех выживших животных подвергали эвтаназии дислокацией шейных позвонков и проводили некропсию.

Дизайн эксперимента представлен в табл. 1.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Оценку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Уровень значимости для использованных методов был установлен как $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании влияния РУ-185 при внутрибрюшинном введении на рост и метастазирование экспериментальной меланомы В16 обнаружено, что применение субстанции оказывало влияние на продолжительность жизни животных в зависимости от применяемой дозы (табл. 2). Согласно количественным критериям активности вещества применение дозы 30,75 мг/кг внутрибрюшинно увеличивало продолжительность жизни животных с меланомой В16 (Т/С=151,3%), а другие дозы существенно не влияли на данный показатель.

При внутрибрюшинном РУ-185 не было выявлено выраженного ингибирующего эффекта на рост подкожной меланомы В16 (табл. 2). На 7-е сут после окончания лечения в 1-й (6,15 мг/кг) и 2-й группах (30,75 мг/кг) ЭГ было обнаружено незначительное уменьшение объема первичного опухолевого узла, сохранившееся к 14-м сут только во 2-й группе (ТРО=23,6%).

При внутрибрюшинном применении РУ-185 оцениваемые показатели противоопухолевого действия в отношении экспериментальной карциномы легких изменялись в зависимости от вводимой дозы субстанции (табл. 3). Значимое увеличение продолжительности жизни животных и выраженное снижение размеров опухолевого узла обнаружены во 2-й группе ЭГII. Индекс Т/С составил в этой группе 171,6%. Объем первичного подкожного опухолевого узла был меньше уже в 1-е сут после окончания лечения в 2,3 раза по сравнению

с контролем ($p < 0,05$), и такой эффект сохранялся вплоть до 14-х сут (объем опухоли был снижен в 2,1 и 1,9 раза на 7-е и 14-е сут соответственно при $p < 0,05$).

На следующем этапе эксперимента были проанализированы полученные результаты антиметастатического действия дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении в отношении исследуемых экспериментальных опухолей (табл. 4).

В ЭГI применение субстанции снижало число метастазов в 1-й и 2-й группах в 2,5 и 3,0 раза соответственно ($p < 0,05$) относительно контрольной группы и не влияло на число метастазов в 3-й группе. Частота метастазирования в этих группах также была высокой и составила в 1-й группе ЭГI 60,4%, а во 2-й – 74,5%. Аналогичные результаты антиметастатической активности были показаны для

ЭГII. В ЭГII количество метастазов в 1-й и 2-й группах было снижено в 2,1 и 2,6 раза соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, при этом в 3-й группе не отличалось от контроля. ИИМ был выше в ЭГII по сравнению с ЭГI и составил 63,1 и 79,6 для 1-й и 2-й групп соответственно.

Полученные результаты позволяют заключить, что внутрибрюшинное применение дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо [1,2-а] бензимидазола в разовой дозе 30,75 мг/кг имеет ингибирующее действие на рост первичной опухоли в отношении эпидермоидной карциномы легких Льюиса и не влияет на рост первичного опухолевого узла в отношении меланомы В16 мышей. Однако значительное противоопухолевое действие дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а] бензимидазола при внутрибрюшин-

Таблица 3

Влияние дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении на динамику роста LLC

Разовая доза, мг/кг	Т/С, %	Объем опухоли (мм ³), Ме [25-75] (ТРО, %)		
		сутки после окончания лечения		
		1	7	14
6,15	83,3	26,4 [21,9-34,6]	66,9 [53,9-71,1] (12,8)	91,1 [85,6-95,2] (12,1)
30,75	171,6 ^{1,2}	8,1 [6,9-9,1] ^{1,2} (56,2)	37,1 [31,7-45,6] ^{1,2} (51,8)	56,1 [51,2-60,3] ^{1,2} (45,9)
61,5	110,7	15,6 [11,3-19,9] (14,8)	51,4 [46,8-57,1] ² (32,9)	82,1 [73,8-90,6] (20,8)
Контроль	0	18,3 [13,9-24,2]	76,7 [73,1-84,2]	103,6 [90,5-121,4]

Таблица 4

Влияние дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при внутрибрюшинном введении на метастазирование меланом В16 и LLC

Показатель		ЭГI	ЭГII
Количество метастазов на 1 жив.	6,15	5,6±1,0 ¹	13,1±1,0 ¹
	30,75	4,6±0,6 ^{1,2}	10,6±0,6 ^{1,2}
	61,5	12,7±2,9	23,7±0,9
	Контроль	14,2±6,2	27,6±1,2
ИИМ, %	6,15	60,2±4,3 ²	63,1±5,1 ²
	30,75	74,5±4,8 ²	79,6±5,6 ²
	61,5	15,8±4,1	16,9±3,9

Примечание. 1 - различия статистически значимы относительно контроля ($p < 0,05$); 2 - различия статистически значимы между группами в каждой экспериментальной группе ($p < 0,05$). Различия определены по критерию Стьюдента.

ном введении в разовых дозах 6,15 и 30,75 мг/кг выявлено относительно метастазирования обоих исследуемых штаммов.

Ранее было выявлено, что РУ-185 при внутрижелудочном введении имеет выраженный ингибирующий эффект в отношении метастазов в легкие меланомы B16, при этом не влияет на рост первичной подкожной меланомы B16, а также подавляет рост подкожно перевитой эпидермоидной карциномы легкого Льюиса [4, 5, 12]. Результаты настоящего исследования по изучению противоопухолевой активности дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола позволяют предполагать, что механизм его противоопухолевого действия связан с метаболическими изменениями в легочной ткани.

Метаболизм опухолевой ткани при различных по локализации новообразованиях играет важную роль для роста и развития неоплазм [1, 2, 16]. В эксперименте было показано, что в динамике роста в легких крыс метастатической опухоли наблюдается нарастающий дисбаланс основных метаболических систем: свободнорадикальной, гидролитической, калликреин-кининовой, а также изменение гормонального тканевого статуса, что способствует прогрессированию злокачественного процесса в ткани легкого [7, 10].

Кроме того, различные действия на рост и прогрессирование меланомы и карциномы легкого Льюиса при применении изученной субстанции можно объяснить различием их биологической природы и поведения. В частности, для метаболизма меланомы характерно «переключение» с гликолитического фенотипа на окислительный, что важно для высокой степени ее прогрессирования и формирования устойчивости к химиотерапии [13, 14]. Особенностью метаболизма опухоли легкого является преобладание гликолитического фенотипа над метаболическими фенотипами, что и отличает ее от меланомы [17].

Еще одним моментом, требующим объяснения, является выраженное

антиметастатическое действие изученной субстанции для обеих сингенных опухолевых моделей независимо от их биологического происхождения. Поскольку изученные опухоли обе метастазируют в легкое, можно предполагать общие патогенетические факторы, возможно, общий метаболический фон метастатической ниши, который и регулирует процесс приспособления и прогрессирования различных опухолей [15]. Метаболиты метастатической среды активируют различные сигнальные пути и способствуют изменению протеома и транскриптома опухоли [11].

Заключение. При внутрибрюшинном применении дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо [1,2-а] бензимидазола показан противоопухолевый эффект в отношении первичной эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и ее метастазов в легкие, а также в отношении метастатического поражения легких для меланомы B16 мышей. Проведение дальнейших исследований дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола позволит выявить патогенетические факторы, участвующие в реализации его противоопухолевого действия, что позволит объяснить механизмы и определить мишени для разработки данной фармакологической субстанции как препарата для онкологической практики.

Литература

1. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет/ Т.В. Шамова [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал – 2020. – Т.1, №1. – С. 43-59
2. Adoptive cell therapy: current advances / Shamova T.V. [et al.] // South Russian Journal of Cancer. 2020;1(1):43-59. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
3. Кит О.И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка / О.И. Кит. - Новочеркасск, 2014.
4. Кит О.И. Neuroendocrine, clinical and morphological aspects of gastric cancer. Novocherkassk, 2014.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов. – М., 2012.
6. Mironov A.N. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicines. – 2012.
7. Оценка противоопухолевой активности

антиоксиданта эноксифола на модели меланомы B16 в эксперименте / Е.Ф. Комарова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2017. – №. 3-2 (195-2).

Assessment of antitumor activity of enoxifol antioxidant on B16 melanoma model in experiment/ E.F. Komarova [et al.]. // Proceedings of universities. North Caucasian region. Natural Sciences. – 2017. - №. 3-2 (195-2).

5. Производное бензимидазола как противоопухолевое средство в отношении экспериментальной злокачественной опухоли легкого / Е.Ф. Комарова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2021. - №3. – С. 49-53.

Benzimidazole derivative as antitumor drug against experimentally induced lung carcinoma/ E.F. Komarova [et al.]. DOI: 10.24075/brsmu.2021.031

6. Benzimidazole scaffolds as promising antiproliferative agents: a review/ Tahlan S. [et al.]. // BMC chemistry. – 2019. – V. 13, №. 1. – P. 1-16. DOI:10.1186/s13065-019-0579-6

7. Common pathogenic mechanisms between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer/ Tzouvelekis A. [et al.]. //Chest. – 2019. – V. 156, № 2. – P. 383-391.

8. Discovery of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor 2-[(R)-2-methylpyrrolidin-2-yl]-1 H-benzimidazole-4-carboxamide (ABT-888) for the treatment of cancer/ Penning T.D. [et al.]. //Journal of medicinal chemistry. – 2009. – V. 52, №. 2. – P. 514-523.

9. El Rashedy A.A., Aboul-Enein H. Y. Benzimidazole derivatives as potential anticancer agents //Mini reviews in medicinal chemistry. – 2013. – V. 13, №. 3. – P. 399-407. DOI: 10.2174/138955713804999847

10. Evaluation of the anticancer activities of novel transition metal complexes with berenil and nitroimidazole/ Czarnomys R. [et al.]. //Molecules. – 2020. – V. 25, №. 12. – P. 2860. DOI: 10.3390/molecules25122860.

11. Metabolic rewiring in the promotion of cancer metastasis: mechanisms and therapeutic implications/ Wei Q. [et al.] // Oncogene. 2020; 39 (39): 6139–56.

12. Mierke C.T. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells //Reports on Progress in Physics. – 2019. – V. 82, №. 6. – P. 064602.

13. Mitochondrial oxidative phosphorylation in cutaneous melanoma/ Kumar P.R. [et al.] // Br J Cancer. 2021 Jan;124(1):115-123. doi: 10.1038/s41416-020-01159-y.

14. Neagu M. Metabolic Traits in Cutaneous Melanoma // Front Oncol. 2020 May 19;10:851. doi: 10.3389/fonc.2020.00851.

15. Ohshima K, Morii E. Metabolic Reprogramming of Cancer Cells during Tumor Progression and Metastasis // Metabolites. 2021; 11 (1): 28.

16. Runx2 stimulates neoangiogenesis through the Runt domain in melanoma/ Ceccconi D. [et al.] //Scientific reports. – 2019. – V. 9, №. 1. – С. 1-12.

17. The Metabolic Landscape of Lung Cancer: New Insights in a Disturbed Glucose Metabolism / Vanhove K. [et al.] // Front Oncol. 2019 Nov 15;9:1215. doi: 10.3389/fonc.2019.01215.

Е.Д. Охлопкова, С.Д. Ефремова, Е.К. Румянцев,
А.А. Григорьева, Л.Д. Олесова, Г.Е. Миронова

УРОВЕНЬ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОРГАНИЗМЕ БОРЦОВ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ТРЕНИРОВОЧНОГО ЦИКЛА В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.07

УДК 577.17.796.082

Проведена оценка уровня стероидных гормонов у якутских борцов вольного стиля в предсоревновательный и восстановительный периоды в весенний сезон. Исследованы уровни тестостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерон-сульфата и кортизола в сыворотке крови высококвалифицированных спортсменов и студентов вуза, занимающихся физкультурой не реже 2 раз в неделю.

Ключевые слова: стероидные гормоны, кортизол, тестостерон, ДГЭА, борцы, период тренировочного цикла.

The level of steroid hormones in the Yakut freestyle wrestlers in the pre-competitive and recovery period in the spring season was estimated. The levels of testosterone, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol in the blood serum of highly qualified athletes and university students who go in for physical education at least 2 times a week were studied.

Keywords: steroid hormones, cortisol, testosterone, DHEA, wrestlers, training cycle period.

В современном спорте растущие физические нагрузки усиливают нервно-психическое напряжение и их сочетанное влияние с тяжелыми климатозоологическими факторами Севера на организм спортсменов обуславливает суммирование стрессовых эффектов, активирующих метаболические процессы. В подобных условиях тренировки адекватный процесс адаптации к физическим нагрузкам становится актуальным для сохранения работоспособности спортсменов и достижения ими высоких результатов. Важную роль в поддержании гомеостаза в процессе адаптации к физическим нагрузкам выполняет эндокринная система, регулирующая анаболические и катаболические процессы в организме, где важную роль играют половые гормоны.

Под анаболическими процессами подразумеваются процессы синтеза веществ, необходимых для органов и систем организма. Регенеративные процессы и анаболизм мышечной ткани зависимы от уровня гормонов,

в том числе тестостерона. Его основная роль заключается в индукции синтеза сократительных белков в мышцах, подвергающихся силовой физической нагрузке. Кроме того, во время соревнований тестостерон, возможно, необходим для мобилизации функциональных возможностей [17].

Параллельно в организме происходят катаболические процессы - распад клеток и тканей, разложение сложных структур с высвобождением большого количества энергии. Сильные физические нагрузки в тренировочных и соревновательных периодах могут стать катаболическим стрессом, вызывающим изменения гормонального статуса организма [12]. Чрезмерный рост уровня кортизола вызывает расщепление клеток мышц, нарушает доставку в них аминокислот, тем самым снижая работоспособность спортсмена. Известно, что характер гормональных изменений зависит от уровня тренированности организма, параметров нагрузок и продолжительности восстановительного периода [1, 6].

Чрезмерная активация гипоталамо-надпочечниковой системы может вызвать нарушение в работе органов, дисбаланс различных систем и истощение функциональных резервов организма. Поэтому необходимо оценивать влияние физической нагрузки на организм в разные периоды тренировочного цикла [4].

Целью данного исследования явилась оценка уровня стероидных гормонов у якутских борцов вольно-

го стиля в предсоревновательный и восстановительный периоды.

Материал и методы исследования. Исследование было проведено в весенний период с марта по апрель 2019 г. Всего было обследовано 40 юношей в возрасте от 17 до 23 лет. 1-ю группу составили 18 борцов вольного стиля, кандидатов в мастера спорта (кмс) Республиканского училища и колледжа Олимпийского резерва. Средний возраст составил Me-18 (18; 19). Во 2-ю группу вошли 22 студента СВФУ им. М.К. Аммосова, занимающихся физкультурой не реже двух раз в неделю. Средний возраст составил Me-19 (18; 22).

Забор крови у всех обследуемых проводился в утренние часы (8-10 ч) натощак из локтевой вены в вакутейнер с активатором свертывания, в состоянии относительного мышечного покоя. У спортсменов обследование было проведено в разные периоды тренировочного цикла: 1-й этап - за 10-14 дней до соревнований, 2-й этап - через 7-10 и 3й-этап - через 30 дней после соревнований. У студентов, занимающихся физкультурой 2-3 раза в неделю, забор крови проводился однократно в промежутке начала восстановительного периода спортсменов. Анализ проводился в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) с использованием стандартных наборов, на фотометре «Униплан» (фирма «Пикон», РФ). Определение уровня гормонов кортизол (К), тестостерона (Т) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с) проведено с использовани-

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., elena_ohlopkova@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с., Nastia.grigoryeva@gmail.com, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., oles59@mail.ru. **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru.

ем стандартных наборов «АлкорБио» (Россия) и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) - фирмы DBC (Канада), согласно инструкции фирмы – производителя.

Исследование было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» и выполнено с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 26. Непрерывные величины были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25 и 75%. Для выявления связи между изучаемыми показателями применяли метод корреляционного анализа данных с вычислением коэффициентов и ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента и ANOVA для независимых групп. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных показал, что средние значения стероидных гормонов во всех обследованных группах находились в пределах референсных значений (табл.1). Установлено, что содержание анаболических гормонов тестостерона и ДГЭА не имело значимых различий в обеих группах, но диапазон концентраций ДГЭА у некоторых спортсменов, особенно на предсоревновательном этапе, был немного выше, чем в группе студентов. Однако у борцов на предсоревновательном этапе (за 10-14 дней до соревнований) уровень тестостерона имел тенденцию быть ниже в сравнении с его содержанием в группе студентов и послесоревновательными этапами через 7-10 и 30 дней.

Вольная борьба относится к группе единоборств, где развивают преимущественно скоростно-силовые качества спортсменов. На предсоревновательном этапе тренировок спортсмены тренируются интенсивнее и выполняют более длительные упражнения, характер которых стимулирует снижение тестостерона. Рядом авторов отмечено снижение уровня тестостерона у мужчин при длительных физических нагрузках [15,20,21]. Кроме того, повышение уровня тестостерона в сыворотке крови не отмечалось у спортсменов

при тренировках на выносливость [9]. В работе А.А. Никанорова средний уровень тестостерона в сыворотке крови у молодых мужчин якутов (18-28 лет) с нормальным ИМТ (18,5-24,9 кг/м²) составил 22,9±8,24 нмоль/л [11].

Синтез и секреция тестостерона регулируются лютеинизирующим (ЛГ) и фолликулостимулирующими гормонами (ФГ) гипофиза. Показано, что продолжительные физические тренировки или нагрузки увеличивают уровень кортизола при неизменном ЛГ с одновременным снижением концентрации тестостерона у мужчин. При моделировании стрессового состояния со сниженной физической нагрузкой (иммобилизация) снижение секреции тестостерона происходит по иному патогенетическому пути. В этом случае кортиколиберин блокирует люлибериновые клетки, что, соответственно, приводит к ингибированию синтеза ЛГ и тестостерона. Одним из возможных механизмов снижения содержания тестостерона, не связанным с секрецией гонадотропинов, считают сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов над анаболическими в результате гиперсекреции кортизола [3].

Предполагается, что если спортсмены, двигательная активность которых требует выносливости, продолжают свои тренировочные занятия, концентрация тестостерона снижается в результате нарушения функции гипоталамуса или повышения уровня кортизола, который подавляет секрецию кортизола [17].

На 2-м и 3-м этапах через 7-10 и 30 дней после соревнований отмечается тенденция к повышению уровня тестостерона, по сравнению с пред-

соревновательным периодом, что, вероятно, связано с уменьшением тренировочных нагрузок и психоэмоционального напряжения на восстановительном этапе (табл.1). При интенсивных физических нагрузках и адекватном восстановлении регистрировались рост уровня тестостерона и снижение уровня кортизола [13]. В одном исследовании возрастание содержания тестостерона в восстановительном периоде по отношению к исходным данным было отмечено у лыжников [2]. При отсутствии нормального восстановления снижается уровень как общего тестостерона, так и его свободной фракции.

Уровень ДГЭА-С на предсоревновательном этапе за 10-14 дней не имел значимых отличий с группой студентов, но был значимо снижен на 2-м этапе тренировочного цикла через 7-10 дней после соревнований на 14,2%, в сравнении с группой студентов (p=0,041) и повышен на 3-м этапе через 30 дней после соревнований на 32,2% в сравнении со 2-м этапом p=0,003 (табл.1).

Анализ полученных данных не выявил существенных различий в содержании кортизола в сыворотке крови у борцов на разных этапах тренировочного цикла (табл.1). Средний уровень кортизола в группе борцов до (за 10-14 дней) и после соревнований (через 7-10 дней) был ниже в сравнении с группой студентов (p=0,027; p=0,003 соответственно). Полученные нами данные не противоречат литературным данным. В одном исследовании показано, что снижение концентрации кортизола было отмечено в сыворотке крови натошак после субмаксимальной велоэргоме-

Таблица 1

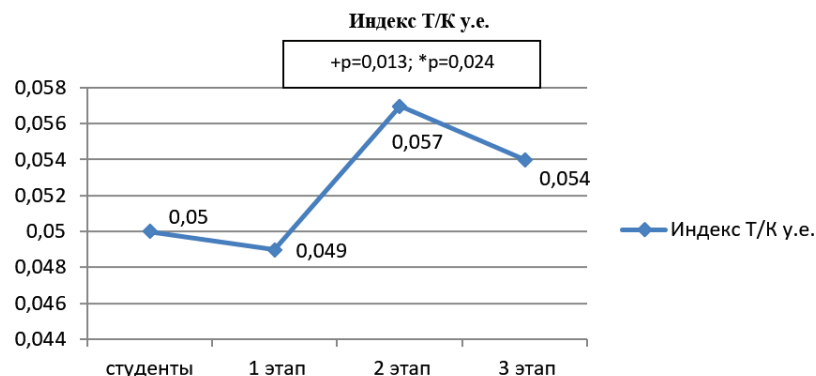
Показатели уровня стероидных гормонов у борцов и студентов
Me (25%Q1 -75%Q3)

Гормон (референсные значения)	Студенты (n=22)	Спортсмены		
		1 этап (n=18)	2 этап (n=17)	3 этап (n=17)
Т (12,1-38,3 нмоль/л)	30,64 (26,06; 36,83)	25,18 (19,26; 32,84)	29,42 (26,40; 34,19)	33,44 (21,54; 37,02)
К (150,0-660,0 нмоль/л)	568,84 (516,77; 624,70)	540,28 ⁺ (490,27; 559,82) p=0,027	522,14 ⁺ (426,94; 542,00) p=0,003	560,21 (531,25; 603,00)
ДГЭА (3,0-11,0 мкг/мл)	5,10 (4,33; 5,89)	5,91 (4,56; 8,25)	4,77 (3,92; 7,57)	5,91 (4,51; 7,27)
ДГЭА-С (1,0-4,2 мкг/мл)	2,46 (2,09; 3,43)	2,41 (2,07; 3,35)	2,11 ⁺ (1,56; 2,38) p=0,041	3,11* (2,08; 4,06) p=0,003

Примечание. + в сравнении с контрольной группой, * - в сравнении со 2-м этапом, после соревнований через 7-10 дней.

трической нагрузки у борцов, в сравнении с лыжниками, и обследуемых контрольной группы. Это объясняется тем, что в данном случае физическая нагрузка привела к снижению, обеспечив, возможно, элиминацию гормонов из крови. И в дальнейшем на протяжении всего периода исследования концентрация кортизола в сыворотке крови натошак у борцов была по сравнению с фоном значительно ниже [2].

В группе борцов незначительное повышение уровня кортизола отмечено на 1-м, предсоревновательном, этапе за 7-10 дней до соревнований и на 3-м, восстановительном, этапе через 30 дней после соревнований, в сравнении со 2-м послесоревновательным периодом (через 7-10 дней) (табл. 1). Более высокие значения кортизола на предсоревновательном этапе тренировки являются адаптивной реакцией организма и хорошим показателем тренированности и связаны с психоэмоциональным состоянием некоторых спортсменов. Есть публикации, которые указывают на взаимосвязь предсоревновательной концентрации кортизола и хорошей результативности в единоборстве [16], а также на положительную корреляцию уровня кортизола с психоэмоциональным состоянием, уверенностью в себе и тревожностью [14, 19]. Предшествующее повышение концентрации кортизола, вероятнее всего, отражает психологические механизмы, обеспечивающие повышение предсоревновательного возбуждения спортсмена и составляющие часть механизма повышения готовности к преодолению стресса, связанного с предстоящей схваткой. Незначительное повышение кортизола способствует повышению физической работоспособности и результативности. Чрезмерная его активация является неблагоприятным фактором и оказывает негативное влияние на организм спортсмена, приводящее к напряжению адаптивных резервов, и показывает утомление и перетренированность. Кроме того, избыточное повышение кортизола влияет на костную и мышечную ткань, сон, сердечно-сосудистую систему, иммунитет, эндокринную регуляцию, изменение веса и регуляцию уровня глюкозы. В итоге при значительных перегрузках и синдроме перетренированности соотношение гормонов анаболизма и катаболизма (тестостерон/кортизол), меняется с преобладанием последних [8].



Изменение индекса Т/К у борцов на разных этапах тренировочного цикла:
+ в сравнении со студентами, * в сравнении с 1-м этапом, до соревнований (за 10-14 дней)

Таблица 2

Зависимость стероидных гормонов у юношей борцов и студентов

Гормон	Ро Спирмена	Т	К	Т/К	ДГЭА	ДГЭА-С
Т	Коэффициент корреляции Значимость (двухсторонняя) N	1,000 74	0,363** 0,001 74	0,761** 0,000 74	0,380** 0,001 74	0,121 0,306 74
К	Коэффициент корреляции Значимость (двухсторонняя) N	0,363** 0,001 74	1,000 74	-0,155 0,188 74	0,454** 0,000 74	0,159 0,177 74
Т/К	Коэффициент корреляции Значимость(двухсторонняя) N	0,761** 0,000 74	-0,155 0,188 74	1,000 74	0,141 0,232 74	0,90 0,446 74
ДГЭА	Коэффициент корреляции Значимость (двухсторонняя) N	0,380** 0,001 74	0,454** 0,000 74	0,141 0,232 74	1,000 74	0,540** 0,000 74
ДГЭА-С	Коэффициент корреляции Значимость (двухсторонняя) N	0,121 0,306 74	0,159 0,177 74	0,90 0,446 74	0,540** 0,000 74	1,000 74

*Корреляция значима на уровне 0,05(двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01(двухсторонняя);

Учитывая все эти данные для выявления степени напряжения исследуемых систем организма и его регулирующих систем в процессе восстановления в разные периоды тренировочного процесса, был определен индекс тестостерон/кортизол (Т/К). Отмечается повышение соотношения индекса Т/К у спортсменов в восстановительный период, после соревнований (через 7-10 дней), в сравнении с группой студентов и периодом за 10-14 дней до соревнований ($p=0,013$; $p=0,024$) (рисунк).

Корреляционный анализ показал прямую связь содержания тестостерона с уровнем кортизола ($r = 0,363$; $p=0,001$), индексом Т/К ($r = 0,761$ $p=0,000$) и ДГЭА ($r=0,330$; $p=0,004$),

также была выявлена прямая связь концентрации ДГЭА с уровнем кортизола ($r=0,454$; $p=0,000$) и ДГЭА-С ($r=0,540$; $p<0,000$), что подтверждает урегулирование анаболических процессов над катаболическими связано с повышением стероидных гормонов (табл.2).

ДГЭА является гормоном с андрогенной активностью, обладает анаболическим действием и отвечает за развитие вторичных половых признаков. 90% гормона образуется в коре надпочечников, 10% синтезируется у мужчин в семенниках, у женщин - в яичниках. Предшественником ДГЭА является холестерин. В свою очередь, ДГЭА преобразуется в другие стероидные гормоны. В организме

мужчин ДГЭА конвертируется в более сильные андрогены: тестостерон и андростендион [7].

Нейростероиды (ДГЭА) и его сульфатированная форма (ДГЭА-С) в основном синтезируются корковым слоем надпочечников и частично в мозговой ткани и представляют большой интерес. [5,18]. В мозге ДГЭА и ДГЭА-С регулируют активность глюкокортикоидов и защищают нервную ткань от действия высоких доз кортизола. Активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы приводит к выбросу в системный кровоток многих стероидных гормонов, включая ДГЭА, который метаболизируется в ДГЭА-С с выраженным антиглюкокортикоидным эффектом. Достоверно подтверждено, что ДГЭА обладает такими эффектами, как антистрессовый, антидепрессивный, иммуномодулирующий, которые крайне необходимы человеку для поддержания здоровья и активного долголетия. Поскольку ДГЭА является биохимическим субстратом для дальнейшего синтеза половых стероидных гормонов (тестостерона и эстрогенов) и подвергается интракринному метаболизму с образованием тестостерона и/или эстрадиола в клетках ряда органов и тканей, некоторые авторы предполагают, что дефицит ДГЭА у мужчин способен приводить к дефициту тестостерона и эстрогенов [10].

Низкие значения ДГЭА чаще ассоциированы с недостаточной функцией надпочечников. Хронический стресс и болезни могут приводить к снижению ДГЭА, указывая на синдром стресса надпочечников. ДГЭА во многом работает как синергетический близнец другого гормона стресса – кортизола. Это помогает организму более эффективно адаптироваться к стрессовому воздействию. Стресс может быть любым: физическим, психическим и эмоциональным, но его воздействие всегда происходит длительно. Например, учеба, которая дается человеку с трудом, или изнуряющие условия на работе могут стать источником серьезных проблем для здоровья.

ДГЭА-С синтезируется в основном в виде сложного эфира сульфата из сложного эфира сульфата холестерина, подвергается гидролизу, тем самым поддерживая постоянный уровень ДГЭА в плазме крови.

Заключение. Результаты исследования динамики гормонального ответа на физическую и психическую

нагрузку на разных этапах тренировочного цикла выявили особенности адаптационной перестройки гормонального фона в связи со спортивной деятельностью борцов. На предсоревновательном этапе (за 10-14 дней до соревнований) при адаптации к психофизиологическим и физическим нагрузкам у борцов уровень стероидных гормонов с анаболическим эффектом (тестостерон, ДГЭА и ДГЭА-С) остается неизменным, уровень кортизола снижается $p=0,027$, в сравнении с группой студентов, занимающихся физкультурой 2 раза в неделю, что свидетельствует о высоком уровне физической подготовки и хорошей адаптации организма. На восстановительном этапе (через 7-10 дней соревнований) отмечаются значимый рост индекса Т/К $p=0,013$ и значительное снижение уровня кортизола у спортсменов, в сравнении с контрольной группой ($p=0,003$) и предсоревновательным этапом ($p=0,024$), что свидетельствует об увеличении анаболических влияний и эффективности восстановительных процессов в организме. Относительно высокий уровень стероидных гормонов тестостерона, ДГЭА, значительное повышение ДГЭА-С ($p=0,003$) и незначимое снижение индекса Т/К в сравнении с восстановительным этапом у борцов через 30 дней после соревнований свидетельствуют о высокой адаптированности организма к физическим нагрузкам и об умеренной активации гипофизарно-надпочечниковой системы для сбалансирования процессов анаболизма и катаболизма. Оценка уровня гормонов у спортсменов в разные периоды тренировочного цикла требует индивидуального подхода для выявления неоднородных изменений при напряжении адаптационных возможностей, утомлении и перенапряжении.

Литература

1. Виру А.А. Гормоны и спортивная работоспособность / А.А. Виру, П.К. Кырге. - М., 1983. - 159 с.
2. Viru A.A. Hormones and sports performance / A.A. Viru, P.K. Kyrgen. - 1983. - 159 p.
3. Грязных А.В. Гормональные и метаболические сдвиги при физической нагрузке и приеме пищи / А.В. Грязных. - Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та, 2011. - 92 с.
4. Gryaznykh A.V. Hormonal and metabolic changes during exercise and food intake / A.V. Gryaznykh. - Kurgan: Publishing House of the Kurgan State University, 2011. - 92 p.
5. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р.В. Кубасов // Вестник РАМН. - 2014; 9-10: С.102-109.
6. Kubasov R.V. Hormonal changes in response to extreme environmental factors / R.V. Kubasov // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9-10:102-109
7. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшеничников. - М., 1988. - 256 с.
8. Meyerson F.Z. Adaptation to stressful situations and physical loads / F.Z. Meyerson, M.G. Pshenichnikov. M. - 1988. - 256 p.
9. Обут Т.А. Лимитирующий стрессреактивный эффект дегидроэпиандростерон-сульфата и его механизмы / Т.А. Обут, М.А. Овсякова, О.П. Черкасова // Бюл. Экспер. биол. и мед. - 2003. - № 3. - С. 269-271.
10. Obut T.A. Stress-reactivity-limiting effect of dehydroepiandrosterone sulfate and its mechanisms / T.A. Obut, M.A. Ovsyukova, O.P. Cherkasov // Bul. Expert. biol. and med. 2003. - No 3. -P. 269-271.
11. Оценка адекватности восстановительного периода в профессиональной деятельности при физических и психоэмоциональных нагрузках по гормональному статусу организма / Р.С. Рахманов, Т.В. Блинова, Разгулин С.А. [и др.] // Медицинский альманах. - 2017. - №2(47). - С.146-150.
12. Assessment of the adequacy of the recovery period in professional activity during physical and psycho-emotional stresses according to the hormonal status of the body / R.S. Rakhmanov, T.V. Blinova, Razgulin S.A. etc. // Medical almanac. - 2017. - No. 2 (47). - P.146-150.
13. Роживанов Р.В. Дегидроэпиандростерон: физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства / Р.В.Роживанов, В.В. Вакс // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т.51, №2. - С.46-51. <https://doi.org/10.14341/probl200551246-51>
14. Rozhivanov P.V. Dehydroepiandrosterone: physiological role and possibilities of use as a drug / Rozhivanov P.V., Vaks V.V. // Problems of Endocrinology. - 2005;51(2):46-51. <https://doi.org/10.14341/probl200551246-51>
15. Синдром перетренированности как функциональное расстройство сердечно-сосудистой системы, обусловленное физическими нагрузками / В.А. Бадтиева, В.И. Павлов, А.С. Шарыкин [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т. 23, №6. - С.180-190. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-180-190>.
16. Overtraining syndrome as a functional disorder of the cardiovascular system caused by physical activity. B.A. Badtieva, V.I. Pavlov, A.S. Sharykin, et al. // Russian Journal of Cardiology. - 2018. - №23(6).-P.180-190. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-180-190>.
17. Стаценко Е.А. Влияние тренировочных нагрузок и фармакологической поддержки на показатели иммунной и гормональной систем у высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта / Е.А. Стаценко // Медицинский журнал. - 2008. - №1. - С. 64-66.
18. Statsenko E.A. Influence of training loads and pharmacological support on the parameters of the immune and hormonal systems in highly qualified athletes of cyclic sports / E.A. Statsenko // Medical Journal. - 2008. - №. 1. - P. 64-66.
19. Тюзиков И.А. Дегидроэпиандростерон у мужчин: потенциальные физиологические эффекты с позиции доказательной медицины / И.А.Тюзиков // Эффективная фармакотерапия. - 2020. - Т. 16, № 20. - С. 44-51. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-44-51.

Tyuzikov I.A. Dehydroepiandrosterone in men: potential physiological effects from the standpoint of evidence-based medicine / I.A. Tyuzikov // *Effective pharmacotherapy*. 2020. V. 16. No 20. P. 44–51. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-44-51

11. Уровень тестостерона и индекс массы тела у молодых людей в Якутии / А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, С.С. Находкин [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. -2021.- №4. - С.60-64.

Testosterone level and body mass index in young people in Yakutia / A.A. Nikanorova, N.A. Barashkov, S.S. Nakhodkin [et al.] // *Yakut medical journal*. 2021;4: P. 60-64, DOI 10.25789/YMJ.2021.76.14

12. Alia, P. Profile, Mean residence time of ACTH and Cortisol responses after low and standard ACTH tests in healthy volunteers / P. Alia, C. Villabona, O. Gimenez // *Clin, endocrinol*. 2006. - V.65. - No 3. - P. 346-351.

13. Anderson T. Cortisol and testosterone dynamics following exhaustive endurance exercise / T. Anderson, A.R. Lane, A.C. Hackney // *Eur J Appl Physiol* 2016; 116(8): 1503–1509 <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3406-y>

14. Anticipatory cortisol, testosterone and psychological responses to judo competition in young men / A. Salvador, F. Suay, E. Gonzalez-Bono [et.al] // *Psychoneuro endocrinology*. 2003.-28:364-375.

15. Banfi, G. Usefulness of free testosterone. Cortisol ratio during a season of elite speed skating athletes / G. Banfi, A.J. Dolci // *Sports med phys. fitness*. -2006. V.46. - No 4. p. 611-616.

16. Elias, M. Serum cortisol, testosterone and testosterone-binding globulin responses to competitive fighting in human males. *Aggressive Behavior*. 1981; 7: 215-224.

17. Kremer W.J. Endocrine system, sport and

physical activity / W.J. Kremer, A.D. Rogol; per. from English. - Kiev: Olympic Literature. 2008. - 600 p.

18. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) / N. Maninger, O.M. Wolkowitz, V.I. Reus et al. // *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009; 30: 65–91.

19. Preliminary results on mood state, salivary testosterone: cortisol ratio and team performance in a professional soccer team / E. Filaire, X. Bernain, M. Sagnol et al, *European Journal of Applied Physiology*. 2001a- 86: 179-184.

20. Tian, Zh.-jun Effect of aerobic exercise on testosterone, Cortisol, HDL and low density of angiotensin II on myocardial contractility in rats / Zh.-jun Tian // *J. Xi'an Inst. Phys. educ*. 2001. - V. 18. - No 1. - P. 28-31.

21. Zhang, Y. / Y. Zhang // *Wuhan Inst. Physiol, educ*. 2005. - V. 39. - № 3. - P. 58-62.

Е.В. Типисова, И.Н. Молодовская, В.А. Аликина, А.Э. Елфимова

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ СОДЕРЖАНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У РАЗНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ АРКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.08

УДК [612.44:577.175.44]-055.1-055.2(98)(045)

Проведен сравнительный анализ тиреоидного профиля у различных полов с учетом групп населения Севера. Гендерные отличия в содержании тиреоидных гормонов среди местного европеоидного населения заключаются в содержании свободных фракций йодтиронинов, в то время как аборигенное население имеет отличия по содержанию тиреотропина и общих фракций тироксина. Оседлое аборигенное население помимо отличительных признаков, свойственных аборигенному населению, приобретает особенности, свойственные европеоидному населению с отличительными гендерными признаками по свободным фракциям йодтиронинов.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, мужчины, женщины, Север.

A comparative analysis of the thyroid profile in different sexes, taking into account the population groups of the North was carried out. Gender differences in the content of thyroid hormones among the local Caucasoid population are in the content of free fractions of iodothyronines, while the aboriginal population has differences in the content of thyrotrophin and total thyroxine fractions. The sedentary aboriginal population, in addition to its own distinctive features characteristic, acquires the characteristics of the Caucasoid population with distinctive gender characteristics according to the free fractions of iodothyronines.

Keywords: thyroid gland, thyrotrophin, thyroxine, triiodothyronine, men, women, North.

Введение. Патологии щитовидной железы занимают лидирующие позиции среди болезней эндокринной системы как в мире, так и в Российской Федерации с неуклонным ростом частоты регистрации дисфункций щитовидной железы в последние де-

сятилетия [3, 12]. Известно о возрастном повышении распространенности заболеваний щитовидной железы у обоих полов, что у женщин чаще связано с аутоиммунным ответом [10, 11]. Также показаны гендерные различия в содержании уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Так, одни авторы указывают, что уровень ТТГ выше у женского населения [10], вместе с тем в работах, проведенных на популяции лиц старше 65 лет, не выявлено половых различий в его содержании [11]. Свободные фракции Т3 и Т4 были выше у женского населения по сравнению с мужским [10, 11]. У жителей Европейского Севера России (г. Архангельск) содержание общего Т4 и Т3 было выше у женщин в отличие от мужчин, по уровню ТТГ значимых различий не обнаружено [6].

Щитовидная железа участвует в обеспечении метаболизма организма [10], в связи с чем адаптация человека к условиям Севера, несомненно, связана с напряжением функции щитовидной железы, которое увеличивается при продвижении на Север и может приводить к развитию ее дисфункции [2, 9]. Одним из методов диагностики нарушений функции щитовидной железы является определение уровней ТТГ, общих и свободных фракций йодтиронинов. Однако не все разработчики тест-систем в рекомендуемых нормативах для определения показателей активности щитовидной железы учитывают пол обследованных лиц. Кроме того, активность щитовидной железы во многом обусловлена как географической широтой проживания [9], так и расовой либо этнической принадлеж-

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, г. Архангельск:
ТИПISOVA Елена Васильевна – д.б.н., гл.н.с., tipisova@rambler.ru, 8-909-5555-095, <http://orcid.org/0000-0003-2097-3806>,
МОЛДОВСКАЯ Ирина Николаевна – к.б.н., с.н.с., pushistiy-86@mail.ru, 8-911-5550-701, <http://orcid.org/0000-0003-3097-9427>,
АЛИКИНА Виктория Анатольевна – к.б.н., с.н.с., victoria-popcova@yandex.ru, 8-921-6754-501, <http://orcid.org/0000-0002-0818-7274>,
ЕЛФИМОВА Александра Эдуардовна – к.б.н., с.н.с., a.elfimova86@mail.ru, 8-921-7209-022, <http://orcid.org/0000-0003-2519-1600>.

ностью обследованных лиц [1, 4, 11]. В то же время в последние десятилетия меняется традиционный уклад жизни северных народов, связанный с их переходом с кочевого на оседлый образ жизни [5]. В связи с имеющимися в литературе разнородными сведениями о гендерных различиях в содержании гормонов щитовидной железы и практическим отсутствием таких данных среди лиц, ведущих различный образ жизни, была поставлена **цель исследования**: проведение сравнительного анализа тиреоидного профиля у различных полов с учетом групп населения Севера.

Материалы и методы исследования. Проведено аналитическое поперечное неконтролируемое исследование 388 чел. (от 21 до 59 лет), родившихся и постоянно проживающих в поселках на территориях Арктической зоны РФ (п. Нельмин Нос НАО, п. Совполье, п. Сояна, п. Долгощелье Мезенского района Архангельской области (АО), п. Сеяха, п. Тазовский, п. Гыда ЯНАО) либо кочующих вблизи данных поселков и п. Пинега (АО). Обследованных разделяли по полу, возрасту (21-44 и 45-59 лет), а также группам населения Севера (кочующие аборигены, оседлые аборигены, местное европеоидное население). Экспедиции проводились в период увеличения продолжительности светового дня (март) с 2009 по 2016 г. Обследование проводилось согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Обследованные на момент исследования не состояли на учете у врача-эндокринолога, не имели обострений сердечно-сосудистых, а также острых респираторных заболеваний. Сбор крови проводили утром, натощак после заполнения анкеты и осмотра врача. В сыворотке крови на автоматическом планшетном анализаторе ELISYS Uno («Human GmbH», Германия) методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию тиреотропина (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (св.Т3), свободного тироксина (св.Т4) с использованием тест-систем ООО «Компания АлкорБио» (Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью Statistica 10. Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью теста Шапиро-Уилка. В соответствии с по-

лученными результатами определяли медианы и 10-90 процентильные интервалы изучаемых признаков в группах. Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. При анализе половых различий в тиреоидном статусе по возрастным группам показан более высокий уровень ТТГ у женщин разных возрастных групп ($p=0,049$; $p=0,048$) по сравнению с мужчинами. Кроме того, в возрастной группе 21-44 года наблюдали повышение уровня Т4 ($p<0,001$) и снижение содержания св. Т3 у женщин ($p=0,002$) по сравнению с мужчинами (табл. 1).

стрировали в большей степени среди кочующих ($p=0,008$) и оседлых аборигенов ($p=0,004$). Отличий в содержании уровня Т4 у лиц разного пола среди европеоидного населения не выявлено. Относительно свободных фракций йодтиронинов показано снижение уровня св. Т3 у женщин европеоидного типа по сравнению с мужчинами ($p=0,002$). Несмотря на отсутствие значимых гендерных отличий в содержании св. Т4 при его анализе с учетом пола и возраста, анализ в зависимости от группы населения и пола показал снижение св. Т4 у женского населения – оседлых аборигенов ($p=0,024$) и местного европеоидного населения ($p=0,030$).

Таблица 1

Содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в крови жителей Арктических территорий с учетом пола и возраста

Показатель	Мужчины		Женщины	
	21-44 года	45-59 лет	21-44 года	45-59 лет
	1	2	3	4
	Ме (10-90 %)	Ме (10-90 %)	Ме (10-90 %)	Ме (10-90 %)
N	86	26	183	76
Возраст	41,0 (27,0; 44,0)	53,0 (45,0; 59,0)	41,0 (28,0; 43,0)	54,0 (46,0; 58,0)
ТТГ 0,23-3,4 мКМЕ/мл	1,60 (0,60; 3,56)	1,81 (0,89; 3,04)	1,94 (0,90; 4,05) * (1)	2,08 (1,13; 7,22) * (2)
Т3 1,0-2,8 нмоль/л	1,76 (1,20; 2,62)	1,70 (1,01; 2,45)	1,70 (1,20; 2,68)	1,77 (1,20; 2,30)
Т4 53-158 нмоль/л	97,70 (63,2; 120,9)	103,50 (75,1; 122,5)	107,31 (82,5; 131,6) *** (1)	105,10 (71,8; 131,0)
Св. Т4 10,0-23,2 пмоль/л	14,80 (11,9; 20,1)	14,60 (11,6; 17,5)	14,40 (11,5; 18,1)	14,65 (10,9; 18,9)
Св. Т3 2,5-7,5 пмоль/л	5,36 (3,8; 7,0)	5,23 (3,7; 7,5)	4,79 (3,5; 6,4) ** (1)	4,80 (3,5; 7,2)

Примечание. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – значимость отличий по отношению к данным соответствующего столбика в таблице. Номер столбика выделен жирным шрифтом.

В зависимости от группы населения подобная закономерность повышения уровня ТТГ у женщин по сравнению с мужчинами отмечена среди оседлого аборигенного населения ($p=0,037$) (табл. 2). Статистически не значимое повышение ТТГ отмечали у женщин - кочующих аборигенов и отсутствие его повышения - среди европеоидного населения. Повышение уровня Т4 у женщин по сравнению с мужчинами также реги-

Таким образом, у кочующих и оседлых аборигенов выявлены схожие гендерные отличия, заключающиеся в более высоком уровне общих фракций тироксина у женского населения, по сравнению с мужским при более высоком содержании ТТГ. Свободные фракции Т4 у женщин были ниже, чем у мужчин, как среди оседлых аборигенов, так и среди местного европеоидного населения; аналогичная ситуация отмечалась в уровне свободных

Таблица 2

Содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в крови жителей Арктических территорий с учетом пола и группы населения

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Кочующие аборигены	Местное европеоидное население	Оседлые аборигены	Кочующие аборигены	Местное европеоидное население	Оседлые аборигены
	1	2	3	4	5	6
	N Me (10-90 %)	N Me (10-90 %)	N Me (10-90 %)	N Me (10-90 %)	N Me (10-90 %)	N Me (10-90 %)
N	33	56	23	32	118	109
Возраст	42,0 (28,0; 54,0)	46,0 (33,0; 53,0)	44,0 (25,0; 56,0)	43,0 (24,0; 56,0)	47,0 (34,0; 57,0)	44,0 (28,0; 59,0)
ТТГ 0,23-3,4 мМЕ/мл	1,73 (0,90; 4,30)	1,45 (0,62; 2,97)	1,94 (0,79; 3,04)	2,47 (0,90; 4,36)	1,50 (0,80; 4,29)	2,15 (1,21; 4,90) * (3)
Т3 1,0-2,8 нмоль/л	1,70 (1,20; 3,10)	1,80 (1,24; 2,40)	1,48 (1,13; 1,93)	1,80 (1,40; 3,24)	1,70 (1,20; 2,10)	1,70 (1,10; 2,90)
Т4 53-158 нмоль/л	88,65 (60,9; 116,0)	102,40 (71,6; 122,5)	101,70 (68,8; 120,6)	108,45 (70,7; 125,4) ** (1)	101,12 (70,0; 119,8)	110,10 (88,5; 134,4) ** (3)
Св. Т4 10,0-23,2 пмоль/л	13,50 (11,6; 17,2)	15,65 (12,5; 20,7)	15,53 (13,2; 19,3)	14,45 (11,3; 18,3)	14,70 (11,4; 18,9) * (2)	14,50 (11,5; 17,3) * (3)
Св. Т3 2,5-7,5 пмоль/л	5,32 (3,9; 7,9)	5,43 (3,8; 7,1)	4,23 (3,2; 5,6)	5,23 (3,6; 8,9)	4,85 (3,5; 6,3) ** (2)	4,60 (3,4; 6,1)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – значимость отличий по отношению к данным соответствующего столбика в таблице. Номер столбика выделен жирным шрифтом.

фракций Т3, наибольшие различия которого отмечены среди местного европеоидного населения.

Наличие у женского аборигенного населения более высокого уровня Т4 по сравнению с мужчинами может объясняться его депонирующим свойством в отношении свободных фракций йодтиронинов крови, которые являются активными формами и обеспечивают метаболизм организма, что особенно актуально при адаптации к холодным температурам. Особенно важен резерв йодтиронинов для организма женщины, которая по своей природе должна обеспечить формирование и рост плода [8, 12]. Было показано, что повышение эстрогенов сочетается с увеличением в крови ТТГ и снижением концентрации св. Т4 [11], а снижение эстрогенов в постменопаузе сопровождается увеличением дисфункции щитовидной железы [10]. Вероятно, именно благодаря разнице в содержании половых гормонов, наибольшие гендерные отличия по уровням тиреоидных гормонов выявлены нами в период 21-44-летнего возраста. Свободные фракции йодтиронинов являются ак-

тивными формами, оказывающими непосредственное действие на различные ткани и органы. Есть сведения в литературе о наличии половых различий в их содержании [10]. В то же время известно, что их концентрации увеличиваются при воздействии холода [7]. Одной из возможных причин более высоких уровней свободных фракций йодтиронинов у мужского населения Севера может быть более длительное воздействие низких температур при работе на открытом воздухе, которое сопровождается активизацией метаболизма тиреоидных гормонов при снижении резерва йодтиронинов, а именно, их общих фракций [7].

Заключение. У населения Арктических регионов показаны гендерные отличия в содержании гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, заключающиеся в более высоком содержании ТТГ, Т4, более низком уровне свободных фракций йодтиронинов у женского населения по сравнению с мужским. Гендерные отличия в содержании тиреоидных гормонов среди местного европеоидного населения заключаются

в содержании свободных фракций йодтиронинов, в то время как аборигенное население имеет отличия по содержанию ТТГ и общих фракций Т4. Оседлое аборигенное население помимо отличительных признаков по содержанию ТТГ и Т4 приобретает особенности, свойственные европеоидному населению с отличительными гендерными признаками по свободным фракциям йодтиронинов. Полученные данные представляют интерес в связи с изменением образа жизни коренных народов, с возможным влиянием йоддефицитных состояний в исследуемых регионах и обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований на репрезентативной выборке в масштабном плане.

Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР ФГБУН ФИЦ-КИА УрО РАН (номер гос. регистрации 122011800392-3).

Литература

1. Горенко И.Н. Тиреоидные гормоны и аутоантитела у представителей различных национальностей Арктической зоны Российской Федерации / И.Н. Горенко // Журнал ме-

дико-биологических исследований. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 14-22.

Gorenko I.N. Thyroid hormones and auto-antibodies in representatives of different ethnic groups living in the Arctic Zone of the Russian Federation / I.N. Gorenko // *Journal of Medical and Biological Research*. – 2020. – Vol. 8, No 1. – P. 14-22. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.14

2. Дубинин К.Н. Роль гормонов системы гипотиз - щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала у женщин Крайнего севера / К.Н. Дубинин, Е.В. Типисова // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2012. – Т. 14, № 5-2. – С. 330-332.

Dubinin K.N. Role of hormones of the hypothysis-thyroid gland system in providing adaptable potential at women of Far North / K.N. Dubinin, E.V. Tipisova // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 14, No 5-2. – P. 330-332.

3. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 14-20. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337

Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat) / G.A. Melnichenko, E.A. Troshina, N.M. Platonova [et al.] // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, No 4. – С. 14-20. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337

4. Корчин В.И. Особенности тиреоидного статуса взрослого населения Ханты-Мансийского Автономного Округа – Югры в зависимости от этнической принадлежности / В.И. Корчин // *Вестник СУрГУ*. – 2016. – № 3 (13). – С. 77-81.

Korchin V.I. Ethnicity-related thyroid status in the adult population, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – UGRA / V.I. Korchin // *Vestnik SurGU. = Bulletin of SurGU*. – 2016. – No 3 (13). – P. 77-81.

5. Право на охрану здоровья коренных народов Российской Арктики: «коллизционное поле» и поиск новых решений / Е.Н. Богданова, М.Ю. Задорин, А.А. Лобанов [и др.] // *Вестник Томского государственного университета*. – 2018. – № 432. – С. 210-217.

The right to protect the health of the indigenous peoples of the Russian Arctic: "collision field" and search for new solutions / E.N. Bogdanova, M.Yu. Zadorin, A.A. Lobanov [et al.] // *Tomsk State University Journal*. – 2018. – No 432. – P. 210-217. DOI: 10.17223/15617793/432/28

6. Раменская Е.Б. Половые различия уровня гормонов гипотизарно-тиреоидной системы у жителей севера / Е.Б. Раменская // *Научные труды Sworld*. – 2015. – Т. 18, № 2 (39). – С. 19-24.

Ramenskaya E.B. Sex differences of the levels of the hormones of the pituitary-thyroid system of the inhabitants in the North / E.B. Ramenskaya // *Scientific works Sworld*. – 2015. – Vol. 18, No 2 (39). – P. 19-24.

7. Система гипотиз-щитовидная железа и показатели потребления кислорода в условиях хронического охлаждения у человека на севере / Е.Р. Бойко, В.Г. Евдокимов, Н.Н. Потолицына [и др.] // *Физиология человека*. – 2008. – Т. 34, № 2. – С. 93-98.

The pituitary-thyroid axis and oxygen consumption parameters under the conditions of

chronic cold exposure in the North / E.R. Boyko, V.G. Evdokimov, N.N. Potolitsyna // *Human Physiology*. – 2008. – Vol. 34, No 2. – P. 93-98.

8. Сметник А.А. Влияние щитовидной железы и ее патологии на репродуктивную функцию женщин / А.А. Сметник, А.И. Сазонова // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 3. – С. 46-52.

Smetnik A.A. The impact of the thyroid and its disease on female reproductive function / A.A. Smetnik, A.I. Sazonova // *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – No 3. – P. 46-52. DOI: 10.18565/aig.2019.3.46-52

9. Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания / Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова, И.Н. Горенко [и др.] // *Экология человека*. – 2016. – № 2. – С. 36-41.

Endocrine profile of the male population in Russia depending on the geographic latitude of occupation / E.V. Tipisova, A.E. Elfimova, I.N. Gorenko [et al.] // *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. – 2016. – No 2. – P. 36-41. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-2-36-41

10. Gender and age impact on the association between thyroid-stimulating hormone and serum lipids / Z. Meng, M. Liu, Q. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, No 49. – P. e2186. DOI:10.1097/MD.0000000000002186

11. Prevalence and risk factors of thyroid dysfunction in older adults in the community / N. Diab, N.R. Daya, S.P. Juraschek [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, No 1. – P. 13156. DOI: 10.1038/s41598-019-49540-z

12. Vanderpump M.P.J. Epidemiology of Thyroid Disorders. In: Luster M, Duntas L, Wartofsky L. eds. *The Thyroid and Its Diseases*. Cham, Switzerland: Springer. – 2019. – P.75-85. DOI: 10.1007/978-3-319-72102-6_6

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.М. Винокуров, А.П. Петров, В.В. Савельев,
В.Г. Кривошапкин, В.Г. Игнатьев, А.В. Тобохов,
Т.М. Тяптиргянова, М.А. Винокуров, М.П. Слободчикова

СОВРЕМЕННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.09

УДК 616.366-002

В работе проведен проспективный анализ результатов диагностики и лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой. В комплексной диагностике использовали УЗИ, МСКТ, МРТ и ЭРХПГ. В хирургическом лечении таких пациентов применялась двухэтапная лечебная тактика. На первом этапе основное внимание уделялось использованию малоинвазивных методов декомпрессии билиарных протоков, в том числе и эндоскопических. На втором этапе предпочтение отдавалось миниинвазивной хирургической операции. Сроки предоперационной подготовки и выбор метода операции зависели от морфологической формы острого холецистита и категории тяжести физического состояния больных. Благодаря применению двухэтапной лечебной тактики у данной категории больных, наблюдались уменьшение количества послеоперационных осложнений и снижение уровня послеоперационной летальности.

Ключевые слова: острый холецистит, холедохолитиаз, пожилой и старческий возраст, факторы риска, категория тяжести физического состояния, механическая желтуха, холецистэктомия, микрохолецистостомия, МР-холангиография, ЭРХПГ, литоэкстракция, лапароскопия, ЛХЭ, холецистэктомия.

A prospective analysis of diagnosis and treatment of the elderly and senile patients with acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis and mechanical jaundice is carried out. Ultrasound scan, multispiral computed tomography, MRI and endoscopic retrograde cholangiopancreatography were used in complex diagnosis. The tactics of a double step-by-step approach in surgical treatment of these patients was performed, the first stage required minimally invasive methods of decompression of bile ducts, including endoscopic. The second stage was preferably carried out by minimally invasive surgical operation. The duration of pre-operative preparation and choice of the method of the operation depended on the morphology of acute cholecystitis and degree of the patient's physical condition. Due to the double step-by-step approach of the surgical tactics in such patients the level of postoperative complications decreased up to 9.1% and postoperative lethality reduced up to 6.8%.

Keywords: acute cholecystitis, choledocholithiasis, elderly and senile age, risk factors, level of the severity of the physical condition, mechanical jaundice, cholecystectomy, microcholecystostomy, magnetic resonance (MR) cholangiography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, lythoextraction, laparoscopy, laparoscopic cholecystectomy, cholecystectomy.

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из распространенных заболеваний человека в мире, в зависимости от половозрастных различий ею страдают 10-40% населения, что в абсолютных цифрах в 2016 г. составило около 23 млн чел. В Российской Федерации заболеваемость ЖКБ находится почти на таком же уровне, что и во всем мире [12]. В хирургиче-

ской практике врачей, как правило, имеет дело с осложненными формами ЖКБ, что составляет более 40% всех случаев ЖКБ. Так, одно из частых осложнений – холедохолитиаз с блокировкой холедоха подвижным камнем с развитием механической желтухи – встречается в 25% случаев ЖКБ. В результатах хирургического лечения немаловажную роль играет часто встречающаяся при ЖКБ сопутствующая соматическая патология в виде ожирения, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии и хронической патологии дыхательной системы [7, 8, 14].

В общехирургической практике наиболее распространенными неинвазивными методами диагностики являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография желчевыводящих путей (МРТ). Чувствительность УЗИ в диагностике ЖКБ составляет 98,3–99%, причин механической желтухи – 87–90%, опухолей желчевыводящих путей значительно ниже – 63,9–70%; а общая специфичность методики – 85,4–90% [6, 15, 16, 20]. Наиболее информативным мето-

дом в обнаружении камней в желчевыводящих путях все еще остается МРТ, с помощью которой можно обнаружить камни в 2 мм в диаметре при чувствительности и специфичности методики соответственно 100% и 96-98,5% [1, 5].

Причиной послеоперационной летальности пожилого контингента с ЖКБ, осложненной острым холециститом и механической желтухой, является прогрессирующая печеночная недостаточность, спровоцированная хирургическим вмешательством. Пожилой контингент, отягощенный сопутствующей коморбидной патологией, отмеченной нами выше, представляет собой группу с высоким операционным риском [4, 9, 17].

Комплекс лечебно-диагностических мероприятий, включающий в себя последовательность и объем вмешательств в отношении подобного контингента больных, проводится в 2 этапа [2, 10, 13, 16, 18, 19]. Реализация первого этапа комплекса достигается путем консервативного устранения причины холестаза при помощи эндоскопических и рентгенэндобилиарных методик. Неоперативное устранение

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, mm.vinokurov@s-vfu.ru, **САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич** – д.м.н., проф., vvsaveliev@mail.ru, **КРИВОШАПКИН Вадим Григорьевич** – д.м.н., проф., kukaj1937@gmail.com, **ИГНАТЬЕВ Виктор Георгиевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ignat-prof@mail.ru, **ТОБОХОВ Александр Васильевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, avtobohov@mail.ru, **ТЯПТИРГЯНОВА Татьяна Матвеевна** – д.м.н., проф., tmt50@mail.ru; РБН-2-ЦЭМП, г. Якутск: **ПЕТРОВ Александр Петрович** – зав. отд., APPetrof73@rambler.ru, **ВИНОКУРОВ Михаил Андреевич** – врач хирург, michailwork@mail.ru; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и категориям тяжести

Возраст, лет	Всего больных, n(M±m%)	В том числе: категория тяжести состояния, n(M±m%)			
		I	II	III	IV
60-69	41(47,2)	3(25,0)	23(56,1)	11(22,0)	4(28,5)
70-79	37(42,5)	9(75,0)	14(34,1)	7(14,0)	7(50,0)
80 и старше	9(10,3)	-	4(9,8)	2(10,0)	3(21,5)
Всего	87(100,0)	12(100,0)	41(100,0)	20(100,0)	14(100,0)

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у больных с острым холециститом, осложненным механической желтухой

Сопутствующие заболевания	Количество больных
ИБС с изменениями на ЭКГ	27
Инфаркт миокарда давностью от 9 до 17 дней	3
Атеросклеротический и(или) постинфарктный кардиосклероз с нарушением ритма и проводимости	29
Гипертоническая болезнь I-II ст.	32
Сердечно-сосудистая недостаточность II-III ст.	5
Бронхиальная астма	16
Сахарный диабет	13
Хронические заболевания почек	6
Острое нарушение мозгового кровообращения давностью 3-5 дней	1
Остаточные явления перенесенного нарушения мозгового кровообращения	4
Хронические неспецифические заболевания легких	10
Прочие	4

Таблица 3

Распределение больных по категории тяжести и морфологической форме деструкции желчного пузыря

Форма деструкции желчного пузыря	Всего больных, n (M±m%)	В том числе: категория тяжести состояния, n (M±m%)			
		I	II	III	IV
Катаральная	25(28,7)	7(38,8)	13(33,3)	3(14,2)	2(22,3)
Флегмонозная	62(71,3)	11(61,2)	26(64,9)	18(85,8)	7(77,7)
Итого	87(100,0)	18(100,0)	39(100,0)	21(100,0)	9(100,0)

застоя желчи в желчевыводящих путях и угрозы желчной интоксикации с развитием печеночной недостаточности способствует восстановлению функции жизненно важных органов, таких как печень и поджелудочная железа. Отсроченное хирургическое вмешательство на желчном пузыре по поводу острого холецистита при условии успешного исхода первого этапа лечебной тактики, а именно, ликвидации холестаза и печеночной недостаточности, как правило, проводится в меньшем объеме и с меньшим риском для больного [11].

Целью работы явился анализ результатов двухэтапного комплексного хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой.

Материалы и методы. В работе представлены результаты контролируемого когортного анализа хирургических вмешательств 87 больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами ЖКБ с различными степенями тяжести в хирургических отделениях Республиканской больницы №2–Центре экстренной медицинской помощи г. Якутска за период с 2016 по 2020 г. (табл. 1).

Из общего числа 87 больных женщин было 55 (63,2%), мужчин – 32 (36,8%). Сопутствующая соматическая патология у подвергшихся оперативным вмешательствам больных представлена в табл. 2. Как и ожидалось, наиболее частой патологией, свойственной пожилому старческому возрасту, была патология сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыводящей систем и сахарный диабет, с чем и связана высокая послеоперационная летальность [3, 11]. Тем не менее, объективную картину тяжести больного можно представить только в комплексе с факторами операционно-анестезиологического риска с учетом сопутствующей соматической патологии, отмеченной в табл. 2.

С этими заболеваниями связана высокая послеоперационная летальность [3, 11]. Однако хотим еще раз отметить, что возраст и сопутствующие заболевания не отражают в полной мере тяжесть физического состояния пациента [2].

В диагностике холедохолитиаза предпочтение отдавали магнитно-резонансной томографии с холангиографией (МР-холангиография), которая является высокоинформативным методом диагностики местонахождения

конкремента в желчевыводящих путях, с чем связаны объем оперативного вмешательства, исход и прогноз заболевания. При этом чувствительность и специфичность метода МР-холангиографии оцениваются соответственно в 94,3 и 100%. [1,5]. В нашем исследовании, по данным клинического осмотра, УЗИ-исследования и МР-холангиографии, острый холецистит морфологически как катаральная форма выявлена у 25 (28,7%), деструктивная (флегмонозная) – у 62 (71,3%) больных (табл. 3).

Выделено 4 категории тяжести физического состояния больного – I, II, III, IV. При этом выяснилось, что из всех клинических признаков осложнений ЖКБ степень тяжести наиболее точно определяла длительность желтухи. Так, почти все случаи желтухи длительностью более 2 недель приходились на III и IV категории тяжести.

Результаты и обсуждение. Выбор лечебной тактики при остром холецистите проводится с использованием балльной шкалы факторов операцион-

ного риска в зависимости от категории тяжести больного [2]. Использование последней в определении степени тяжести у больных с осложненными формами ЖКБ позволило нам в сложных по диагностике и лечению случаях широко использовать один или более имеющихся в нашем распоряжении способов малоинвазивных хирургических операций, таких как эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с литоэкстракцией, микрохолецистостомия под контролем УЗИ, лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) и холецистэктомия из минидоступа [3, 11].

Так, ЭРПХГ выполнена у 47 (54%) больных, по результатам которой у 17 (46%) выявлен множественный холедохолитиаз, у 5 (10,4%) – гнойный холангит, у 11 (23,1%) больных в области большого дуоденального соска (БДС) обнаружены околососочковые дивертикулы, у 7 (16,1%) – аденомы папиллы. Размер камней колебался в широком диапазоне: от 1 до 2,2 см в диаметре.

После диагностического этапа была предпринята попытка эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) или баллонная дилатация БДС, после чего была выполнена попытка дробления и удаления конкрементов, которая оказалась успешной у 40 (85% пациентов). Однако у 5 (11%) больных потребовалась повторная литоэкстракция, а у 2 (4%) пациентов с очень крупными конкрементами в гепатикохоledoхе эндоскопические манипуляции оказались неэффективными, в результате чего им потребовалась операция – лапароскопическая холедохолитотомия с литоэкстракцией.

Объем эндоскопических вмешательств для каждого больного напрямую зависел от комплекса факторов, таких как размер и количество конкрементов, место их локализации, создавшиеся в связи с этим клинико-анатомические условия, сопутствующая патология желчного пузыря, большого дуоденального соска и поджелудочной железы. При «стандартных» случаях вмешательство завершалось ЭПСТ и литоэкстракцией, а в сложных анатомических условиях приходилось прибегать к баллонной дилатации со стентированием гепатикохоledoха, литотрипсии, назобилиарному дренированию.

Операция холецистостомии при наличии деструктивного холецистита, осложненного холедохолитиазом и

механической желтухой, обеспечивает купирование воспалительного процесса в желчном пузыре, что позволяет избежать экстренной лапаротомии с целью декомпрессии желчного пузыря. Операция установки холецистостомы под УЗИ–контролем обеспечивает малую травматичность и низкий процент развития осложнений [2].

Двухэтапные оперативные вмешательства в полном объеме удалось провести лишь при катаральной форме острого холецистита, осложненного холедохолитиазом и механической желтухой в 25 случаях (28,7%). Из них у 11 пациентов с I-II категориями тяжести после эндоскопической коррекции холедохолитиаза в качестве первого этапа следующим этапом была выполнена лапароскопическая холецистэктомия, у 6 больных – одномоментная лапароскопическая холецистэктомия и холедохолитотомия с литоэкстракцией. Из общего числа 25 больных, по отношению к которым были применены двухэтапные оперативные вмешательства в полном объеме, к широкой лапаротомии пришлось прибегнуть лишь в одном случае. Послеоперационные осложнения имели место у 4 больных, летальных исходов не было.

У преобладающего большинства больных пожилого и старческого возраста, страдающих острым холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой, морфологическая форма холецистита была диагностирована как деструктивная (флегмонозная) – у 62 больных (71,3%). Из этого числа случаев с I и II категориями тяжести у 37 больных (59,6%) проводилась лапароскопическая холецистэктомия с холедохолитотомией с благополучным хирургическим исходом.

В 29,03% случаев (у 18 больных) деструктивного холецистита была диагностирована III степень (категория) тяжести заболевания. В этой группе больных перед радикальным хирургическим вмешательством в течение одного-двух суток с целью декомпрессии желчного пузыря и устранения механической желтухи устанавливалась микрохолецистостомия под УЗИ-контролем. По истечении 24-48 ч после предварительной эндоскопической папиллотомии, литоэкстракции проводилась эндоскопическая холецистэктомия. У двух больных из-за технических трудностей пришлось прибегнуть к широкой лапаротомии. Летальный исход случился у одного больного из-за острой сердечной недостаточности.

Группа больных с IV степенью тяжести (крайне тяжелое течение) составила 12,9% (8 больных) случаев. Объем хирургического вмешательства был такой же, как и с III степенью тяжести – предварительная декомпрессия желчного пузыря с целью снятия механической желтухи и холемии путем наложения на желчный пузырь микрохолецистостомы, и по истечении 2 сут – радикальное хирургическое вмешательство в виде эндоскопической холецистэктомии. Летальный исход в этой группе составил 3 случая из 8, причем преимущественно от острой печеночно-почечной недостаточности (2 случая) и 1 случай от присоединившихся впоследствии сепсиса и ТЭЛА.

Заключение. Больные пожилого и старческого возраста, страдающие острым холециститом с сопутствующими камнями в холедохе с развитием механической желтухи, холемии и печеночной недостаточности, требуют к себе особого подхода. Последний состоит из наложения под УЗИ-контролем микрохолецистостомы на желчный пузырь с целью снятия механической желтухи, холемии и печеночной недостаточности с последующим радикальным хирургическим вмешательством, в качестве второго этапа – выполнения заключительной операции в виде эндоскопической холецистэктомии.

Литература

1. Анваров Х.Э. МРТ-холангиография в диагностике синдрома механической желтухи / Х.Э. Анваров, А.А. Адылходжаев, В.Р. Хасанов // Вестник экстренной медицины. - 2011. - № 4. - С. 25-28.
2. Anvarov Kh.E., Adylkhodzhaev A.A., Khasanov V.R. MRI cholangiography in the diagnosis of mechanical jaundice syndrome // Bulletin of Emergency Medicine. - 2011. - No. 4. - P. 25-28.
3. Васильев В.Е. Современные технологии в диагностике и лечении острого холецистита и сопутствующих поражений желчных протоков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Е. Васильев. – М., 2006. – С.5-6.
4. Vasiliev, Viktor Evgenievich. Modern technologies in the diagnosis and treatment of acute cholecystitis and concomitant lesions of the bile ducts//Abstract of the doctoral dissertation. Moscow. - 2006. - P.5-6.
5. Винокуров М.М. Острый холецистит: пути улучшения результатов хирургического лечения / М.М. Винокуров. - Новосибирск: Наука, 2002. – 67 с.
6. Vinokurov M.M. Acute cholecystitis: improving the results of surgical treatment / M.M.O. // Novosibirsk: Science-2002. – 67 p.
7. Геронто-гериатрические аспекты ранней диагностики, профилактики и путей оптимизации лечения желчекаменной болезни (обзор литературы) / С.З. Салахитдинов, Н.С. Мамалиев, Г.З. Салиев, Д.С. Зайнабиддинова // Медицина и фармакология. - 2021. - №5. - С.30-35.

Salakhidinov S.Z., Mamasaliev N.S., Saliev G.Z., Zainabiddinova D.S. Gerontogeriatric aspects of early diagnosis, prevention and ways to optimize treatment of cholelithiasis (literature review) // *Medicine and Pharmacology*. - 2021. - No.5. - P. 30-35.

5. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2008. - №4. - С.96-105.

Shevchenko Y.L., Vetshev P.S., Stoiko Y.M. et al. Diagnostics and surgical tactics in case of mechanical jaundice syndrome // *Annals of surgical hepatology*. - 2008. - No.4. - P.96-105.

6. Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом механической желтухи: по следам Российского консенсуса / И.Е. Хатьков, Р.Г. Аванесян, Г.Г. Ахаладзе [и др.] // *Терапевтический архив*. - 2021. - №2. - С. 138-144.

Khatkov I.E., Avanesyan R.G., Akhaladze G.G., Bebutreshvili A.G., Bulanov A.Yu., Bykov M.I., etc. Diagnostic and therapeutic aspects of treatment of patients with mechanical jaundice syndrome: following in the footsteps of the Russian Consensus // *Therapeutic archive*. - 2021. - No.2. - P.138-144.

7. Дооперационная диагностика холедохолитиаза: возможности и перспективы / А.Г. Натрошвили, А.М. Шулутко, Э.Х. Байчоров [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. - 2021. - Т.16, № 1. - С. 1-5.

Natroshvili A.G., Shulutko A.M., Baichorov E.H., I. G. Natroshvili I.G., Davlyatov M.R., Osmanov E.G., Chanturia M.O. Preoperative diagnosis of choledocholithiasis: opportunities and prospects // *Medical Bulletin of the North Caucasus*. - 2021. - Vol.16. - No. 1. - P. 1-5.

8. Предпосылки создания инновационных персонализированных медицинских изделий для эндобилиарной хирургии / В.А. Кубышкин, К.Б. Луммер, А.П. Зарецкий, А.П. Кулешов // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/3-1.pdf> (дата обращения: 17.11.2016).

Kubyshkin V.A., Lummer K.B., Zaretsky A.P., Kuleshov A.P. Prerequisites for the creation of innovative personalized medical devices for en-

dobiliary surgery // *Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition*. 2016. No.4. Publication 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/3-1.pdf> (accessed: 17.11.2016).

9. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у пациентов пожилого и старческого возраста / Н.В. Ташкинов, Е.В. Николаев, Н.И. Бояринцев [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. - 2009. - № 1. - С. 44-46

Tashkinov N.V. Ways of optimizing the treatment of acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis in patients of elderly and senile age / N.V. Tashkinov, E. V. Nikolaev, N.I. Boyarinsev, etc. // *Far Eastern medical journal*. - 2009. - No. 1. - P. 44-46

10. Результаты использования эндовидеохирургических технологий в лечении механической желтухи у лиц пожилого и старческого возраста / А.Н. Бухарин, А.Д. Тимошин, А.Л. Шестаков [и др.] // 14-й московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН Проблемная комиссия «Эндоскопическая хирургия» РАМН. - М., 2010. - С.51-52.

Bukharin A.N. Results of the use of endovideosurgical technologies in the treatment of mechanical jaundice in elderly and senile persons / A. N. Bukharin, A.D. Timoshin, A.L. Shestakov et al. // 14th Moscow International Congress on Endoscopic Surgery. RSCC named after B.V. Petrovsky of the Russian Academy of Medical Sciences Problem Commission "Endoscopic Surgery" of the Russian Academy of Medical Sciences. M.- 2010. -pp.51-52.

11. Улучшение результатов хирургического лечения больных с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой / М.М. Винокуров, А.П. Петров, М.А. Винокуров, Т.В. Ялынская // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. - 2016. - №3(04). - С. 25-29.

Vinokurov M. M. Improving the results of surgical treatment of patients with acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis and obstructive jaundice/ M. M. Vinokurov, A. P. Petrov, M. A. Vinokurov, T. V. Alinsky // *Bulletin of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov. The series "Med-*

ical Sciences". - 2016. - No. 3(04). - P. 25-29.

12. Федеральная служба государственной статистики: аналитический отчет. URL: <http://www.gks.ru> (дата обращения: 14.07.2016).

Federal State Statistics Service: Analytical report. URL: <http://www.gks.ru> (accessed: 07/14/2016).

13. Эндоскопическое лечение механической желтухи у больных пожилого и старческого возраста / Б.К. Алтыев, Ф.Б. Алиджанов, А.М. Хожобаев и др. // 14-й московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН Проблемная комиссия «Эндоскопическая хирургия» РАМН. М.-2010. - С.8 - 9.

Endoscopic treatment of mechanical jaundice in elderly and senile patients / B.K. Altyev, F.B. Alidzhanov, A.M. Khozhibaev et al. // 14th Moscow International Congress on Endoscopic Surgery. RSCC named after B.V. Petrovsky of the Russian Academy of Medical Sciences Problem Commission "Endoscopic Surgery" of the Russian Academy of Medical Sciences. M.- 2010. - P.8-9.

14. De Palma G. D. Minimally invasive treatment of cholecystocholedocal lithiasis: the point of view of the surgical endoscopist. *World J. Gastrointest. Surg.* 2013; 5(6): 161-166.

15. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Ultrasound versus liverfunction tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD011548. doi: 10.1002/14651858. CD011548.

16. Katon RM, Bilbao M, Rsoch J. Algorithm for an aggressive diagnostic approach to obstructive jaundice. *West J Med.* 1975; 122(3): 206-16.

17. Koivusalo A.M. Laparoscopic cholecystectomy with carbon dioxide pneumoperitoneum is safe even for high-risk patients. / A.M. Koivusalo, P. Pere, M.Valjus et al. // *Surg Endosc.* 2008; 22(1): 61-67

18. Kwon A.H. Laparoscopic cholecystectomy in patients aged 80 years and over. / A.H. Kwon, Y. Matsui // *World J Surg.* 2006; 30

19. Chang W.H. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients / W.H. Chang, W.Y. Lei // *Int J Gerontol.* 2007; 1:83-88

20. Credit AB, Tozer J, Joyce M. Biliary Ultrasound. *Clin Ultrasound.* 2018;149-65. doi: 10.1007/978-3-319-68634-9-8

А.М. Кононов, О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, Т.К. Давыдова

ПОДХОДЫ К ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ СО СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИЕЙ 1-го ТИПА В КЛИНИКЕ ЯНЦ КМП

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.10

УДК 616.711- 007.55- 085.825

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем, Центр нейродегенеративных заболеваний: **КОНОНОВ Алексей Михайлович** – м.н.с., Alexkon10@mail.ru, **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с., **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., зав. ЦНДЗ.

Целью исследования являются поиски подходов к физической реабилитации больных со спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа (СЦА1) с применением кинезитерапии. Постепенная и нормированная активизация двигательной способности – это главное условие для улучшения психологического и физического состояния больных СЦА1. В нашей работе физическая реабилитация – это специально направленное использование физических упражнений в качестве средства лечения заболевания и улучшения функций организма, нарушенных или утраченных вследствие нейродегенеративного процесса при СЦА1.

Ключевые слова: кинезитерапия, физическая реабилитация, спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа, Республика Саха (Якутия).

The purpose of the article is to search for approaches to physical rehabilitation of patients with spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) with the use of kinesitherapy. Gradual and normalized

activation of motor activity is the main condition for improving the psychological and physical condition of patients with SCA1. In our work, physical rehabilitation is a specially directed use of physical exercises as a means of treating a disease and improving body functions that are disrupted or lost due to the neurodegenerative process in SCA1.

Keywords: kinesitherapy, physical rehabilitation, spinocerebellar ataxia type 1, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Исследования наследственных заболеваний нервной системы приобретают большую актуальность в мире из-за тяжелых клинических проявлений, инвалидизации и социальной дезадаптации больных.

В 1991 г. были описаны динамические мутации, являющиеся причиной большой группы заболеваний нервной системы человека, среди которых выделяются полиглутаминовые болезни с увеличением количества CAG-повторов и различными клиническими проявлениями, такие как болезнь Кеннеди, Хорея Гентингтона и спиноцеребеллярные атаксии 1-, 2-, 3-, 6-, 7- и 17-го типов [10].

Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (СЦА 1) относится к группе нейродегенеративных заболеваний с поздней манифестацией. Мутация, обуславливающая СЦА1, расположена на коротком плече 6-й хромосомы и представляет собой патологическое увеличение тринуклеотидных CAG-повторов, поэтому СЦА1 также классифицируют как заболевание с динамическими мутациями. Распространенность СЦА1 варьирует в различных популяциях мира [5, 8].

В последние два десятилетия резко возрос научный и клинический интерес к использованию физических упражнений для лечения проблем подвижности у людей с нейродегенеративной патологией. Достижения в фундаментальных научных исследованиях предполагают нейрохимические и нейрорепластические изменения после физической нагрузки, все большее число высококачественных исследований документируют конкретные аспекты улучшения подвижности после физической нагрузки [6, 7, 9, 11].

Лица, страдающие СЦА1, обычно демотивированы к занятиям оздоровительной физической культурой. Наиболее распространенными препятствиями являются внешние барьеры: отсутствие доступной среды для лиц с ограниченными возможностями, чувство неловкости и смущения на публике, тревога, разочарование и гнев. Больных СЦА1 также демотивируют мышечная слабость, скованность, нарушения равновесия, страх травмы [9].

Одной из форм лечебной физической культуры (ЛФК) является кинезитерапия - новое направление в медицине, основанное на восстановлении человеческой способности нормально двигаться и лечиться движениями. Человек, выполняя активные и пассивные движения и определённые упражнения лечебной гимнастики, достигает конкретного улучшения своего состояния. Кинезитерапия как специальность имеет научно-прикладной характер, в которой сочетаются медицина, педагогика, физиология, биохимия, она способствует психо-эмоциональному и физическому комфорту личности [2].

Цель исследования - поиски подходов к физической реабилитации больных со спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа (СЦА1) с применением кинезитерапии.

Материалы и методы исследования. Диспансеризация пациентов с СЦА1 и работа республиканского медико-генетического регистра наследственной и врожденной патологии ведется в Медико-генетическом центре Республиканской больницы №1-Национального центра медицины (г. Якутск) с 2001 г., а в 2019 г. на основании приказа МЗ РС (Я) за № 01-07/184 от 14.02.2019г. «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах» на базе клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП) был организован Центр нейродегенеративных заболеваний со стационаром [1, 3].

Исследование проводилось в рамках НИР «Оздоровительная физическая культура в системе реабилитации больных со спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа в Республике Саха (Якутия)», согласованное локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (выписка из протокола № 53 от 13 апреля 2021 г.)

В исследование включили больных СЦА1, проходивших лечение в условиях клиники ЯНЦ КМП в течение 2021 г. Всего обследовано 14 пациентов, из которых 2 мужчин и 12 женщин; 28% из числа обследованных были люди молодого возраста,

от 20 до 30 лет, 35% - среднего возраста, от 31 года до 50 лет, и 35% - пожилые пациенты, от 51 года до 75 лет. Все пациенты имели нарушения походки в разной степени, использовали оценку падений по стандартной шкале Морзе, которая используется для оценки вероятности риска падения, в связи с наличием наследственных или приобретенных факторов риска.

Результаты и обсуждение. Одним из основных клинических признаков СЦА1 являются нарушения походки больного, вследствие поражения периферических нервов, корешков спинного мозга, потери чувствительности в ногах. Кроме того при мозжечковой атаксии существуют нарушения двигательной координации, больных беспокоит потеря равновесия, частые падения [5,6]. В нашем исследовании были оценены нарушения походки: большинство пациентов (86%), получающих поддерживающую терапию в клинике ЯНЦ КМП, имели слабые нарушения походки. Это связано с тем, что больные с сильными нарушениями походки или использующие инвалидную коляску, в клинику ЯНЦ КМП поступают редко из-за отсутствия условий (подъемника/лифта).

Проанализировали, как передвигаются больные СЦА1, с их слов. В нашем исследовании всего 28% пациентов передвигались сами, без поддержки, в то время как большинство ходили с помощью трости (35%) и опираясь о мебель и стены (35%).

Оценка падений проводилась при помощи стандартной шкалы падений Морзе в баллах, оценивалась частота падений больных СЦА1 в течение 3 мес. Оказалось, что половина наших пациентов (50%) претерпевала непроизвольные падения в различных ситуациях.

В настоящее время перед российской системой лечебной/адаптивной физкультуры стоит задача научного обоснования физической реабилитации инвалидов для их профессиональной и социальной адаптации. Специалисты в области реабилитации больных с нарушениями функций спинного мозга выделяют следующие формы физического воспитания:

- самостоятельные занятия физическими упражнениями по методиче-

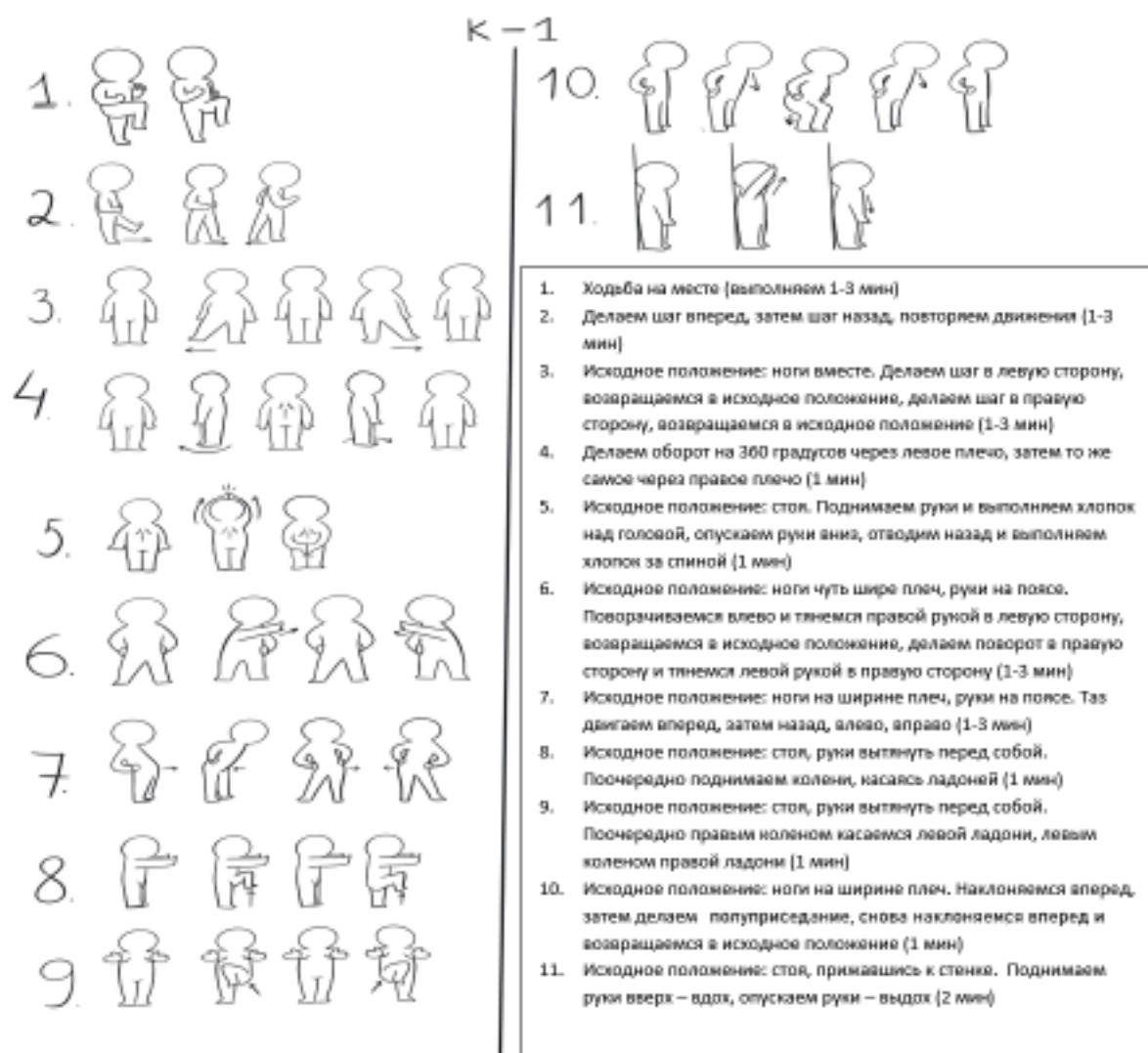


Рис. 1. Комплекс несложных упражнений для развития координации у пациентов с СЦА1

ским указаниям, ходьба, прогулки на свежем воздухе;

- групповые занятия под руководством инструктора в лечебно-профилактических учреждениях и реабилитационных центрах [4, 6].

Еще одним дополнительным методом является применение демонстрационных физических упражнений в режиме он-лайн программы Zoom. Так, в 2021 г. мы впервые провели вебинар для больных СЦА1 на тему «Важность занятий физкультурой для больных СЦА1».

Основными условиями для занятий ЛФК при СЦА1 являются: методичное и ежедневное выполнение упражнений; выполнение упражнений должно приносить удовольствие для пациента; необходимо придерживаться принципа «от простого к сложному» (рис.1).

Постепенная и нормированная активизация двигательной способности

– это главное условие для улучшения психологического и физического состояния больных СЦА1. При этом эффективны все виды двигательной активности: физические упражнения, прогулки, танцы, занятия подходящими видами спорта. Больным СЦА1 противопоказаны значительные эмоциональные напряжения, физические упражнения, требующие напряженного внимания и непрерывных изменений реагирования на меняющиеся условия, важно избегать переутомления и держать под контролем свое состояние [9, 11].

Нами был разработан «Дневник самоконтроля» для пациентов с СЦА1 в виде тетради, где больным предложено два комплекса несложных упражнений для ежедневного выполнения, рекомендации для соблюдения режима дня, питания, графы для ежедневной фиксации показателей ЧСС и давления (рис. 2).



Рис. 2. Дневник самоконтроля для пациентов с СЦА1

Таким образом, на данном начальном этапе исследований мы осуществляем поиск подходов и методов к физической реабилитации сложного контингента – пациентов с СЦА1. Сложность заключается в том, что спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа – это неизлечимое и прогрессирующее заболевание нервной системы. Само осознание данного факта демотивирует больных к занятиям физической культурой, здесь необходима дополнительная профессиональная психологическая помощь пациентам, получающим поддерживающую терапию в условиях клиники.

Заключение. Учитывая актуальность и малоизученность проблемы физической реабилитации пациентов с устойчивыми и прогрессирующими отклонениями в состоянии здоровья, в данной статье мы описываем первые результаты подходов к лечению пациентов с СЦА1 с помощью кинезиотерапии. В нашей работе физическая реабилитация – это специально направленное использование физических упражнений в качестве средства лечения заболевания и улучшения функций организма, нарушенных или утраченных вследствие нейродегенеративного процесса при СЦА1. На первых этапах наших исследований мы ставим задачи применения несложных комплексов физических упражнений для того, чтобы они, во-первых, оказывали оздоровительное и общеукрепляющее влияние на организм; во-вторых, укрепили ослабленные мышцы, улучшили координацию движений. На следующем этапе мы будем

формировать опытные и контрольные группы пациентов из числа больных СЦА1 и применять методики исследований для разработки научных обоснований физической реабилитации: педагогический эксперимент, анкетирование, стабиллометрию, гониометрию, динамометрию и др.

Работа выполнена при поддержке Фонда «Президентские гранты РФ», проект № 21-1- 006470 «Вместе мы сможем больше!»

Литература

1. Анализ маршрутизации пациентов на госпитальном этапе в неврологическое отделение центра нейродегенеративных заболеваний клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем / Давыдова Т.К. [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2021. - №3(75). - С.51-54.

Analysis of routing of patients at the hospital stage to the neurological department of the Center for Neurodegenerative Diseases of the clinic of the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems / Davydova T.K. [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2021;3(75): 51-54

2. Бубновская Л.С. Современная кинезиотерапия как новое направление в естественной медицине / Л.С. Бубновская, М.М. Милованов // Здоровоохранение Чувашии. - 2015. - №3. - С.49-53.

Bubnovskaya L.S. Modern kinesitherapy as a new direction in natural medicine/ Bubnovskaya L.S., Milovanov // Healthcare of Chuvashia. - 2015;3:49-53.

3. Разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии / Сухомясова А.Л. [и др.] // Генетические исследования населения Якутии. - 2014. - 336с.

Diversity of hereditary pathology in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the Republican Genetic Register of Hereditary and

Congenital Pathology/ Sukhomysova AL [et al.] // Genetic studies of the population of Yakutia. - 2014; 336.

4. Семенов В.Н. Дополнительное физкультурное образование для лиц с ограниченными возможностями / В.Н. Семенов // Ученые записки. IV. Социальная педагогика и образование. - 2013. - №2, т.2. - С.149-153.

Semenov V.N. Additional physical education for people with disabilities // IV. Social pedagogy and education in the collection of Scientific notes. - 2013;2(2):149-153.

5. Спинаocerebellar ataxia первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления / Платонов Ф.А. [и др.] // Медицинская генетика. - 2004. - Т.3, №5. - С.242-248.

Spinocerebellar ataxia of the first type in Yakutia: prevalence and clinical and genetic comparisons / Platonov F.A. [et al.] // Medical genetics. - 2004;3(5):242-248.

6. Keller JL, Bastian AJ. A home balance exercise program improves walking in people with cerebellar ataxia // Neurorehabil Neural Repair. 2014; 28:770-778.

7. Van der Kolk NM, Laurie A K Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease // Mov Disord. 2013;28(11):1587-96 doi: 10.1002/mds.25658.

8. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in a Siberian founder population: assignment to the SCA1 locus / Lunke A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. [et al.] // Experimental Neurology. 1994.126:310-12.

9. Newitt R, Barnett F, Crowe M. Understanding factors that influence participation in physical activity among people with a neuromusculoskeletal condition: a review of qualitative studies // Disabil Rehabil. 2016;38(1):1-10. doi: 10.3109/09638288.2014.996676.

10. Population genetics of spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions / Shuvaev A.N., Belozor O.S., Smolnikova M.V [et al.] // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019; 23(4): 473-481.

11. Synofzik M, Ilg W. Motor training in degenerative spinocerebellar disease: ataxia-specific improvements by intensive physiotherapy and exergames // Biomed Res Int. 2014; 2014:583507. doi: 10.1155/2014/583507.

А. Ни, Е.В. Сергеева, Т.А. Шуматова

ДИАГНОСТИКА И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.11

УДК 616.613–053.2–076.5–073.432.19

ФГБОУ ВО Тихоокеанский гос. медицин. ун-т МЗ РФ, Институт педиатрии, г. Владивосток: **НИ Антонина** – д.м.н., проф., neeant56@mail.ru, ORCID: 0000–0002–7024–5201, **СЕРГЕЕВА Елена Васильевна** – аспирант, ассистент, ORCID: 0000–0002–4465–3471, **ШУМАТОВА Татьяна Александровна** – д.м.н., проф., директор Института, ORCID:0000– 003– 2668– 8483.

Цель исследования – провести мониторинг врожденных пороков почек у детей грудного возраста и определить тактику ведения пациентов с обструктивными вариантами пороков. Результаты работы показали, что наиболее распространенным вариантом аномалий почек у детей являются пиелозктазии. При наличии обструктивного типа аномалий почек необходимо проводить динамическое сонографическое исследование в 3 и 12 мес. жизни, а в 6 мес. – назначать общий анализ мочи и ее бактериологическое исследование.

Ключевые слова: дети грудного возраста, врожденные пороки развития органов мочевой системы, инфекция мочевыводящих путей, пиелозктазия.

The aim of the study was to monitor congenital renal defects in infants and to determine the tactics of managing patients with obstructive malformations. The results of the work showed that the most common variant of kidney anomalies in children is pyelectasis. In the presence of

an obstructive type of kidney anomalies, it is necessary to conduct a dynamic sonographic study at 3 and 12 months of life, and at 6 months – to prescribe a general urinalysis and a bacteriological study of urine.

Keywords: infants, congenital malformations of the urinary system, urinary tract infection, pyeloectasia.

Введение. Несмотря на значительные успехи современной медицины в диагностике заболеваний, проблема врожденных пороков развития (ВПР) не теряет своей значимости [4,13]. К наиболее распространенным вариантам пороков относят аномалии органов мочевой системы (ОМС), на долю которых приходится от 20 до 50% всех зарегистрированных случаев [5,10,11]. Общеизвестно, что ВПР ОМС являются причиной хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) у детей, влияя на их рост, развитие и социализацию [5,10,11]. Присоединение инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) у пациентов, имеющих структурные аномалии ОМС, приводит к более раннему рубцеванию и истончению почечной паренхимы и, как следствие, снижению гломерулярной и тубулярной функции почек [5,8]. Предупредить рождение детей с некорректируемыми пороками развития, выявить аномалии почек на ранних стадиях заболевания позволяет метод ультразвуковой пренатальной диагностики, но его эффективность, по разным данным, составляет от 0,6 до 14% [7,8]. Поэтому в Российской Федерации всем детям в первый месяц жизни проводят плановое эхографическое исследование почек, что позволяет диагностировать ВПР ОМС, не верифицированные в антенатальном периоде. Например, при проведении массового неонатального скрининга в Чувашской Республике установлено, что доля ВПР ОМС, не выявленных на этапах пренатальной диагностики, составляет 15,5% среди всего детского населения региона [9]. По данным V.A. Caiulo с соавт., в результате массового постнатального скрининга 17783 младенцев, проводимого в течение 18 лет, доля врожденных аномалий развития почек составила 0,96% [12]. Y. Gong с соавт. при ультразвуковом (УЗ) обследовании 12 350 новорожденных в течение 5 лет диагностировали ВПР ОМС у 1180 (13,4%) чел. [10]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день нет единого подхода при интерпретации результатов сонограмм в отношении размеров чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) у детей. Большинство исследований посвящено постнатальному ведению детей с внутриутробно диагностированными вариантами по-

роков почек и мочевыводящих путей, но практически нет работ по оценке дилатации ЧЛС, если аномалии ОМС были обнаружены в первые месяцы жизни ребенка при плановом обследовании [7, 8]. Поэтому целью нашего исследования было проведение мониторинга врожденных пороков почек у детей и определение тактики ведения пациентов с обструктивными вариантами пороков в условиях поликлиники.

Материалы и методы исследования. По данным амбулаторных карт (формы № 112–у) детских поликлиник г. Владивостока за период с 2014 по 2020 г. проведен ретроспективный сплошной анализ результатов ультразвукового обследования почек и мочевыводящих путей 1256 детей первого месяца жизни. Из них в исследование вошло 126 детей (65 девочек (51,59±4,45%) и 61 мальчик (48,41±4,45%)), у которых при скрининговом обследовании были выявлены эхографические изменения ОМС. За всеми детьми в дальнейшем проводилось катамнестическое наблюдение до достижения ими одного года. Всем пациентам выполнялось стандартное клиничко-лабораторное обследование, а также проводился УЗ– контроль в возрасте 1, 3, 6 и 12 мес.

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения Statistica version 10.0. Оценка значимости факторов проводилась с помощью χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У детей с ВПР ОМС преобладали пиелоектазии, которые были зарегистрированы у 82 (65,08±4,25%) чел., на втором месте был гидронефроз – у 15 (11,90±2,89%), реже встречалось удвоение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) – у 9 (7,14%), гидрокаликоз – у 5 (3,97%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – у 5 (3,97%), гипоплазия почки – у 3 (2,4), агенезия почки – у 2 (1,59), в единичных случаях были зафиксированы такие патологии, как: подковообразная почка, поликистоз почек, поясничная дистопия, сочетание подвздошной дистопии и гипоплазии почки, сочетание гидронефроза и кисты почки (0,79%). У 7 (5,56%) детей аномалии почек и мочевыводящих путей были диагностированы в антенатальном периоде: из них пиелоектазия

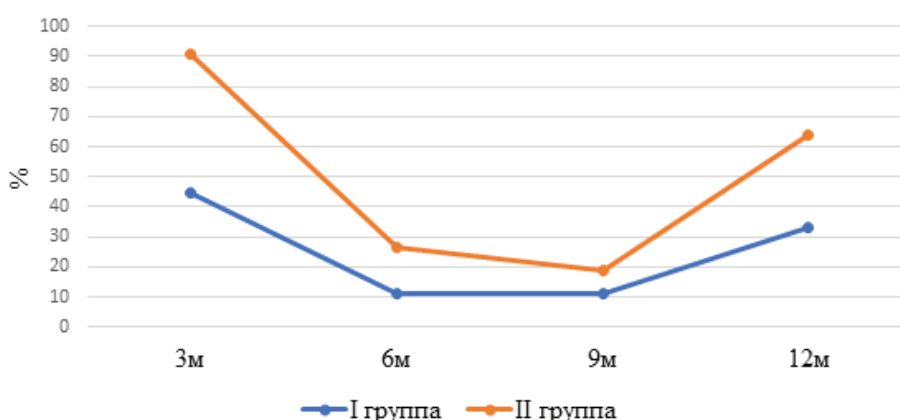
в 2 случаях, гидронефроз почек также у 2 детей, по 1 случаю – подвздошная дистопия с гипоплазией левой почки и поликистоз почек. ВПР ОМС сочетались с малыми аномалиями сердца (открытое овальное окно, евстахиева заслонка нижней полой вены, дополнительная хорда левого желудочка) у 21 (41,18±6,89%) ребенка, с патологией гепатобилиарного тракта (деформация желчного пузыря, перегиб желчного пузыря) – у 17 (33,33±6,60%), с ортопедической патологией (кривошея, варусная или вальгусная деформация стоп) – у 7 (13,73%), с пупочными грыжами – у 6 (11,76%).

Обструктивные варианты пороков почек в виде пиелоектазии, гидронефроза и гидрокаликоза зафиксированы у 102 (80,95±3,50%) детей. В зависимости от наличия мочевого синдрома они были ранжированы на две группы: в 1-ю вошли 30 (29,41±4,51%) детей с ИМВП в сочетании с аномалиями почек, во 2-ю – 72 (70,59±4,51%) ребенка с аномалиями почек без изменений в анализах мочи. В группе детей с ИМВП на фоне ВПР достоверно чаще регистрировались девочки, чем во 2-й (70,00±8,31 и 38,89±5,75% соответственно, $\chi^2 = 8,211$, при $p = 0,0042$), что согласуется с литературными данными – риски развития ИМВП на фоне ВПР ОМС на 30 % выше у девочек и у детей с гидронефрозом 3-й–4-й степени [8,14]. В 1-й группе средний возраст манифеста ИМВП составил 6,17±0,67 мес., а частота обострений – 2,07±0,28 раза за год наблюдения. У 10 (33,33%) детей в бактериологическом анализе мочи были выделены патогенные микроорганизмы, в 70 % случаев были обнаружены уропатогены семейства Enterobacteriaceae.

Важное значение при диагностике обструктивных уропатий у детей первых месяцев жизни является определение дилатации ЧЛС, по мнению различных авторов, патологическим расширением лоханки считается размер от 0,2 до 0,7 см [1, 6]. В 1-й группе размеры ЧЛС правой и левой почки при УЗ-диагностике пиелоектазий статистически не отличались и определялись в диапазоне – 0,51±0,04 см и 0,52±0,03 см соответственно ($p > 0,05$), а у детей с гидронефрозом зафиксирована более значительная дилатация лоханки слева, чем справа – 1,35±0,17 см и 0,78±0,1 см соответственно, при

$p=0,0233$. Во 2-й группе размер ЧЛС при пиелозктазии справа в среднем составил $0,51 \pm 0,04$ см, а слева – $0,57 \pm 0,02$ см, что статистически не отличается от данных у пациентов 1-й группы ($p>0,05$). При гидронефрозе у детей с ВПР ОМС без присоединения ИМВП средние размеры лоханок правой и левой почки определялись на уровне $0,54 \pm 0,03$ см и $0,9 \pm 0,1$ см соответственно ($p>0,05$). Обращает внимание, что расширение ЧЛС у детей с ИМВП на фоне гидронефроза справа и слева было более значительным, чем у пациентов 2-й группы ($p<0,05$).

Большинство экспертов придерживается мнения, что в 50% случаев гидронефроз, выявленный на этапах пренатальной диагностики, может самостоятельно разрешиться к одному году жизни [7,8]. В нашем исследовании спонтанный регресс увеличенных размеров ЧЛС почек, по результатам сонограмм, в 1-й группе был отмечен у 18 (60%) детей, из них: через 3 мес. у 8 (44,4%), через 6 у 2 (11,1%), через 9 у 2 (11,1%), к 12 мес. – у 6 (33,3%) наблюдавшихся пациентов (рисунок). У 5 (16,7 %) детей не было выявлено динамики, у 7 (23,3%) пациентов зафиксированы отрицательные эхографические изменения, по результатам которых 4 детям проведено оперативное лечение. Во 2-й группе регресс расширения ЧЛС задокументирован у



Динамика спонтанного разрешения дилатации ЧЛС у детей с ВПР ОМС по данным эхографического исследования

52 (72,2%) чел., из них: через 3 мес. у 24 (46,1 %) детей, через 6 у 8 (15,4), через 9 у 4 (7,7%), к 12 мес. у 16 (30,8%) пациентов. У 15 (20,8%) детей на протяжении всего периода наблюдения не было отмечено динамических изменений, а у 5 (7,0%) пациентов к 12 мес. жизни задокументирована отрицательная динамика.

Согласно литературным данным, наличие рецидивирующих ИМВП может отрицательно влиять на функциональное состояние почечной паренхимы у детей с ВПР ОМС и увеличивать необходимость в оперативном лечении [5, 8], что также подтверждается нашим исследованием – в группе

ИМВП с сочетанием ВПР ОМС достоверно чаще фиксировалась отрицательная динамика, чем в группе сравнения ($\chi^2=5,47$, при уровне значимости $p=0,01$), а пиелоуретеропластика была показана детям только из 1-й группы. При ультразвуковом исследовании состояния почек необходимо оценивать не только расширение ЧЛС, но и длину, ширину и толщину паренхимы почки [2, 3, 8]. Мы провели анализ соотношения размеров между правой и левой почками в исследуемых группах. Из 1-й группы были исключены 4 ребенка, т. к. в связи с отрицательной эхографической динамикой (ЧЛС более 25 мм) детям проведена пиелоуре-

Таблица 1

Размеры почек в 1-й группе в зависимости от возраста ребенка, ($M \pm m$)

Возраст, мес.	Правая почка			Левая почка			P
	длина, см	ширина, см	толщина паренхимы, мм	длина, см	ширина, см	толщина паренхимы, мм	
1	$4,44 \pm 0,12$	$2,16 \pm 0,03$	$9,76 \pm 0,12$	$4,67 \pm 0,12$	$2,2 \pm 0,06$	$9,61 \pm 0,13$	$>0,05$
3	$5,19 \pm 0,08$	$2,51 \pm 0,07$	$10,15 \pm 0,19$	$5,43 \pm 0,13$	$2,54 \pm 0,08$	$10,04 \pm 0,26$	$>0,05$
6	$5,51 \pm 0,11$	$2,61 \pm 0,05$	$10,2 \pm 0,19$	$5,79 \pm 0,14$	$2,62 \pm 0,06$	$10 \pm 0,22$	$>0,05$
9	$5,94 \pm 0,19$	$2,61 \pm 0,08$	$10,71 \pm 0,18$	$5,98 \pm 0,24$	$2,64 \pm 0,12$	$10,5 \pm 0,22$	$>0,05$
12	$6,29 \pm 0,14$	$2,75 \pm 0,07$	$10,96 \pm 0,18$	$6,5 \pm 0,14$	$2,8 \pm 0,08$	$11,14 \pm 0,2$	$>0,05$

Таблица 2

Размеры почек во 2-й группе в зависимости от возраста ребенка, ($M \pm m$)

Возраст, мес.	Правая почка			Левая почка			P
	длина, см	ширина, см	толщина паренхимы, мм	длина, см	ширина, см	толщина паренхимы, мм	
1	$4,37 \pm 0,06$	$2,09 \pm 0,02$	$9,49 \pm 0,09$	$4,54 \pm 0,07$	$2,11 \pm 0,02$	$9,53 \pm 0,09$	$>0,05$
3	$4,91 \pm 0,06$	$2,28 \pm 0,02$	$10,02 \pm 0,06$	$4,97 \pm 0,07$	$2,33 \pm 0,04$	$10,03 \pm 0,06$	$>0,05$
6	$5,61 \pm 0,09$	$2,43 \pm 0,04$	$10,16 \pm 0,14$	$5,63 \pm 0,09$	$2,43 \pm 0,04$	$10,23 \pm 0,14$	$>0,05$
9	$6,24 \pm 0,29$	$2,81 \pm 0,13$	$10,86 \pm 0,26$	$6,26 \pm 0,31$	$2,8 \pm 0,13$	$10,86 \pm 0,26$	$>0,05$
12	$6,33 \pm 0,09$	$2,83 \pm 0,04$	$11,03 \pm 0,13$	$6,45 \pm 0,11$	$2,83 \pm 0,04$	$11,12 \pm 0,12$	$>0,05$

теропластика. Результаты исследования показали, что в обеих группах не выявлено достоверной разницы при сопоставлении размеров правой и левой почек (табл. 1-2).

Считается, что толщина паренхимы у детей первых 6 месяцев жизни находится в пределах 8–11 мм, с 6 до 12 мес. – 9–12 мм [2]. В нашем исследовании у пациентов обеих групп толщина паренхимы, по результатам сонограмм, соответствовала возрастным нормам.

Выводы

1. В структуре аномалий почек и мочевыводящих путей у детей грудного возраста в 65,08±4,25% случаев преобладают пиелозэкстазии (со средней дилатацией ЧЛС 0,5 см).

2. Спонтанный регресс расширения ЧЛС характерен для 68,63±4,59% обследуемых.

3. Отрицательная эхографическая динамика достоверно чаще регистрируется при присоединении ИМВП ($\chi^2=5,47$, при уровне значимости $p=0,01$).

4. Для детей с ВПР ОМС характерно раннее присоединение ИМВП – в 6 мес. с частотой обострения 2 раза в год.

5. При наличии обструктивного типа аномалий почек необходимо проводить динамическое сонографическое исследование в 3 и 12 мес. жизни, а в 6 мес. – назначать общий анализ мочи и ее бактериологическое исследование.

Литература

1. Анализ частоты и характера врожденной патологии почек у детей по данным постнатального ультразвукового скрининга / Н.И. Аверьянова, Е.В. Долотказина, А.В. Ширинкин [и др.] // Современные про-

блемы науки и образования. – 2017. – № 6.

Analysis of the frequency and nature of congenital renal failure in children according postnatal ultrasound screening / Averyanova N.I., Dolotkazina E.V., Shirinkin A.V. [et al.] // Modern problems of science and education. – 2017. – No 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27306>

2. Васильев А.Ю. Ультразвуковая диагностика в неотложной детской практике: руководство для врачей / А.Ю. Васильев, Е.Б. Ольхова. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.

Vasiliev A.Yu. Ultrasound diagnostics in emergency pediatric practice: a guide for doctors / A.Yu. Vasiliev, E.B. Olkhova. – GEOTAR-Media, 2010. – 832 p.

3. Возрастные параметры почек у детей по данным ультразвукового исследования / И.В. Дворяковский, Т.К. Найдина, А.Б. Сугак [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 30–35.

Parameters of Kidneys in Children on the Ultrasound Examination Data / I.V. Dvoryakovskiy, T.K. Naidina, A.B. Sugak [et al.] // Age Ultrasound & Functional Diagnostics. – 2004. – No 1. – P. 30–35

4. Клинико-эпидемиологические особенности инфекции мочевыводящих путей у детей Приморского края / А. Ни, Е.В. Сергеева, О.Г. Быкова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 10–13.

Clinical and epidemiological features of urinary tract infection in children of Primorsky Krai / A. Nee, E.V. Sergeeva, O.G. Bykova [et al.] // Pacific Medical Journal. – 2019. – No 4. – P. 10–13. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-10-13

5. Особенности течения нефропатий в сочетании с САКУТ-синдромом у детей раннего возраста / Е.В. Сафина, В.Л. Зеленцова, О.И. Мышинская [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 24–32.

Features of the course of nephropathies in combination with CAKUT-syndrome in young children / E.V. Safina, V.L. Zelentsova, O.I. Myshinskaya [et al.] // Russian Pediatric Journal. – 2020. – Vol. 1, No 3. – P. 24–32 doi: 10.15690/rpj.v1i3.2175

6. Пыков М. И. Детская ультразвуковая диагностика в уронефрологии / М.И. Пыков. – М.: Видар-М, 2012. – 200 с.

Pykov M.I. Children's ultrasound diagnostics in uro-nefrology / M.I. Pykov. – M.: Vidar-M, 2012. – 200 p.

7. Сергеева С.В. Диагностика и лечение детей периода новорожденности и грудного возраста с тяжелой степенью гидронефроза

(обзор литературы) / С.В. Сергеева // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 339–352.

Sergeeva S.V. Diagnosis and treatment of infants with severe hydronephrosis (literature review) / S.V. Sergeeva // Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, No 3. – P. 339–352. doi: 10.17816/psaic681

8. Сизонов В.В. Диагностика обструкции пиелoureтрального сегмента у детей / В.В. Сизонов // Вестник урологии. – 2016. № 4. – С. 56–120.

Sizonov V.V. Diagnostics segment pyeloureteral obstruction in children / V.V. Sizonov // Urology herald. – 2016. – No 4. – P. 56–120 (In Russ.) doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-4-56-120

9. Трефилов А. Распространенность пороков развития почек по результатам массового ультразвукового скрининга / А. Трефилов // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 44–46.

Trefilov A. Prevalence of renal abnormalities diagnosed by routine ultrasound examination / A. Trefilov // Pediatric pharmacology. – 2006. – Vol. 3, No 2. – P. 44–46.

10. Early detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: cross-sectional results of a community-based screening and referral study in China / Y. Gong, Y. Zhang, Q. Shen [et al.] // BMJ. – 2018;8: e020634. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020634

11. Talati A.N., Webster C.M., Vora N.L. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / A.N. Talati, C.M. Webster, N.L. Vora // Prenat Diagn. – 2019. – Vol. 39, No 9. – P. 679–692. doi: org/10.1002/pd.5536

12. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract / V.A. Caiulo, S. Caiulo, C. Gargasole [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2012. – Vol. 27, No 6. – P. 949–953. doi: 10.1007/s00467-011-2098-0

13. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies>

14. Zareba P., Lorenzo A.J., Braga L.H. Risk factors for febrile urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis: comprehensive single center analysis / P. Zareba, A.J. Lorenzo, L.H. Braga // J Urol. – 2014. – No 191 (5 Suppl). – P. 1614–1618. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.035

А.В. Минин, А.Б. Пальчик, К.И. Пшеничная

ШКАЛА ОЦЕНКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.12

УДК 616.831-005.1

ФГБОУ ВО СПбГПМУ: **МИНИН Алексей Владимирович** – к.м.н., доцент, aleksey_minin@mail.ru, **ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович** – д.м.н., проф., **ПШЕНИЧНАЯ Ксения Ивановна** – д.м.н., проф.

В статье раскрываются данные оригинального исследования по разработке клинической шкалы оценки выраженности неврологического дефицита у детей с ишемическими инсультами (ИИ) в возрасте до 2 лет (ШОНДИ РВ). Актуальность разработки ШОНДИ РВ обусловлена отсутствием возможности использования шкалы redNIHSS у детей до 2 лет и ограниченными возможностями использования PSOM в остром и остром периодах ИИ у детей раннего возраста. Продемонстрированы клинические особенности течения ИИ у детей в возрасте до 2 лет, получавших лечение в детской клинической больнице №5 им. Н.Ф. Филатова за период с 2005 по 2021 г. Представлены данные статистического анализа, показывающие статистически достоверные связи результатов оценки по ШОНДИ РВ со

значениями, полученными по шкалам PSOM и BMRC. Дополнительно статистический анализ продемонстрировал взаимосвязь между аллельными вариантами A/C и C/C гена MTHFR A1298C ($p=0,044$) у обследованных детей и более легкими вариантами течения ИИ при оценке по ШОНДИ РВ.

Ключевые слова: шкала оценки неврологического дефицита, ишемический инсульт, дети, острый период, клиническая оценка.

The article reveals the data of the original study on the development of a clinical scale for assessing the severity of neurological deficit in children with ischemic strokes (IS) under the age of 2 years (SANDYc). The relevance of the development of SANDYc is due to the lack of the possibility of using the pedNIHSS scale in children under 2 years of age and the limited possibilities of using PSOM in the most acute and acute periods of IS in young children. The clinical features of the course of IS in children under the age of 2 years who received treatment at N.F. Filatov Children's Clinical Hospital No. 5 for the period from 2005 to 2021. The statistical analysis data are presented, showing statistically significant correlations between the assessment results according to SANDYc and the values obtained according to the PSOM and BMRC scales. In addition, statistical analysis demonstrated the correlation between allelic variants A/C and C/C of the MTHFR A1298C gene ($p=0.044$) in the examined children and milder variants of the course of IS as assessed by SANDYc.

Keywords: neurological deficits severity assessment scale, ischemic stroke, children, acute stage, clinical assessment.

Введение. Несмотря на значительный прогресс в совершенствовании методов диагностики и лечения, нарушения мозгового кровообращения (НМК) у детей сохраняют потенциальную угрозу развития тяжелых неврологических нарушений, в ряде случаев с инвалидизирующим или летальным исходом.

Многообразие и зачастую неспецифичность клинических проявлений, значительно усложняет своевременную диагностику НМК, особенно у детей младшего возраста, что отчасти обусловлено маскировкой очаговых симптомов общемозговыми [5, 9]. Оперативность постановки диагноза при НМК у детей предоставляет возможность повлиять на тяжесть течения и благоприятность клинического исхода за счет более раннего начала патогенетически направленного лечения. При этом точность верификации выраженности неврологического дефицита значительно повышается при использовании принципа стандартизации [1, 3, 11] в форме шкал клинической оценки, что позволяет избежать фактора субъективности, а также с большей чувствительностью и специфичностью отразить динамику отклонений в неврологическом статусе.

Возможно, вследствие сложности осмотра детей младшего возраста, особенно в остром и остром периоде НМК, к настоящему моменту не разработана общепринятая шкала оценки неврологического дефицита в данной возрастной группе. Педиатрическая модификация шкалы инсульта Национального Института Здоровья США (pedNIHSS) [5] имеет ограничение к применению у детей младше 2 лет, а педиатрическая шкала последствий (исходов) инсультов (PSOM) [8] в большей степени предназначена для использования в восстановительном периоде.

Целью исследования послужила

разработка шкалы оценки выраженности неврологического дефицита у детей с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу в возрастной группе до 2 лет

Материалы и методы исследования. Проведен анализ клинической картины острейшего (первые 5 дней ОНМК) и острого (до 21 дня с момента начальных проявлений) периодов ОНМК по ишемическому типу у 31 ребенка в возрастной группе до 2 лет, получавших лечение в детской клинической больнице №5 им. Н.Ф. Филатова с 2005 по 2021 г.

Минимальный возраст составил 6 месяцев, максимальный – 1 год 11 месяцев. Во всех возрастных интервалах отмечено преобладание мальчиков (табл. 1).

Критерием постановки диагноза являлось наличие в клинической картине остро развившейся очаговой неврологической симптоматики, сохранявшейся более 24 ч. Так же обязательным требованием было наличие изменений, соответствующих ишемическому инсульту (ИИ) по данным нейровизуализации (КТ, МРТ) [2,6,12].

Все обследованные дети прошли рутинный соматоневрологический осмотр в динамике, был изучен анамнез жизни и болезни.

Клиническое определение выраженности неврологических нарушений производилось при помощи разработанной шкалы оценки неврологического дефицита для детей раннего возраста (ШОНДИ РВ). Дополнительно клиническая верификация проведена при помощи шкалы исхода инсульта PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure) и шестибалльной шкалы оценки мышечной силы Британского Медицинского Исследовательского Совета – BMRC (British Medical Research Council) [10].

Проведено молекулярно-генетическое тестирование крови на полиморфизм генов маркеров тромбофилии у 17 детей с ИИ при помощи ПЦР. Ис-

пользовались методы аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени и анализ длин рестрикционных фрагментов ДНК (ПДРФ) с помощью гель-электрофореза в полиакриламидном геле и детекцией в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Statistica 12.0» (StatSoft, USA), Microsoft Excel-2010 с непараметрических критериев. Для каждой группы вычислен ряд статистических параметров: частота встречаемости признака и ошибка частоты, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, 95%-ный доверительный интервал для медианы. По причине ненормального распределения использован критерий ранговых корреляций Спирмена. Для стандартизации результатов статистических оценок, критические значения для всех исследуемых параметров выбирались на уровне значимости ($p<0,05$), являющиеся общепринятыми для медико-биологических исследований.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ клинической картины позволил выделить 8 основных групп неврологических проявлений (показателей) течения ОНМК по ишемическому типу у детей в возрасте до 2 лет.

Принципиально новыми, не встречающимися в шкалах PSOM и pedNIHSS при оценке неврологического дефицита у детей, являлись группы общемозговых и эпилептических нарушений (табл. 2).

У всех детей НМК происходило в каротидном бассейне с более частым вовлечением левой внутренней сонной артерии (BCA) (19 детей - 61,3%), реже правой BCA (12 детей - 38,7%). Поражались преимущественно лентикулостриарные ветви средней мозговой артерии (29 детей - 93,5%), у двух детей отмечались инфаркты в бассейне передней ворсинчатой артерии (6,5%). Область ишемического поражения включала внутреннюю капсулу (25 де-

тей - 80,6%), хвостатое ядро (19 - 61,3), чечевицеобразное ядро (19 - 61,3), таламус (18 - 58,0), семиовальный центр (1 ребенок - 3,2%). Клиническая картина была представлена у всех детей двигательными нарушениями в виде гемипареза по центральному типу, в 24 случаях (77,4%) сочетающегося с парезом мимической мускулатуры также по центральному типу. Оценка мышечной силы по шкале BMRC в острейшем периоде НМК была проведена у 26 детей, по причине сложности ее применения в грудном возрасте. Средняя глубина пареза верхней конечности составила $2,2 \pm 1,05$, для нижней - $2,5 \pm 1,3$ балла. Всем детям проведена оценка выраженности неврологического дефицита по шкале PSOM, средний показатель составил $1,24 \pm 0,6$, с минимальной оценкой 0,5, максимальной -3,0 балла.

На основании анализа клинической картины была сформирована шкала оценки неврологического дефицита при инсультах у детей раннего возраста (ШОНДИ РВ). Градация изменений параметров проведена в соответствии с разработанными ранее критериями [3, 4, 11, 13].

Для каждой из групп симптомов была предусмотрена оценка выраженности неврологических нарушений от 0 баллов, при их отсутствии, до 4 баллов при наиболее тяжелых неврологических проявлениях (табл. 3). При выборе параметров учитывалась техническая возможность определения данного клинического признака в течение острейшего и острого периодов НМК у детей младшей возрастной группы. Характер регресса ранее приобретенных навыков разделен на под-

группы: речевые навыки, тонкую моторику и навыки самообслуживания. Эпилептические нарушения включали клинические и электрофизиологические характеристики.

В соответствии с разработанной шкалой проведена оценка неврологического статуса у 31 обследованного ребенка с ИИ в острейшем и остром периодах. Среднее значение показателя неврологического дефицита в баллах составило $10,8 \pm 3,4$ с пограничными значениями 6 и 18. Межквартильный размах находился в пределах от 8 до 13 баллов. Распределение и графическое отображение диапазонов значений представлены на рис. 1 и 2.

Для дополнительного определения выраженности неврологических нарушений использована шкала PSOM у всех детей группы исследования (рис. 3).

Проведен статистический анализ с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия нормального распределения полученных данных и объема группы исследования. Методом ранговой корреляции Спирма-

на выявлена статистически значимая прямая связь между значениями ШОНДИ РВ и PSOM ($r = 0,45$, $p = 0,0103$, при пороговой значимости $< 0,05$). Так же получены статистически достоверные обратные связи между показателями ШОНДИ и шкалы BMRC в остром периоде ОНМК, для верхней конечности $r = -0,634$, $p = 0,0005$, для нижней конечности $r = -0,630$, $p = 0,0006$. Отрицательные коэффициенты связи объясняются разнонаправленностью шкал (максимальная выраженность дефицита для шкалы BMRC - 0, а для ШОНДИ - 43 балла).

Дополнительный статистический анализ позволил найти обратную зависимость между выраженностью неврологического дефицита по ШОНДИ и мутацией гена MTHFR A1298C ($p = 0,044$), аллельными вариантами А/С и С/С. Полученные результаты могут предполагать более легкий вариант клинического течения ИИ у детей младшей возрастной группы с полиморфизмом MTHFR A1298C.

Заключение. Практическая значимость ШОНДИ РВ заключается в

Таблица 1

Распределение по возрасту и полу детей с ишемическим инсультом в возрасте до 2 лет, n=31

	Возрастная группа, абс.число (%)		
	От 6 до 12 мес.	От 1года до 1,5 лет	От 1,5 лет до 2 лет
Мальчики	7 (22,6)	7 (22,6)	4 (12,9)
Девочки	6 (19,4)	4 (12,9)	3 (9,7)
Общее число	13 (41,9)	11 (35,5)	7 (22,6)

Таблица 2

Группы клинических проявлений (показателей) у детей с ОНМК по ишемическому типу в возрасте до 2 лет

Показатель	Количество детей, имеющих отклонения в показателе, абс.число (%)
Уровень сознания (УС)	1 (3,2)
Общемозговые симптомы (ОС)	18 (58,0)
Видимое ограничение активных движений (ВОАД)	31 (100)
Распространенность двигательных нарушений (после 60 недель постменструального возраста) (РДН)	31 (100)
Гиперкинезы (Г)	13 (2,0)
Краниальные нервы (в том числе парез мимической мускулатуры при центральном поражении) (КН)	24 (77,4)
Регресс навыков (степень) (РН) (оценивается изменение в навыках, сформированных до ОНМК).	20 (64,5)
Развитие эпилептических нарушений (в острейшем и остром периодах) (Э) NB! Повторные пароксизмы без эпилептиформных изменений, купированные на фоне приема АЭТ в течение 7 дней - 2 балла	2 (6,45)
Атаксия (А) Не оценивается в паретичных конечностях при преобладании двигательных нарушений. В случае доминирования гиперкинетических расстройств исследуемой конечности(-ей) атаксия так же не оценивается.	0

Таблица 3

Параметры неврологического дефицита при ИИ у детей в соответствии с ШОНДИ РВ

Показатель	Оценка	Балл	Описание	Первичный источник модификации
1	2	3	4	5
УС	Нормальный	0	Бодрствование, нормальная реакция пробуждения, движения нормальные количественно и качественно	[13]
	Ступор лёгкий	1	Вид сонный, легкое снижение реакции пробуждения, слегка снижено количество движений при сохранении их качества	
	Ступор умеренный	2	Вид спящий, умеренное снижение реакции пробуждения, умеренно снижено количество движений при сохранении их качества	
	Ступор глубокий	3	Вид спящий, отсутствие реакции пробуждения, резко снижено количество движений при сохранении их качества	
	Кома	4	Вид спящий, отсутствие реакции пробуждения, резко снижено количество движений, их низкое качество или отсутствие	
ОС	Нет	0		
	Присутствие одного из симптомов: непродолжительная головная боль менее 30 мин (или ее признаки), тошнота, отсутствие аппетита, общая слабость (вялость), сонливость, беспокойство	1		
	Однократная рвота, или присутствие двух симптомов, головная боль в течение более 30 мин	2		
	Двукратная рвота, присутствие трех и более симптомов, сочетание симптома с головной болью длительностью более 30 мин	3		
	Множественная рвота, присутствие других симптомов	4		
ВОАД	Не ограничены	0	* Оценка проводится по конечности с наиболее выраженным моторным дефицитом Легкий: Не ярко выраженное ограничение активных движений, выявляется в большей степени за счет отставания в объеме активных движений по сравнению с противоположной стороной или мышечной силой в предшествующем инсульте периоде. Возможность более 5 с удерживать конечность на весу, вставать на ноги, удерживать вес тела. Умеренный: Существенное ограничение активных движений с возможностью непродолжительного, до 5 с, удерживания конечности на весу (сопротивлению гравитационным силам), слабого захвата игрушки, непродолжительной опоры на ногу (менее 5 с). Выраженный: доступны низкоамплитудные движения в конечности, отсутствует возможность захватывать и удерживать игрушку, отсутствует опора на ногу. Незначительные движения без возможности сопротивления гравитационным силам. Плегия: полное отсутствие двигательной активности в конечности.	[10]
	Парез лёгкий	1		
	Парез умеренный	2		
	Парез выраженный	3		
	Плегия	4		

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
РДН	Нет	0		
	Монопарез	1		
	Пара-/гемипарез	2		
	Трипарез	3		
	Тетрапарез	4		
Г	Нет	0		[4]
	Дистония /гиперкинезы в одной конечности или одной группе мышц (дискретные, кратковременные)	1		
	Дистония /гиперкинезы в нескольких конечностях или групп мышц (прерывистый характер),	2		
	Дистония/Гиперкинезы в нескольких группах мышц или конечностях, регулярные	3		
	Длительные генерализованные гиперкинезы (в т.ч. переход из фокальных форм), Хорео-/атетоз	4		
КН	Нормальные	0		[4]
	Поражение 1 нерва	1		
	Поражение 2 нервов	2		
	Парез нескольких нервов (Бульбарный Синдром в т.ч.)	3		
РН	Речевые	Норма	0	
		Легкая степень	1	
		Умеренная	2	
		Выраженная	3	
		Мутизм	4	
	Тонкая моторика	Норма	0	
		Легкая степень	1	
		Умеренная	2	
		Выраженная	3	
		Полная утрата всех навыков	4	
	Самообслуживание (при наличии до этого), социальное взаимодействие	Норма	0	
		Легкая степень	1	
		Умеренная	2	
		Выраженная	3	
		Полная утрата всех навыков	4	
Э	Нет	0		
	Однократный эпилептический пароксизм	1		
	Повторные эпилептические пароксизмы без эпилептиформных изменений на ЭЭГ/ однократный судорожный приступ со стойкими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ	2		
	Повторные судорожные приступы с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ, необходимость базовой АЭТ	3		
	Статусное течение	4		

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5
А	Минимально выраженная	1	Баллы начисляются при наличии одного из признаков: Минимально выражен тремор при попытке достать объект (игрушку), незначительная шаткость (продолжительностью до 5 с) в положении стоя и (или) сидя	
	Умеренная	2	Умеренный интенционный тремор при попытке достать игрушку и (или) периодическое mimopadanie с конечным захватом игрушки. Умеренно выраженная шаткость в положении стоя и (или) сидя (длительностью более 5 с, сохраняется возможность самостоятельно удерживать равновесие)	
	Тяжелая степень	3	Выраженный интенционный тремор, достать объект возможно только с посторонней помощью. В положении стоя и сидя находится менее 5 с без посторонней поддержки	
	Полное отсутствие координации движений при сохранности произвольных движений	4	Отсутствует координация движений, полная утрата устойчивости в положении стоя и сидя	
Всего		Макс.=43		

Примечание. Критерии оценки выраженности регресса приобретенных речевых навыков, тонкой моторики, социального взаимодействия и самообслуживания для различных возрастных групп будут представлены в отдельной публикации в связи с большим объемом материала.

возможности объективизации и квантификации выраженности неврологических симптомов у детей до 2 лет в острейшем и острых периодах ИИ. Полученные сильные статистические связи между значениями суммарного дефицита ШОНДИ РВ и показателями общепринятых шкал (PSOM, 6-балльной шкалой BMRC) предполагают диагностическую значимость ШОНДИ РВ в оценке неврологического дефицита у детей раннего возраста с ИИ. Использование дополнительных, не применявшихся ранее в комплексной оценке, параметров, таких как общемозговые проявления и эпилептические нарушения, расширяют диагностические возможности шкалы в подсчете общего неврологического дефицита, а также делают ее более точной и персонифицированной для каждого отдельного случая НМК. В случаях преобладания выраженной общемозговых симптомов над очаговыми балльная оценка ШОНДИ РВ демонстрирует более высокое значение неврологического дефицита по сравнению с PSOM, что позволяет более точно оценить картину острейшего периода НМК у детей младшего возраста.

С учетом немногочисленной выборки пациентов в рамках данной работы, апробация ШОНДИ РВ на большей группе детей позволит оценить возможность ее широкого применения при различных вариантах НМК, что доступно уже при мультицентровых исследованиях. Перспективным может оказаться применение шкалы у детей в возрастном интервале до 3 лет, что позволит включить в группу сравнения

дополнительный объем детей с ИИ.

Балльное выражение неврологического дефицита позволит более точно проводить динамическое наблюдение за детьми с ИИ, использовать результаты в научно-исследовательской работе, сохранить преемственность оценки на различных этапах оказания медицинской помощи. Практическое использование ШОНДИ РВ при других типах НМК, включающих геморрагические инсульты, требует отдельного изучения, верификации с существующими шкалами.

Взаимосвязь более легкого варианта течения ИИ у детей младшей возрастной группы с мутацией гена MTHFR A1298C требует дополнительных исследований с большей выборкой пациентов.

Литература

1. Минин А.В. Факторы, влияющие на развитие и течение ишемических инсультов у детей/ Минин А.В., Пальчик А.Б., Плотникова С.Д. // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 4. – С. 102–108
2. Minin A.V., Palchik A.B., Plotnikova S.D. Factors affecting on development and clinical course of ischemic stroke in children. *Pediatrician*. 2016; 4:102-108
3. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в зависимости от локализации ишемического повреждения/ Николаев В.И., Денисенко Н.П., Брега А.В. [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 63–69
4. Nikolaev V.I., Dinisenko N.P., Brega A.V. [et al.] Peculiarities of the heart rate variability at patients with acute disorder of cerebral circulation depending on localization of ischemic damage. *Pediatrician*. 2019; 3:63-69
5. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии раз-

вития. 4-е изд. / Пальчик А.Б. – М.: МЕДПрессинформ, 2021. – 468 с.

Palchik A.B. Lectures on Developmental Neurology/ Palchik A.B.// 4th ed.- MEDPressinform, M.-2021. - 468 p.

4. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. 8-е изд. / Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. и др. // Политехника. – СПб., 2012. – 622 с. Skoromec A.A., Skoromec A.P., Skoromec T.A. [et al.] Topical diagnosis of nervous system diseases. 8th ed. // Polytechnics. SPb;2012. - 622 p.

5. Freundlich C.L. Pediatric stroke. / Freundlich C.L., Cervantes-Arslanian A.M., Dorfman D.H. // *Emerg Med Clin N Am.* – 2012. – 30(3). – 805–828

6. Gemmete, J.J. Arterial ischemic stroke in children/ J.J. Gemmete, I. Davagnanam, A.K. Toma et al. // *Neuroimaging Clinics of North America.* – 2013. – Vol. 23. – №4. – P. 781-798

7. Ichord R.N., Inter-rater Reliability of the Pediatric NIH Stroke Scale (PedNIHSS) in a Multicenter Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation/ Ichord R.N., Bastian R., Abraham L. [et al.]* // 2011. – 42(3). – 613-617

8. Kitchen, L. The pediatric stroke outcome measure: a validation and reliability study / L. Kitchen, R. Westmacott, S. Friefeld [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – № 6. – P. 1602-1608

9. Lopez-Vicente M. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke/ Lopez-Vicente M., Ortega-Gutierrez S., Amie-Lefond C. [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2010. – 19(3). – 175–183

10. Medical Research Council (Great Britain). Aids to the examination of the peripheral nervous system. - Memorandum no. 45. - Her Majesty's Stationery Office: London. – 1976. – 11 p.

11. Prechtl H.F.R. The Neurological Examination of the Full Term Newborn Infant/ Prechtl H.F.R. // *Clinics in Development Medicine*, №63. – London–Philadelphia, SIMP/Heinemann. – 1977

12. Tong, E. The role of imaging in acute ischemic stroke / E. Tong, Q. Hou, J. B. Fiebach [et al.] // *Neurosurgical Focus.* – 2014. – Vol. 36. – №1. – P. 3-13

13. Volpe J.J. Neurology of the newborn./ Volpe J.J. // 5th ed. – Philadelphia: Elsevier. – 2008. – 1094 p.

М.Ю. Рыков, И.В. Вакарчук

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВНЕОРГАННЫХ КИСТ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.13

УДК 616-006.2.03

С целью определения оптимальной диагностической тактики у пациентов с внеорганными кистами забрюшинного пространства проанализированы результаты обследования пациентов, которые получали лечение в Тверском областном клиническом онкологическом диспансере в 2013-2020 гг. Информативность набора диагностических методов оценивалась по следующим критериям: определение типа кистозного образования и выявление осложнений. Установлен оптимальный набор диагностических методов - УЗИ, КТ и/или МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, диагностическая пункция кисты под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием, экскреторная урография.

Ключевые слова: внеорганные кисты забрюшинного пространства, истинные и ложные кисты, диагностическая пункция под контролем УЗИ, цитологическое исследование.

In order to determine the optimal diagnostic tactics in patients with extra-organ cysts of the retroperitoneal space, the results of examination of patients who received treatment at the Tver Regional Clinical Oncological Dispensary in 2013 - 2020 were analyzed. The informative value of a set of diagnostic methods was assessed according to the following criteria: determination of the type of cystic formation and identification of complications. It was found that the optimal set of diagnostic methods: ultrasound, CT and / or MRI of the abdominal cavity, small pelvis and retroperitoneal space, diagnostic cyst puncture under ultrasound control followed by cytological examination, excretory urography

Keywords: extraorgan cysts of the retroperitoneal space, true and false cysts, diagnostic puncture under ultrasound control, cytological examination.

Введение. Внеорганные кисты забрюшинного пространства (ВКЗП), располагающиеся в забрюшинной жировой клетчатке, не связанные с какими-либо зрелыми анатомическими структурами, кроме рыхлой соединительной ткани, до сегодняшнего дня остаются редкой патологией [1, 2]. Однако в последние годы отмечается рост заболеваемости, обусловленный совершенствованием методов диагностики. Выделяют истинные ВКЗП, имеющие эпителиальную выстилку, и ложные, стенка которых не выстлана эпителием [4]. До настоящего времени нет единых подходов к выбору диагностической тактики и метода лечения [3, 5].

Развитие диагностических возможностей в медицине позволяет повысить выявляемость редких патологических состояний, к которым многочисленными исследователями относят ВКЗП [3, 5, 6]. При этом отмечается тенденция к росту заболеваемости [1-3]. Важно отметить, что увеличение заболеваемости происходит в основном за счет ложных кист.

Во встречающихся ранее работах как отечественных, так и зарубежных авторов диагностика и лечение ВКЗП

представлены в виде спорадических наблюдений [7-9]. Некоторыми клиницистами ВКЗП рассматриваются либо в комплексе с внеорганными забрюшинными опухолями, либо с кистами забрюшинного пространства, имеющими органную принадлежность, что не позволяет проследить оптимальный алгоритм диагностики [3, 5, 7].

Следует отметить, что отсутствие ранней симптоматики создает сложности в диагностике [8]. На сегодняшний день современные диагностические возможности предоставляют нам полноценную информацию о состоянии больного, используя преимущественно неинвазивные методы исследования [9]. Однако не всегда верный диагноз может быть установлен до хирургического вмешательства [10-12]. В связи с анатомическими особенностями забрюшинного пространства и отсутствием специфической клинической картины его кистозного поражения, дифференциальная диагностика забрюшинных кист остается затруднительной даже во время проведения хирургического вмешательства, и в некоторых случаях ответ на вопрос органной принадлежности кисты может дать только гистологическое исследование.

Одним из первых методов диагностики ВКЗП, распространенным в начале XX в., являлась диагностическая лапаротомия [13]. УЗИ достаточно широко применяется для диагностики жидкостных образований забрюшинного пространства как органного, так и внеорганного происхождения [3]. К до-

стоинствам УЗИ несомненно относятся возможность многократных исследований (динамических наблюдений), доступность и относительно высокая информативность [3]. Широкое применение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в медицине позволило значительно улучшить диагностику новообразований, а именно определить их более точную локализацию, взаимосвязь с окружающими органами и структурами, плотность и размеры, что позволило увеличить выявляемость кист забрюшинного пространства [1, 2, 13]. Другим методом исследования является экскреторная урография (ЭУ), которая обладает минимальной диагностической ценностью, но при крупных размерах кисты помогает оценить функцию почек [1, 8, 13].

Бесспорно, проведение диагностической пункции ВКЗП под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием до начала лечения пациента в большинстве случаев позволяет определить природу кистозного образования. В изученных источниках литературы в одном из наблюдений описано проведение пункции ВКЗП [8]. Редкое использование пункции на диагностическом этапе может быть обусловлено отсутствием унифицированного диагностического алгоритма.

Цель исследования – определить оптимальную диагностическую тактику у пациентов с ВКЗП.

Материал и методы исследования. Проанализированы результаты

ФГБОУ ВО «Тверской госуниверситет» Минздрава России: **РЫКОВ Максим Юрьевич** – д.м.н., доцент, проректор, зав. кафедрой, wordex2006@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, **ВАКАРЧУК Иван Викторович** – ассистент кафедры, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-4427>.

обследования 61 пациента в возрасте от 31 до 70 лет, получивших лечение в Тверском областном клиническом онкологическом диспансере в 2013 – 2020 гг., из них 39 (63,9%) мужчин и 22 (36,1%) женщины. Из общего числа 54 пациента (88,5%) были в возрасте от 51 до 70 лет. Подробнее возрастная структура пациентов представлена в табл. 1.

В соответствии с методами исследования пациенты разделены на 3 группы: 1-я – 32 (52,5%) чел., 2-я – 19 (31,1) и 3-я – 10 (16,4%) чел. (табл. 2). В 1-й группе пациентам выполнены УЗИ, КТ и/или МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Во 2-й группе в дополнение к методам обследования пациентов 1-й группы выполнялась диагностическая пункция кисты под контролем УЗИ, цитологическое исследование кистозного содержимого. В 3-й группе в дополнение к методам обследования пациентов из 1-й и 2-й групп выполнялась экскреторная урография (ЭУ). Информативность набора диагностических методов оценивалась по трём критериям: определение типа кистозного образования; выявление осложнений заболевания; определение принадлежности кист к внеорганным образованиям на диагностическом этапе.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы STATISTICA. За величину статистической значимости принимали значение $p < 0,05$. Для сравнения относительной частоты изучаемых признаков в двух выборках применялся критерий Пирсона для четырехклеточных таблиц сопряженности. Нулевая гипотеза о равенстве частот отвергалась, если статистика $(F_H - F_o)/F_o$ (где F_H – наблюдаемая частота, F_o – ожидаемая частота при нулевой гипотезе) превышала значение распределения χ^2 с уровнем значимости 0,05 при 1 степени свободы. При объеме выборки менее 30 или частоте менее 5 для вычисления вероятности наблюдаемого заполнения таблиц применялся точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. При оценке динамики заболеваемости ВКЗП обращает на себя внимание факт увеличения числа выявляемых ложных кист, преимущественно за счет лимфоцеле (рис. 1).

Жалобы отмечены у 14 (23%) пациентов, из них наиболее частая дискомфорт в животе – у 6 (9,8), также отмечена задержка мочи – у 3 (4,9), по-

вышение температуры тела до 38°C и выше – у 2 (3,3), болевой синдром – у 2 (3,3%) пациентов, из них у 1 отмечены опоясывающие боли, еще у 1 – боли в левой подвздошной и поясничной областях с иррадиацией в правую нижнюю конечность.

По локализации большинство кист являлись тазовыми (ниже подвздошных артерий) – 39 (63,9%) наблюдений. Среди других локализаций выявлены инфраренальные левосторонние – 9 (14,7%), инфраренальные правосто-

ронные – 6 (9,8), супраренальные левосторонние – 2 (3,3), перипанкреатические (превалирующий компонент в забрюшинное пространство) – 2 (3,3), супраренальные правосторонние – 1 (1,6), парапанкреатические (превалирующий компонент в брюшную полость) – 1 (1,6) и центральные – 1 (1,6%) наблюдение.

Осложнения развились у 8 (13,1%) пациентов: односторонний подпочечный блок – у 4 (6,6), двусторонний подпочечный блок – у 2 (3,3), нагноение

Таблица 1

Возрастной состав пациентов с внеорганными забрюшинными кистами

Возраст, лет	Пол пациентов				Всего	
	Мужчины		женщины			
	n	%	n	%	n	%
31 – 40	-	-	1	1,6	1	1,6
41 – 50	2	3,2	3	5	5	8,2
51 – 60	20	32,8	15	24,6	35	57,4
61 – 70	16	26,2	3	5	19	31,2
Более 70	1	1,6	-	-	1	1,6
Итого	39	63,9	22	36,1	61	100

Таблица 2

Распределение пациентов в группах сравнения, n (%)

Метод исследования	Группа сравнения			Всего
	1-я	2-я	3-я	
УЗИ	32 (52,5)	19 (31,1)	10 (16,4)	61 (100)
КТ	22 (36,1)	11 (18,0)	8 (13,1)	41 (67,2)
МРТ	10 (16,4)	8 (13,1)	4 (6,6)	22 (36,1)
Диагностическая пункция	-	19 (31,1)	10 (16,4)	29 (47,5)
Цитологическое исследование	-	19 (31,1)	10 (16,4)	29 (47,5)
Экскреторная урография	-	-	10 (16,4)	10 (16,4)
Всего пациентов в группе	32 (52,5)	19 (31,1)	10 (16,4)	61 (100)

Таблица 3

Исследования, проведенные до лечения

Метод исследования	Пол пациентов				Всего	
	мужчины		женщины			
	n	%	n	%	n	%
УЗИ	39	63,9	22	36,1	61	100
КТ	26	42,6	15	24,6	41	67,2
МРТ	11	18,0	11	18,0	22	36,0
Экскреторная урография	4	6,6	6	9,8	10	16,4
Диагностическая пункция под контролем УЗИ	16	26,2	13	21,3	29	47,5
Цитологическое исследование	16	26,2	13	21,3	29	47,5

кисты – у 2 (3,3), вторичный пиелонефрит – у 1 (1,6%) пациента с односторонним гидронефрозом.

Инструментальные исследования представлены в табл. 3. Размеры ВКЗП варьировали от 39 мм до 152 мм в наибольшем измерении. Крупные размеры кист (более 100 мм) отмечены в 4 (6,6%) наблюдениях.

Пункция и цитологическое исследование позволили получить данные о типе новообразований (первичная или вторичная киста): у 18 пациентов из 2-й группы и у 9 из 3-й. Без пункции тип кисты определен только у 13 (40,6%) пациентов из 1-й группы. Принадлежность образований к внеорганным кистам на диагностическом этапе определена у 27 (84,4%) пациентов из 1-й группы, у 16 (84,2) из 2-й и у 8 (80%) из 3-й группы ($p > 0,05$).

В 1 из 29 (3,4%) цитологических исследований кистозного содержимого выявлены атипичные клетки переходного эпителия, что явилось показанием к назначению ряда дополнительных исследований: обзорной рентгенографии и КТ лёгких, а также цистоскопии. Патологии мочевого пузыря и легких выявлено не было.

В диагностическом аспекте выявления осложнений ВКЗП отличий между группами не было ($p > 0,05$).

Из полученных результатов следует отметить, что проведение диагностической пункции под контролем УЗИ и цитологического исследования кистозного содержимого (2-я и 3-я группы) значительно повышает достоверность определения наличия или отсутствия эпителиальной выстилки кистозного образования: 18 (94,7%) и 9 (90,0) наблюдений против 13 (40,6%) ($p < 0,05$).

Клеточный состав кистозного содержимого дает возможность оценить тип кисты – истинная или ложная (рис. 2 и 3). Так, наличие клеток эпителия при цитологическом исследовании свидетельствует о наличии эпителиальной выстилки.

Проведение диагностической пункции под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием кистозного содержимого не улучшило показатели выявления осложнений и определения принадлежности образования к ВКЗП на диагностическом этапе. Важно отметить, что результаты ЭУ (3-я группа) не повлияли на определение типа кисты, ее осложнений или органной принадлежности, однако дополнили информационную картину при выборе объема лечения.

Заключение. Полученные результаты показали, что для клиническо-

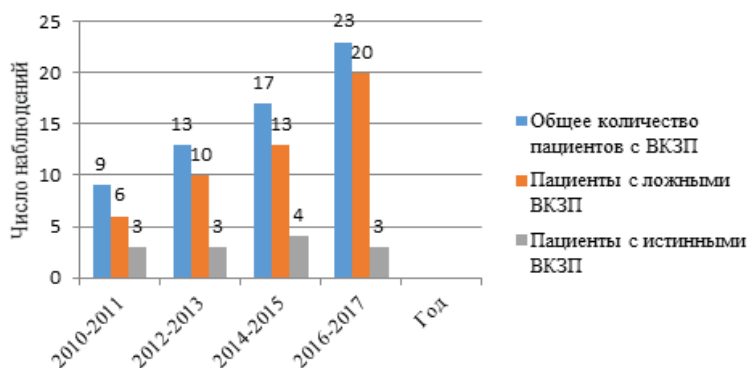


Рис. 1. Динамика заболеваемости с 2010 по 2017 г.

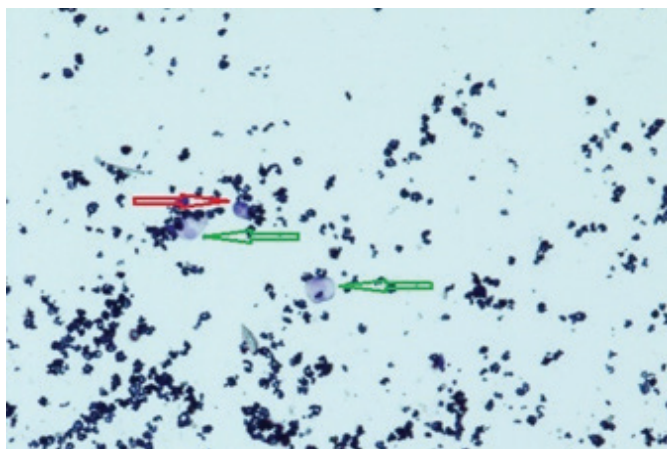


Рис. 2. Фотоцитогарма кистозного содержимого ложной ВКЗП. Окраска по Паппенгейму. Увеличение $\times 200$. Среди большого количества эритроцитов встречаются единичные макрофаги (зелёные стрелки) и нейтрофилы (красная стрелка). Клетки эпителия отсутствуют

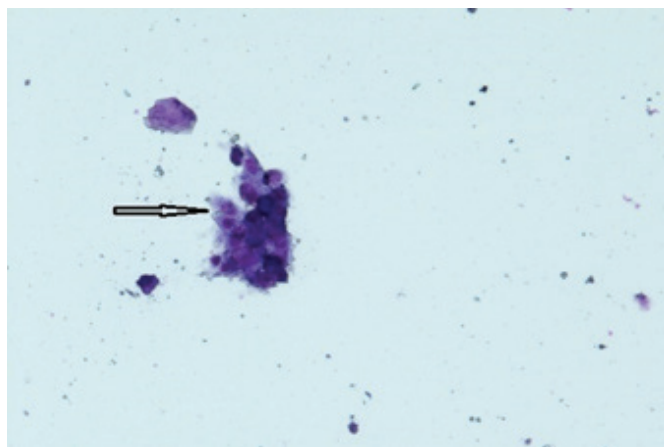


Рис. 3. Фотоцитогарма кистозного содержимого истинной ВКЗП. Окраска по Паппенгейму. Увеличение $\times 200$. Стрелкой указано скопление клеток кубического эпителия, свидетельствующее о наличии эпителиальной выстилки

го применения в диагностике ВКЗП наиболее целесообразным является перечень исследований 2-й и 3-й диагностических групп, а именно УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, КТ и/или МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства,

диагностическая пункция кисты под контролем УЗИ, цитологическое исследование кистозного содержимого и ЭУ, которые позволили получить более точную информацию о природе кистозных образований.

Особое внимание следует уделить диагностической пункции под кон-

тролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием кистозного содержимого, так как данное исследование позволяет определить не только происхождение кисты, но и наличие или отсутствие атипичных клеток.

ЭУ, хотя и не повлияла на определение основного диагноза, значительно дополнила информационную картину функционального состояния почек.

Изложенные выше диагностические мероприятия могут стать основой современного диагностического алгоритма для выявления кист забрюшинного пространства.

Литература

1. Антонов А.В. Жидкостные образования забрюшинного пространства: диагностика и лечение // Урологические ведомости. - 2012;2(4): 32-41.
2. Антонов А.В. Retroperitoneal fluid formations: diagnosis and treatment // Urological statements. 2012; 2 (4): 32-41
3. Инвазивная сонография в диагностике и лечении лимфоцеле у пациентов после тазовой лимфаденэктомии / Н.С. Скрепцова, С.О. Степанов, О.В. Гуц [и др.] // Лучевая

диагностика и терапия. - 2013;3(4):102-107.

Invasive sonography in the diagnosis and treatment of lymphocele in patients after pelvic lymphadenectomy / Skreptsova N.S., Stepanov S.O., Guts O.V. [et al.] // Radiation diagnostics and therapy. 2013; 3 (4): 102-107

3. Хирургическая тактика у пациентов с многокамерной посттравматической кистой забрюшинного пространства / Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.А. Козобин [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. - 2017;6(2):162-165. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-162-165

Surgical tactics in patients with multichamber post-traumatic cyst of the retroperitoneal space. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. / Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Kozobin A.A. [et al.]// N.V. Sklifosovsky Journal. Emergency medical care. 2017; 6 (2): 162-165. DOI: 10.23934 / 2223-9022-2017-6-2-162-165

4. Черкес В.Л. Внеорганные забрюшинные опухоли / В.Л. Черкес, Е.О. Ковалевский, Ю.Н. Соловьев. - М., «Медицина», 1975. - 168 с.

Cherkes V.L., Kovalevsky E.O., Soloviev Yu.N. Extraorgan retroperitoneal tumors // M., "Medicine", 1975. - 168 p.

5. Idiopathic benign retroperitoneal cyst: a case report. / Alzaraa A, Mousa H, Dickens P et al. // J Med Case Reports. 2008; 2:43. doi: 10.1186/1752-1947-2-43

6. A retroperitoneal cyst with unusual urinary histogenesis: clinical and immunomorphological characteristics / Branca G, Ieni A, Barresi V [et al.] // International Medical Case Reports Jour-

nal. 2010;3:81-85. doi: 10.2147/IMCRJ.S13938

7. Large retroperitoneal isolated fibrous cyst in absence of preceding trauma or acute pancreatitis. / Ahn J, Chandrasegaram MD, Alsaleh K [et al.] // BMC Surgery, 2015;16. DOI 10.1186/s12893-015-0016-2.

8. Handfield-Jones RM. Retroperitoneal cysts: their pathology, diagnosis, and treatment // British Journal of Surgery. 1924;12(45):119-134. doi: 10.1002/bjs.1800124515

9. Karim L, Larkin D, Sadat M. Examine the patient not the hernia: identification of an asymptomatic giant primary retroperitoneal pseudocyst. A case report and literature review. // Journal of Surgical Case Reports.2016;5:1-3.doi: 10.1093/jscr/rjw092

10. Primary Mature Cystic Teratoma Mimicking an Adrenal Mass in an Adult Male Patient. / Okulu E, Ener K, Aldemir M [et al.] // Korean Journal of Urology 2014; 55(2): pp. 148-151. doi: 10.4111/kju.2014.55.2.148

11. Imaging of uncommon retroperitoneal masses. / Rajiah P, Sinha R, Cuevas C [et al.] // Radiographics. 2011; 31: 949-76. doi: 10.1148/rj.314095132

12. Renzulli P, Candinas D. Symptomatic retroperitoneal cyst: a diagnostic challenge. // Annals of the Royal College of Surgeons of England 2009; 91:9-11. doi: 10.1308/147870809x400877

13. Retroperitoneal Cystic Masses: CT, Clinical, and Pathologic Findings and Literature Review. / Yang DM, Jung DH, Kim H [et al.] // Radiographics, 2004; 24 (5):1353-1365. doi: 10.1148/rj.245045017

В.В. Савельев, М.М. Винокуров, В.В. Попов, В.В. Бадагуева ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.14

УДК 616.381-002-089

С целью выбора хирургической тактики лечения РГП в многопрофильном urgent surgical hospital, проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных с РГП, находившихся на лечении в экстренных хирургических отделениях Республиканской больницы №2 – Центр экстренной медицинской помощи Республики Саха (Якутия) в период с 2015 по 2022 г.

Широкое внедрение в хирургическую лечебную практику интегральных шкал оценки тяжести состояния и характера поражения органов брюшной полости – APACHE II, SOFA, MIP и ИБП и применение их на постоянной основе наряду с интенсивной терапией позволяют более объективно оценивать клиническую ситуацию, выбирать хирургическую лечебную тактику, снижать уровень послеоперационной летальности до 20-30%, даже при развитии стадии тяжелого сепсиса.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, релапаротомия, хирургическая лечебная тактика.

In order to choose surgical tactics for the treatment of CPP in a multidisciplinary urgent surgical hospital, a retrospective analysis of the complex treatment of patients with CPP treated in the emergency surgical departments of the Republican Hospital 2 - Emergency Medical Aid Center (RH№ 2-CEMA) of the Republic of Sakha (Yakutia) in the period from 2015 to 2022 was carried.

The widespread introduction of integral scales into surgical treatment for assessing the severity of the general condition and the nature of damage to the abdominal organs – APACHE II, SOFA, MIP and ACI made it possible to more objectively assess the clinical situation and choose surgical treatment tactics and reduce the level of postoperative mortality to 20-30% even with the development of HS.

Keywords: common purulent peritonitis, relaparotomy, surgical treatment tactics.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич** – д.м.н., доцент, проф., vvsaveliev@mail.ru, **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **БАДАГУЕВА Вероника Васильевна** – студентка 5 курса; **ПОПОВ Владимир Владимирович** – врач хирург, Республиканская больница №2-Центр экстренной медицинской помощи.

Введение. Несмотря на достижения современной медицины, распространенный гнойный перитонит (РГП) и по настоящее время остается одной из актуальных проблем современной неотложной хирургии органов брюшной полости [9, 12, 14]. По обобщенным данным ведущих специалистов отечественных и

зарубежных клиник, уровень летальности при РГП за последнее десятилетие не имеет значительной тенденции к снижению и колеблется в пределах 10-60%, а при развитии тяжелого абдоминального сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности может достигать уровня 70-80% и более [2, 5, 15]. Не менее важным обстоятельством в списке проблем лечения РГП остается высокая частота послеоперационных осложнений, уровень которой достигает 10-30% и существенно не изменился за последние годы [3]. Основную роль в развитии осложнений, по мнению ряда исследователей [13, 17], играют неэффективная хирургическая санация очага инфекции, продолжающийся перитонит, несвоевременное повторное вмешательство, недооценка тяжести состояния и неадекватность интенсивной терапии.

В настоящее время для лечения РГП наибольшее распространение получили четыре основных стратегии хирургического вмешательства при завершении первичной лапаротомии: традиционный (закрытый) метод, когда по завершению всех этапов операции брюшная полость ушивается наглухо; этапные операции с использованием полуоткрытых и полужакрытых технологий (релапаротомия «по плану» или по программе (РЛП), релапаротомия «по требованию» (РЛТ)); комбинированный (сочетание традиционного способа с программными эндоскопическими санациями брюшной полости); метод открытого живота (лапаротомия) [8, 9, 18].

В настоящий момент, хирургические лечебные тактики санационных релапаротомий, по заключению ряда исследователей, обладают известными преимуществами, а также недостатками [8, 11, 16], ввиду чего сроки, объемы и порядок проведения данных вмешательств на настоящий момент не стандартизированы и варьируют в широких пределах. Недостатками традиционных методов хирургического лечения, прежде всего, являются: опасность неполной эрадикации источника перитонита в ходе одной операции, поздняя диагностика развивающихся местных и системных осложнений и, как следствие, несвоевременное принятие решения о необходимости повторного вмешательства с последующим выполнением РЛТ [1]. Оценка эффективности различных хирургических методик также затруднена по причине гетерогенности сравниваемых групп исследуемых больных и оснащенности конкретных лечебных учреждений

[12, 19]. В некоторой степени избежать этих проблем можно при применении метода повторных (программных) вмешательств, который является одним из наиболее востребованных среди других в современной хирургии при РГП [4]. Как указывается в работах [1, 6], РЛП дают хирургу возможность установить полный контроль над течением воспалительного процесса в очаге инфекции и брюшной полости в целом, осуществить полноценную и своевременную ликвидацию возникающих осложнений. Однако следует отметить, что и в данном случае недостаточно проработан вопрос о показаниях к программным вмешательствам, сроках их выполнения и объективной оценке степени и характера поражения брюшной полости [10, 7].

Цель исследования – ретроспективный анализ выбора хирургической лечебной тактики и результатов лечения распространенного гнойного перитонита в конкретном многопрофильном urgentном хирургическом стационаре третьего уровня.

Материал и методы исследования. Представленная работа основана на ретроспективном анализе результатов комплексного лечения 253 больных с РГП, находившихся на лечении в экстренных хирургических отделениях Республиканской больницы №2 – Центр экстренной медицинской помощи (РБ№2-ЦЭМП) Республики Саха (Якутия) в период с 2015 по 2022 г. Диагноз РГП верифицирован на основании комплексного обследования, включавшего клинко-лабораторные, инструментальные и аппаратные методы исследований. Средний возраст пациентов составил 33,2±6,5 года, мужчин было 156 (61,7%), женщин – 97 (38,3%). Из 253 больных с РГП только первичная лапаротомия выполнена 63 (24,9%) больным, 70 (27,7%) – оперированы в режиме РЛТ и 120 (47,4%) больных с РГП подверглись этапному хирургическому лечению в режиме РЛП.

При поступлении и в динамике оценивались следующие показатели: степень тяжести общего состояния, по диагностической шкале APACHE II; степень и характер поражения органов брюшной полости, по шкалам – Мангеймский перитонеальный индекс (МИП) и индекс брюшной полости (ИБП); наличие и степень выраженности полиорганной недостаточности, по шкале SOFA; тяжесть синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), по определениям, предложенным согласительной конференцией

Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программного пакета MS EXCEL для операционной системы Microsoft Office 2020. Расчет показателей вариационного ряда с вычислением средней арифметической и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) осуществлялся с использованием мастера функций (fx). Достоверность различий (p) определялась по t -критерию Стьюдента. Достоверными считали различия не менее $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При статистической обработке полученных клинических данных, направленных на выявление причин развития РГП, преобладающей причиной стал послеоперационный перитонит – 87 (34,4%) пролеченных больных, на втором месте деструктивный аппендицит – 58 (22,9), на третьем месте деструктивный панкреатит – 34 (13,5%) больных. Несколько реже причинами развития РГП становились: острая кишечная непроходимость – 26 (10,3%) больных, перфорация тонкой кишки, причиненная обычно инородными телами в виде металлической проволоки или гвоздями, а также рыбной костью – 16 (6,3), травма органов брюшной полости (повреждение паренхиматозных органов с образованием гематом, нагноением и последующим прорывом в брюшную полость) – 14 (5,5) пролеченных больных, деструктивный холецистит – 10 (3,9) больных, перфоративная гастродуоденальная язва – 5 (2,0), перфорация толстой кишки (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (НЯК)) – 3 (1,2%) больных.

Результаты проведенного анализа данных показывают, что основными нозологиями, при которых потребовались реоперации в режимах РЛТ и РЛП были: послеоперационный перитонит – 87 (100%) больных, перфорация толстой кишки (болезнь Крона и НЯК) – 3 (100%), перфоративная гастродуоденальная язва – 4 (80,0), деструктивный холецистит – 7 (70,0), деструктивный панкреатит – 23 (67,6), деструктивный аппендицит – 37 (63,8), острая кишечная непроходимость – 16 (61,5%) больных. Менее часто причиной служили: перфорация тонкой кишки – 8 (50,0%) больных, травма органов брюшной полости – 5 (35,7%) больных. Всего необходимость выполнения РЛТ и РЛП возникла у 190 (75,1%) больных (табл. 1). Показаниями для РЛТ и РЛП были: прогрессирующий перитонит – 109

Таблица 1

Характеристика больных по причине развития РГП и выбранной хирургической лечебной тактике

Причина РГП и количество больных (n)	Метод ведения брюшной полости			
	РЛТ		РЛП	
	абс.	М±σ	абс.	М±σ
Послеоперационный перитонит (n=87)	19	21,8±8,8	68	78,2±4,7
Деструктивный аппендицит (n=58)	16	27,6±8,5	21	36,2±8,0
Деструктивный холецистит (n=10)	2	20,0±8,9	5	50,0±7,1
Деструктивные формы панкреатита (n=34)	16	47,1±7,3	7	20,6±8,9
Перфоративная гастродуоденальная язва (n=5)	3	60,0±6,3	1	20,0±8,9
Острая кишечная непроходимость (n=26)	6	23,1±8,8	10	38,5±7,8
Перфорация тонкой кишки (n=16)	3	18,8±9,0	5	31,3±8,3
Перфорация толстой кишки (n=3)	1	33,3±8,2	2	66,7±5,8
Травма органов брюшной полости (n=14)	4	28,6±8,4	1	7,1±9,7
Итого по группам режимов РЛТ и РЛП	70	100%	120	100%

Примечание. В табл. 1-4 достоверность различий группы РЛТ по отношению к группе РЛП не менее $p < 0,05$.

(57,4%) больных, обнаружение новых источников перитонита – 24 (12,6), в том числе несостоятельность швов полых органов – 19 (10,0%) больных, формирующиеся межпетельные или абсцессы другой локализации – 15 (7,9), полная или частичная эвентрация органов – 7 (3,7), динамическая кишечная непроходимость – 2 (1,0), ранняя спаечная кишечная непроходимость – 11 (5,8), внутрибрюшное аррозивное кровотечение – 3 (1,6%) больных.

Необходимо отметить, что использование режима РЛТ при РГП требовало применения чаще в тех случаях, когда при проведении первичной операции не ожидалось дальнейшего прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и/или когда оно было обусловлено профилем клиники (региональный уровень, РБ №2-ЦЭМП), больные были эвакуированы из других хирургических стационаров г. Якутска и районных центров Республики Саха. При этом для купирования РГП у 63 (24,9%) пролеченных больных было достаточно только одного оперативного вмешательства, 70 (27,7%) больных для ликвидации проявлений РГП и возникших интраабдоминальных осложнений потребовалось выполнение РЛП. Из этой группы 22 (31,4%) больным в итоге потребовалось осуществить переход на программируемый режим ведения брюшной полости. Как утверждают некоторые авторы [1, 5, 11], а также подтверждают проведенные нами исследова-

ния, не всегда результатом первичной квалифицированной операции становится полноценная и окончательная деконтаминация брюшной полости и ликвидация предикторов воспалительного процесса. В подобной клинической ситуации для активного воздействия на инфекционно-воспалительный процесс в брюшной полости при РГП должны осуществляться РЛП. Как правило, для выбора режима РЛП используют как традиционные, так и нетрадиционные показатели, в том числе апробированные на практике интегральные шкалы оценки степени и характера поражения брюшной полости. Хирургическая лечебная тактика, основанная на широком примене-

нии РЛП, использована у 120 (47,4%) пациентов. При этом 71 больному из этой группы (а это не менее 59,2%) для ликвидации основных проявлений РГП потребовалось осуществить одну санационную релапаротомию и только 21 (17,5%) больному потребовалось три и более релапаротомии (табл. 2).

В тех случаях, когда оперативные вмешательства осуществлялись полуклассическим методом, наименьшая летальность наблюдалась при выполнении одной РЛП – у 2,8% больных. Как правило, с увеличением количества РЛП уровень летальности значительно возрастал (табл. 2).

В ходе анализа материала обнаружены и некоторые отличия в выраженности проявлений ССВР у больных РГП при поступлении и в динамике лечебного процесса в зависимости от применяемой хирургической лечебной тактики. Так, тяжелые проявления абдоминального сепсиса (стадия тяжелого сепсиса (ТС)) чаще диагностировались у больных, которым проводились РЛП – 84 (70,0%) больных. В то же время РЛТ чаще выполнялась в стадии септического шока (СШ) – 10 (14,3%) больных. При менее тяжелых проявлениях ССВР (ССВР-3 и ССВР-4) практически одинаково часто применялись как РЛТ, так и РЛП – 20 (28,6%) и 25 (20,8%) больных соответственно.

Как показывают полученные данные, абдоминальный сепсис различной степени тяжести (ССВР 3-4, ТС, СШ) изначально был диагностирован у 190 (75,1%) пролеченных больных. Наряду с этим важным обстоятельством наблюдалась установленная зависимость между выраженностью системного воспаления и летальностью. При отсутствии явлений тяжелого

Таблица 2

Характеристика выбранной хирургической лечебной тактики у больных РГП

Метод ведения брюшной полости	Количество больных		Летальность	
	абс.	М±σ	абс.	М±σ
Полузакрываемый (РЛТ)				
Реоперация РЛТ	48	68,6±5,6	18	37,5±7,9
Реоперация РЛТ с переходом на РЛП	22	31,4±8,3	6	27,3±8,5
Итого по группе режима РЛТ	70	100%	24	34,3%
Полуклассический (РЛП)				
1 программная релапаротомия	71	59,2±6,4	2	2,8±9,9
2 программных релапаротомии	28	23,3±8,8	5	17,9±9,1
3 программных релапаротомии	11	9,2±9,5	6	54,5±6,7
Более 3 РЛП	10	8,3±9,6	8	80,0±4,5
Итого по группе режима РЛП	120	100%	21	17,5%

Таблица 3

**Характеристика абдоминального сепсиса в зависимости от тяжести ССВР
и метода ведения брюшной полости**

Клинический синдром	Метод ведения брюшной полости				Летальность Σ (РЛТ и РЛП) n (M±σ)
	РЛТ n (M±σ)	летальность n (M±σ)	РЛП n (M±σ)	летальность n (M±σ)	
ССВР-3	13 (18,6±9,0)	1 (1,4±1,4)	5 (4,1±9,7)	–	1 (5,6±5,4)
ССВР-4	7 (10,0±9,5)	2 (2,9±2,0)	20 (16,7±8,4)	1 (0,8±0,8)	3 (11,1±6,0)
ТС	40 (57,1±6,5)	15 (21,4±4,9)	84 (70,0±5,5)	9 (7,5±2,4)	24 (19,4±3,5)
СШ	10 (14,3±9,3)	6 (8,6±3,3)	11 (9,2±9,5)	11 (9,2±2,6)	17 (80,9±8,6)
Итого по группам РЛТ и РЛП	70 (100%)	24 (34,3%)	120 (100%)	21 (17,5%)	45 (23,6%)

системного воспаления летальность была 8,9%, при наличии признаков ТС и СШ летальность значительно возрастала и составляла уже 19,4 и 80,9% соответственно. В случаях отсутствия или невыраженных проявлениях системного воспаления у больных РГП различий в уровнях летальности при применении различных видов хирургической лечебной тактики нами не отмечено. Кроме того, у пациентов с исходным ТС при проведении РЛП летальность была значимо ниже, чем при применении РЛТ – 9 (7,5%) больных. В то же время при явлениях СШ летальность не зависела от выбранной хирургической лечебной тактики, и показатели были на уровне – 8,6 и 9,2% соответственно. При этом общая летальность составила 45 случаев (23,6%) (табл. 3).

В ходе наблюдений установлено, что у больных с применением методов РЛТ и РЛП наблюдались отчетливые различия по показателям тяжести общего состояния, выраженности органной недостаточности, тяжести и характеру поражения брюшной полости (табл. 4). При этом достоверно установлено, что начальная тяжесть состояния больных с РЛП на первых этапах лечения была в среднем выше, чем у больных с РЛП. Так, доля больных со значениями АРАСНЕ II более 30 баллов в группе с РЛП составляла 38,5%, тогда как в группе с РЛП не более 20,2%. Похожие результаты можно наблюдать и при оценке органной недостаточности по шкале SOFA. В группе больных с РЛТ со значениями SOFA более 3 баллов было 34,6% пациентов, а в группе больных с РЛП – 19,4%. Более ровные показатели тяжести состояния и органной недостаточности наблюдались у больных с показателями АРАСНЕ II менее 19 баллов в группах с РЛТ и РЛП – 10,0 и 9,1% соответственно.

Уровень летальности у больных РГП находился в прямой зависимости от тяжести течения перитонита. Так, при значении МИП менее 21 балла летальность составляла 11,1%, при МИП до 29 баллов – 21,1 и при МИП более 29 баллов – 28,1%. Похожая динамика показателей наблюдалась и в случае применения шкалы ИБП. Так, при значении ИБП менее 14 баллов уровень летальности достигал 11,1%, при более 14 баллов – 27,6%. Из некоторых обнаруженных особенностей можно отметить, что в группе больных с РЛТ уровень летальности при значениях ИБП менее 14 баллов был значительно выше, чем у больных с РЛП. В данном случае эти значения составляли 20,0 и 4,0% соответственно. В то же время при значениях ИБП 14 и более баллов у больных с РЛП уровень летальности был не более 21,1%, тогда как у больных с РЛТ этот показатель достигал 40,0%. При анализе летальности по интегральным шкалам АРАСНЕ II и SOFA прослеживалась довольно четкая взаимосвязь – чем

выше баллы, тем больший процент летальности наблюдался. Однако при сравнении показателей прогнозируемой летальности по вышеописанным шкалам [8], можно отметить более высокий процент летальности в группе больных с РЛТ по сравнению с РЛП (табл. 4).

Таким образом, на основании анализа материала, можно сделать следующие **выводы**:

1. Основными вариантами хирургической лечебной тактики при РГП в современное время остаются операции с использованием полужакрытых и полужакрытых технологий – РЛТ и РЛП.

2. Использование методики РЛП у пациентов с РГП наиболее обосновано в стадиях течения воспалительного процесса, соответствующего ТС и СШ, и при степени тяжести и характере поражения брюшной полости – МИП более 20 баллов, ИБП 14 и более баллов, когда данная тактика объективно значительно эффективней, чем тактика РЛТ.

3. Метод РЛП остается предпочти-

Таблица 4

Исходная тяжесть состояния и методы ведения брюшной полости у больных РГП

Диагностическая шкала	Метод. ведения брюшной полости				Летальность Σ (РЛТ и РЛП) n, %
	РЛТ, n	летальность n, %	РЛП, n	летальность n, %	
АРАСНЕ II < 19 баллов	10	1 (10,0%)	11	1 (9,1%)	2 (9,5%)
АРАСНЕ II от 20 до 29 баллов	21	8 (38,1%)	25	3 (12,0%)	11 (23,9%)
АРАСНЕ II > 30 баллов	39	15 (38,5)	84	17 (20,2%)	32 (26,0%)
SOFA < 3 баллов	18	6 (33,3%)	22	2 (9,1%)	8 (20,0%)
SOFA > 3 баллов	52	18 (34,6%)	98	19 (19,4%)	37 (24,7%)
ИБП < 14 баллов	20	4 (20,0%)	25	1 (4,0%)	5 (11,1%)
ИБП > 14 баллов	50	20 (40,0%)	95	20 (21,1%)	40 (27,6%)
МИП < 21 балла	13	1 (7,7%)	5	1 (20,0%)	2 (11,1%)
МИП от 21 до 29 баллов	10	2 (20,0%)	23	2 (8,7%)	4 (12,1%)
МИП > 29 баллов	47	21 (44,6%)	92	18 (19,5%)	39 (28,1%)
Итого по группам РЛТ и РЛП	70	24 (34,3%)	120	21 (17,5%)	45 (23,6%)

тельным для своевременного обнаружения сохраняющихся очагов инфекционного процесса в брюшной полости и профилактики возникающих интраабдоминальных осложнений.

4. При лечении больных с использованием метода РЛП приемлемым результатом является осуществление не более двух-трех релапаротомий, так как при увеличении их количества наблюдается резкое увеличение уровня послеоперационной летальности.

5. В настоящее время ключевыми моментами в совершенствовании хирургической лечебной тактики при РГП остаются мероприятия, направленные как на возможное сокращение оперативных вмешательств, за счет установления строгих показаний к их осуществлению и отработке техники самого вмешательства, так и на снижение уровня системного воспалительного ответа.

Литература

1. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2013. – №2. – С. 48-54.
2. Маскин С.С. Программные и экстренные релапаротомии в лечении распространенного перитонита / С.С. Маскин, В.А. Гольбрайх, Т.В. Дербенцева // *Вестник ВолгГМУ*. – 2012. – №4 (44). – С. 105-107.
3. Острые перфоративные язвы тонкой кишки у больных с распространенным гнойным перитонитом / В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, А.В. Бобырин [и др.] // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – №1. – С. 51-53.
4. Поленок П.В. Тактика этапного хирургического лечения пациентов с экстренным абдоминальным заболеванием / П.В. Поленок // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – №1. – С. 22-27.
5. Polenok P.V. Tactics of staged surgical treatment of patients with emergency abdominal disease / P.V. Polenok // *Kazan Medical Journal*. – 2015. – №. 1. – P. 22-27.
6. Программированная релапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита / В.А. Авакимян, Г.К. Карипиди, С.В. Авакимян [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2017. – №24(6). – С. 12-16. doi: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-12-16.
7. Programmed relaparotomy in the treatment of diffuse purulent peritonitis / V.A. Avakimyan, G.K. Karipidi, S.V. Avakimyan [et al.] // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. – 2017. – №. 24 (6). – P. 12-16. doi: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-12-16.
8. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения / И.С. Малков, В.А. Филиппов, В.Н. Коробков [и др.] // *Практическая медицина*. – 2017. – №6 (107). – С. 46-49.
9. Common peritonitis: evolution of surgical treatment methods / I.S. Malkov, V.A. Filippov, V.N. Korobkov [et al.] // *Practical Medicine*. – 2017. – №. 6(107). – P. 46-49.
10. Релапаротомия у больных с перитонитом / М.Н. Агзамова, Ж.С. Абдуллаев, А.М. Усаров [и др.] // *Молодой ученый*. – 2017. – №18 (152). – С. 111-112.
11. Relaparotomy in patients with peritonitis / M.N. Agzamova, Zh.S. Abdullaev, A.M. Usarov [et al.] // *Young scientist*. – 2017. – №. 18(152). – P. 111-112.
12. Савельев В.С. Перитонит (практическое руководство) / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов. – М.: Издательство «Литтерра», 2006. – 208 с.
13. Saveliev V.S. Peritonitis (a practical guide) / V.S. Saveliev, B.R. Gelfand, M.I. Filimonov. – Moscow: Litterra Publishing House, 2006. – 208 p.
14. Суковатых Б.С. Оптимизация технологии видеоэндоскопических санаций брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, П.А. Иванов // *Хирургия*. – 2012. – №7. – С. 53-57.
15. Sukovatykh B.S. Optimization of the technology of video endoscopic sanitation of the abdominal cavity in case of widespread purulent peritonitis. Sukovatykh, Yu.Yu. Blinkov, P.A. Ivanov // *Surgery*. – 2012. – №. 7. – P. 53-57.
16. Суковатых Б.С. Новые способы лечения распространенного перитонита / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2014. – №2. – С. 165-176.
17. Sukovatykh B.S. New methods of treating generalized peritonitis / B.S. Sukovatykh, Yu.Yu. Blinkov // *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. – 2014. – №. 2. – P. 165-176.
18. Третичный перитонит: состояние проблемы и возможные перспективы / А.А. Щеголев, Р.С. Товмасын, А.Ю. Чевокин [и др.] // *Лечебное дело*. – 2018. – №4. – С. 32-35. doi.org / 10.24411/2071-5315-2018-12063
19. Tertiary peritonitis: state of the problem and possible prospects / A.A. Shchegolev, R.S. Tovmasyan, A.Yu. Chevokin [et al.] // *General Medicine*. – 2018. – №. 4. – P. 32-35. doi.org / 10.24411/2071-5315-2018-12063
20. Хирургические аспекты лечения пациентов с распространенным перитонитом / Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, С.В. Петров [и др.] // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2021. – №10 (1). – С. 58-65. doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-58-65.
21. Surgical aspects of the treatment of patients with generalized peritonitis / B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, S.V. Petrov [et al.] // *Zhurnal im. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine*. – 2021. – №. 10 (1). – P. 58-65. doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-58-65.
22. Чернядьев С.А. Дифференцированный подход в лечении больных с распространенным перитонитом, требующих санационных релапаротомий / С.А. Чернядьев, К.А. Кубасов, Э.И. Булаева // *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. – 2020. – №1. – С. 72-74.
23. Chernyadev S.A. Differentiated approach in the treatment of patients with generalized peritonitis requiring sanitization relaparotomy / S.A. Chernyadyev, K.A. Kubasov, E.I. Bulaeva // *Bulletin of the Ural State Medical University*. – 2020. – №. 1. – P. 72-74.
24. Evaluation of prognosis in patients' with perforation peritonitis using Mannheim's peritonitis index / T. Dani, L. Ramachandra, R. Nair [et al.] // *International Journal of Scientific and Research Publications*. – 2015. – №. 5(5). – P. 126-131.
25. Evaluation of various prognostic factors in perforative peritonitis management / S. Budamala, A. Penugonda, G.V. Prakash, N.V. Ramaniah [et al.] // *Journal of Evidence based Medicine and Healthcare*. – 2015. – №. 2(38). – P. 6027-6035. doi: 10.18410/jebmh/2015/831.
26. External validation of a decision tool to guide post-operative management of patients with secondary peritonitis / J.J. Atema, K. Ram, M.J. Schultz [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2017. – №. 18(2). – P. 189-195. doi: 10.1089/sur.2016.017.
27. Postoperative peritonitis after digestive tract surgery: surgical management and risk factors for morbidity and mortality, a cohort of 191 patients / T. Bensignor, J.H. Lefevre, B. Creavin [et al.] // *World J. Surg.* – 2018. – №. 42 (11). – P. 3589-3598. doi: 10.1007/s00268-018-4687-6.
28. Siqueira J. De. Managing the open abdomen in a district general hospital / J. De Siqueira, O. Tawfiq, G. Garner // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2014. – №. 96(3). – P. 194-198. doi: 10.1308/003588414X13814021678556.
29. The usefulness of the Mannheim peritonitis index score in assessing the condition of patients treated for peritonitis / P. Budzynski, J. Dworak, M. Natkaniec [et al.] // *Pol. Przegl. Chir.* – 2015. – №. 87 (6). – P. 301-306. doi: 10.1515/pjs-2015-0058.

А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ОПРЕДЕЛЕНИИ ГЛУБИНЫ ПОГРУЖЕНИЯ ИГЛЫ ПРИ МАНДИБУЛЯР- НОЙ АНЕСТЕЗИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.15

УДК 616.31-089.5

Проведено изучение персонифицированного подхода в определении глубины погружения иглы при мандибулярной анестезии. Для этого применялись разработанные авторами устройства для измерения ширины ветви и проведения мандибулярной анестезии, а также специальная таблица для определения индивидуальной глубины погружения иглы.

Персонифицированный подход в определении глубины погружения иглы существенно изменил технологию выполнения классической мандибулярной анестезии и способствует повышению эффективности и безопасности анестезии.

Ключевые слова: мандибулярная анестезия, нижняя челюсть, ширина ветви, височный гребень, глубина погружения иглы, эффективность и безопасность.

We have studied a personalized approach determining the depth of needle immersion during mandibular anesthesia. For this, new devices developed by the authors were used for measuring the ramus width for mandibular anesthesia, as well as a special table determining the individual depth of needle immersion.

The personalized approach to determining the depth of needle immersion has significantly changed the technology of performing classical mandibular anesthesia and improves the efficiency and safety of anesthesia.

Keywords: mandibular anesthesia, mandible, branch width, temporal crest, needle immersion depth, efficacy and safety.

На сегодняшний день приоритетным направлением развития здравоохранения является совершенствование оказания медицинской помощи. Несмотря на широкое изучение стоматологических заболеваний, их распространенность остается на высоком уровне среди населения и является актуальной медико-социальной проблемой, поскольку хронические очаги инфекции полости рта способствуют развитию очагово-обусловленных заболеваний в организме [9, 11]. При этом оказание лечебно-профилактической помощи остается самым массовым видом медицинской помощи пациентам со стоматологическими заболеваниями, где ее качество зависит от эффективности местного обезболивания [1, 3, 4, 10, 15].

Следует отметить, что технологические особенности выполнения классических способов мандибулярной анестезии учитывают сложные анатомо-топографические ориентиры в челюстно-лицевой области. Тем временем, врач стоматолог в своей повседневной практической деятельности сталкивается с анатомическими и возрастными особенностями различных групп пациентов, где выполнение мандибулярной

анестезии требует персонифицированного подхода [5-7, 14]. С учетом изложенного для совершенствования местной анестезии проводятся исследования, которые имеют научное, теоретическое и практическое значение в стоматологии [8, 13]. При этом нами было выбрано изучение персонифицированного подхода в определении глубины погружения иглы при мандибулярной анестезии.

Материал и методы исследования. Анатомо-топографическое изучение нижней челюсти (n=110) проводили по методу В.П. Алексеева, Г.Ф. Дебец [2]. Для обоснования клинической эффективности и безопасности способа проведения мандибулярной анестезии с персонифицированным подходом в определении глубины погружения иглы применялись разработанные нами устройства для измерения ширины ветви (патент №196101 от 09.12.2019 г.) и проведения мандибулярной анестезии (патент №184398 от 24.10.2018 г.), а также разработанная специальная таблица для определения индивидуальной глубины погружения иглы (патент №2695896 от 29.07.2019 г.). Эффективность анестезии у пациентов (n=148) оценивалась по методу Сохова и анализу результатов электроодонтодиагностики (ЭОД). При этом проводилась сравнительная характеристика эффективности и безопасности разработанного способа мандибулярной анестезии (основная группа – ОГ, n=107) и классического пальпаторного способа мандибуляр-

ной анестезии (группа сравнения – ГС, n=41).

Для проведения разработанной нами мандибулярной анестезии с персонифицированным подходом в определении глубины погружения иглы вначале внеротовую рабочую часть устройства в виде концевой отдела дуги с желобком устанавливали на задний край ветви нижней челюсти в область наибольшей вогнутости (рис. 1) и фиксировали с помощью среднего пальца левой руки. Затем с помощью



Рис. 1. Фиксация внеротовой рабочей части устройства на задний край ветви нижней челюсти с помощью среднего пальца левой руки



Рис. 2. Фиксация внутриворотовой рабочей части в виде седла на передний край ветви нижней челюсти в область наибольшей вогнутости

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЧАХОВ Александр Александрович** – к.м.н., доцент, alex-alex41169@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6371-0734, **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, incadim@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4044-3004



Рис. 3. Регистрация ширины ветви нижней челюсти с помощью градуированной шкалы



Рис. 4. Фиксация показателей расстояния между передним краем ветви нижней челюсти и целевым пунктом на устройстве Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии

держателя стержень оттягивали назад и устройство размещали в полость рта пациента, где внутриротовую рабочую часть в виде седла устанавливали на передний край ветви нижней челюсти в область наибольшей вогнутости (рис. 2).

Далее стержень фиксировали в заданном положении с помощью винтового фиксатора и устройство вынимали из полости рта. При этом показатель в градуированной шкале устройства показывает ширину ветви нижней челюсти (мм) (рис. 3).

Далее по разработанной таблице определяли глубину погружения иглы в зависимости от показателей ширины ветви нижней челюсти (табл. 1).

Показатель глубины погружения иглы в зависимости от ширины ветви нижней челюсти устанавливается с помощью подвижного ограничителя на устройстве для проведения мандибулярной анестезии (рис. 4).

Затем устройство для проведения



Рис. 5. Расположение устройства для проведения мандибулярной анестезии на нижнечелюстной кости



Рис. 6. Расположение устройства для проведения мандибулярной анестезии в полости рта

мандибулярной анестезии размещается в полость рта пациента, где фиксатор устройства устанавливается в полости рта в область наибольшей вогнутости переднего края ветви нижней челюсти (рис. 5, 6). При этом ручка устройства располагается вестибулярно от зубных рядов, угол рта и щека отодвигаются кнаружи на уровне межжюкционной высоты. Затем карпульный шприц с анестетиком и иглой устанавливается параллельно устройству на уровне премоляров с противоположной стороны.

Игла размещается между пластинками ограничителя, которую продвигают в ткани до достижения кости, где вводится 0,3 мл анестетика для выключения язычного нерва, затем шприц перемещается к фронтальным зубам и иглу продвигают кзади, не теряя контакта с костью до упора в предварительно установленный ограничитель, при котором игла достигает целевого пункта и проводится аспирационная

проба с дальнейшим введением 1,5 мл оставшейся дозы анестетика. Анестезия наступает через 5-7 мин, при этом зона обезболивания соответствует стандартной методике.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с применением пакета программ «SPSS», версия 22, а корреляционный и факторный (по методу Varimax) анализы клинического материала - с определением коэффициента Пирсона (r). Полученные результаты были сгруппированы по совокупности одинаковых признаков.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ эффективности обезболивания, разработанного и пальпаторного способов мандибулярной анестезии, выявил наличие особенностей (табл. 2). Так, полученные данные характеризуют достаточно высокий уровень обезболивающего эффекта представленных методов. Скорость наступления онемения нижней губы в ОГ колебался от 54 до 327 с, а в ГС - от 63 до 431 с ($p > 0,05$). Скорость наступления анестезии в области языка соответственно составила 41-463 и 48-533 с ($p > 0,05$). Аналогичная ситуация определяется в показателях продолжительности обезболивания языка. В данных продолжительности обезболивания нижней губы имеется значимое различие - в ОГ показатель больше на 26,10 мин ($p < 0,05$). Кроме того, показатель обезболивающего эффекта по Сохову в ОГ на 0,24 балла меньше по сравнению с ГС ($p < 0,05$). Среднестатистический показатель ЭОД до анестезии в обеих группах составил $3,64 \pm 0,46$ мкА, а эффективность обезболивания в ОГ через 7 мин после проведенной анестезии выше на 5,07 мкА. В ОГ не выявлялись случаи положительной аспирационной пробы, а в ГС данный показатель составил 4,88%, включая случай контрактуры нижней челюсти. При этом эффективность обезболивания у ОГ составляет 97,19%, а ГС - 95,12%. Это, по нашему мнению, связано с более близким подведением кончика иглы к нервам за счет применения разработанной специальной таблицы Ушницкого-Чахова, учитывающей индивидуальную глуби-

Таблица 1

Определение глубины погружения иглы в зависимости от показателей ширины ветви нижней челюсти (мм)

Показатели устройства для определения ширины ветви нижней челюсти	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Показатели глубины погружения иглы	15,3	15,9	16,5	17,1	17,7	18,3	18,9	19,5	20,1	20,6	21,2	21,8	22,4	23,0	23,6	24,2	24,8	25,4	26,0	26,5

Таблица 2

Сравнительная характеристика эффективности способа мандибулярной анестезии по методу Ушницкого-Чахова и пальпаторного способа мандибулярной анестезии

Группа	Скорость наступления анестезии (с)		Продолжительность обезболивания (мин)		Обезболивающий эффект	
	нижняя губа	язык	нижняя губа	язык	ЭОД (мкА)	по Сохову (баллы)
Основная (n=107)	157,0 ± 21,07	175,23 ± 23,67	252,22 ± 6,63	234,10 ± 7,29	127,43 ± 1,53	1,15 ± 0,11
Сравнения (n=41)	194,45 ± 25,31	213,72 ± 22,38	226,12 ± 5,52	222,44 ± 6,68	122,36 ± 1,72	1,39 ± 0,10
P	> 0,05	> 0,05	< 0,05*	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*

* Наличие статистической значимости при сравнении показателей ОГ и ГС.

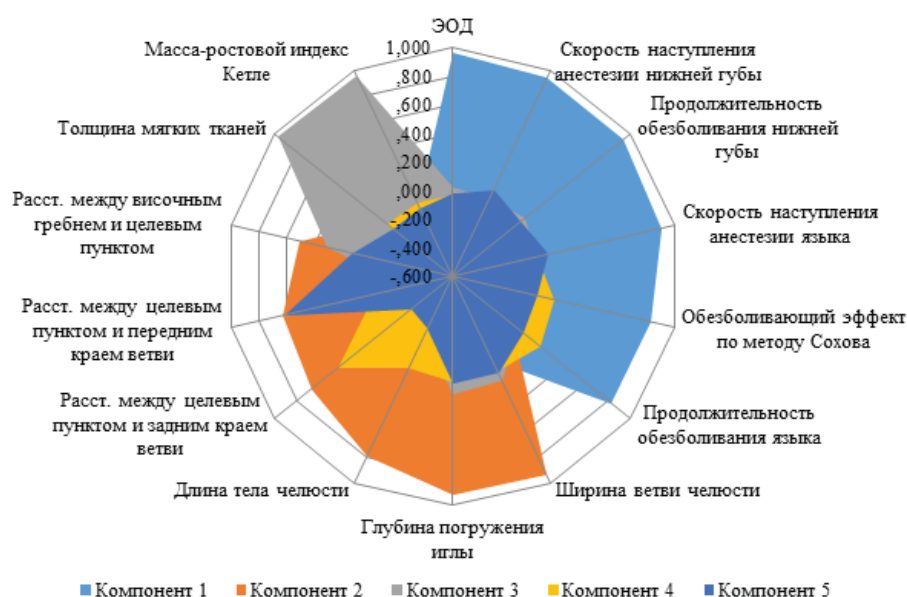


Рис. 7. Факторный анализ эффективности способа мандибулярной анестезии Ушницкого-Чахова (по методу Varimax)

ну погружения иглы на основе показателей ширины ветви нижней челюсти, а также использования устройства Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии, которые обеспечивают точное подведение кончика иглы к целевому пункту.

Изложенные факты подтверждены результатами проведенного корреляционного анализа по Пирсону, где выявлена заметная связь показателей наименьшей ширины ветви нижней челюсти с расстояниями между передним краем ветви и целевого пункта ($r=0,69$) (глубина погружения иглы), передним краем ветви и височным гребнем ($r=0,51$), височным гребнем и целевым пунктом ($r=0,54$), что определяет зависимость показателей глубины погружения иглы и индивидуаль-

ной ширины ветви нижней челюсти. При этом показатели обезболивающего эффекта по методу Сохова зависят от скорости наступления анестезии нижней губы ($r=0,73$) и языка ($r=0,70$), ЭОД ($r=0,82$), продолжительности обезболивания нижней губы ($r=0,73$) и языка ($r=0,55$). Выявленные особенности подтверждаются и полученными результатами факторного анализа по методу «Varimax» с нормализацией Кайзера (рис. 7), который показывает, что глубина введения иглы при выполнении мандибулярной анестезии зависит от индивидуальных размеров нижней челюсти (ширина ветви челюсти, длина тела нижней челюсти, расстояния между целевым пунктом и передним краем ветви челюсти) и толщины мягких тканей.

Проведение пальпаторного способа мандибулярной анестезии в клинической стоматологии основывается на пальпаторном определении костных ориентиров, таких как передний край ветви нижней челюсти и височный гребень. В то же время отсутствуют конкретные данные по глубине погружения иглы в зависимости от индивидуальных показателей ширины ветви нижней челюсти и используется стандартизованный показатель глубины погружения иглы от височного гребня 2,0-2,75 см [12]. Тем временем, ширина ветви нижней челюсти, по данным В.П. Алексеева и Г.Ф. Дебес [2], колеблется от 23,2 до 42,4 мм. При этом использование стандартизованных показателей глубины погружения иглы пациенту шириной ветви нижней челюсти 23,2 мм может привести к таким осложнениям, как травма сосудисто-нервного пучка нижней челюсти и лицевого нерва. Также следует отметить, что височный гребень не всегда хорошо определяется при пальпации и отличается непостоянством в топографии. В связи с этим использование данного анатомического ориентира для определения точки вкола и глубины погружения иглы может создать некоторые трудности.

Таким образом, персонифицированный подход в определении глубины погружения иглы при выполнении мандибулярной анестезии имеет преимущества в эффективности и безопасности анестезии.

Выводы. Разработанный способ мандибулярной анестезии с персонифицированным подходом в определении глубины погружения иглы существенно изменил технологию выполнения стандартной анестезии путем использования устройств и специальной таблицы, которые учитывают индивидуальные анатомо-топографические особенности нижней челюсти, и способствует повышению эффективности и безопасности анестезии.

Литература

1. Абдрашитова А.Б. Стоматологический статус пациентов с психоневрологическими расстройствами, обратившихся с целью санации рта в условиях общего обезболивания / А.Б. Абдрашитова, Д.К. Гайнуллина // Казанский мед. журнал. – 2020. – Т. 101, №2. – С. 200-205.

Abdrashitova A.B, Gainullina D.K. Dental status of patients with neuropsychiatric disorders during oral sanitation under general anesthesia. Kazansky med. journal. 2020; 101(2):200-205. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-200>

2. Алексеев В.П. Краниометрия. Методика антропологических исследований

/ В.П. Алексеев, Г.Ф. Дебес. - М.: Наука, 1964. - 128 с.

Alekseev V.P., Debets G.F. Craniometry. Methodology of anthropological research. M.: Nauka. 1964:128.

3. Безопасное обезболивание в стоматологии / С.А. Рабинович, Е.В. Зорян, Л.А. Заводиленко, Ю.Л. Васильев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 153 с.

Safe anesthesia in dentistry. S.A. Rabinovich, Ye.V. Zoryan, L.A. Zavodilenko, Yu.L. Vasiliev. M.: GEOTAR-Media. 2018:153.

4. Бобринская И.Г. Неотложные ситуации в стоматологии / И.Г. Бобринская, С.Т. Сохов, Е.Н. Анисимова. - М., 2019. - 115 с.

Bobrinskaya I.G., Sokhov S.T., Anisimova E.N. Emergency cases in dentistry. M.: GEOTAR-Media. 2018:153.

5. Волков С.И. Топографо-анатомическое и клиническое обоснование проведения мандибулярной анестезии / С.И. Волков, С.Н. Лебедев, Ю.В. Лебедева // Морфология. - 2018. - Т. 153, №3. - С.61-65.

Volkov S.I., Lebedev S.N., Lebedeva Yu.V. Topographic-anatomical and clinical justification of mandibular anesthesia. Morphology. 2018; 153(3):61-65.

6. 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., Lebedev S.N., Lebedeva YU.V. Method of mandibular anesthesia based on topographic and anatomical landmarks. Stomatology. 2019; 3:94-96. <https://doi.org/10.17116/stomat20199803194>

7. Иорданишвили А.К. Возрастные особенности строения ветви нижней челюсти у взрослого человека / А.К. Иорданишвили, Г.Н. Ма-

градзе, В.В. Самсонов // Стоматология. - 2013. - Т.14, №1. - С.148-155.

Iordanishvili A.K., Magradze G.N., Samsonov V.V. Age-related features of the structure of the adult lower jaw ramus. Stomatology. 2013; 14(1):148-155.

8. Клиническая характеристика факторов и средств, влияющих на эффективность и безопасности местной анестезии в стоматологии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, Т.К. Дьячковская [и др.] // Стоматология. - 2018. - Т. 97, №4. - С.77-81.

Clinical characteristics of factors and means affecting the effectiveness and safety of local anesthesia in dentistry. Chahov A.A., Ushnitsky I.D., Dyachkovskaya T.K., Kalandarov N.S., Sakanov D.N., Saiputdinov S.G., Fedorov F.A. Stomatology. 2018; 97(4):77-81. <https://doi.org/10.17116/stomat20189704177>

9. Мирсаева Ф.З., Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при кандидозно-ассоциированном пародонтите со средней и высокой степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов / Ф.З. Мирсаева, Т.В. Ханов // Проблемы стоматологии. - 2019. - Т. 15, №2. - С.122-127.

Mirsaeva F.Z., Hanov T.V. The state of cellular and humoral links of immunity in candida-associated periodontitis with an average and high degree of quantitative contamination of periodontal pockets. Issues of stomatology. 2019; 15(2):122-127. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-2-122-127>

10. Рабинович С.А. Соматические осложнения в условиях стоматологического кабинета (Диагностика и неотложная/экстренная помощь) / С.А. Рабинович, Л.А. Заводиленко. - М.: Гелиопринт, 2017. - 39 с.

S.A. Rabinovich, L.A. Zavodilenko. Somatic complications in dental office (Diagnostics and

emergency/emergency care). M.: Helioprint, 2017:39.

11. Рабинович С.А. Национальное руководство. Местное обезболивание в стоматологии / С.А. Рабинович, Л.А. Аксамит. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 752 с.

Rabinovich S.A. Aksamit L.A. National leadership. Local anesthesia in dentistry. M.: GEOTAR-Media, 2018:752.

12. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология: Учебник / Т.Г. Робустова. - М.: Медицина, 2003. - 504 с.

Robustova T.G. Surgical Dentistry: Textbook. M.: Medicina, 2003:504.

13. Современные методы освоения теоретических и практических навыков местного обезболивания в стоматологии / Ю.Л. Васильев, С.А. Рабинович, И.М. Байриков [и др.] // Клиническая стоматология. - 2020. - Т. 96, №4. - С.37-42.

Contemporary methods of theoretical and practical skills of local anesthesia in dentistry. Vasiliev Yu.L., Rabinovich S.A., Bairikov I.M., Velichko E.V., Stolyarenko P.Yu., Kashtanov A.D., Daraushe H.M. Clinical stomatology. 2020; 96(4):37-42. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_4_37

14. Brignardello-Petersen, R. Local anesthetic administered with a pressure syringe system probably results in less successful and insufficient anesthesia than an inferior alveolar nerve block in patients undergoing mandibular posterior tooth extractions / R. Brignardello-Petersen // J. Am. Dent. Assoc. - 2018. - Vol. 149, №2. - P.147-149. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.11.004>

15. Gazal G. Impact of maxillary teeth morphology on the failure rate of local anesthesia / G. Gazal, E. Omar, W. Fareed [et al.] // Saudi Journal of Anesthesia. - 2020. - Vol.14, №1. - P.57-62. https://dx.doi.org/10.4103%2Fsja.SJA_542_19

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.16

УДК 613.2:613.12

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., акад. РАН, науч. руковод., znv@fcrisk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** – д.м.н., директор, root@fcrisk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5850-7232>, **ЛИР Дарья Николаевна** – к.м.н., зав. отделом, доцент ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, lr@fcrisk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7738-6832>, **ЛУЖЕЦКИЙ Константин Петрович** – д.м.н., зам. директора по организационно-методической работе, nemo@fcrisk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0998-7465>, **ХРУЩЕВА Екатерина Вячеславовна** – с.н.с., khrusheva@fcrisk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2107-8993>

Н.В. Зайцева, В.Б. Алексеев, Д.Н. Лир, К.П. Лужецкий, Е.В. Хрущева

НАУЧНО ОБОСНОВАННАЯ ОБУЧАЮЩАЯ ПРОГРАММА ПО ВОПРОСАМ ЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ВРЕДА ЗДОРОВЬЮ, НАНОСИМОГО НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ (ЭКСТРЕМАЛЬНЫМИ) ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИМИ УСЛОВИЯМИ

Разработана научно обоснованная обучающая программа по вопросам здорового питания, в части его особенностей для населения, проживающего на территориях с экстремальными природно-климатическими условиями. Полноценное и сбалансированное питание с учетом ряда особенностей во многом обеспечивает сохранение здоровья как коренного, так и пришлого населения. Системное информирование и обучение населения принципам здорового питания в рамках реализации мероприятий национального проекта «Демография» представляется перспективным направлением.

Ключевые слова: обучающие программы, питание, природно-климатические условия, Крайний Север, Арктика.

A scientifically based nutrition education programme has been developed covering nutrition peculiarities for people living on territories with extreme natural and climatic conditions. Adequate

and balanced diet that takes aforementioned peculiarities into account makes a significant contribution to preserving health of both indigenous people and newcomers. Systemic informing and teaching provided for people regarding principles of healthy diet seems a promising trend in activities implemented within the 'Demography' National project.

Keywords: education programme, nutrition, natural and climatic conditions, Far North, Arctic zone.

Введение. Климат трактуется как многолетний повторяющийся режим погодных условий, характерный для той или иной местности. На территории Российской Федерации выделяют арктический, субарктический, умеренный и субтропический климатические пояса. При этом большая ее часть относится к зоне Крайнего Севера (а также местности, приравненной к районам Крайнего Севера), для которой свойственны неблагоприятные (экстремальные) природно-климатические условия [15,16]. Среди таких территорий Мурманская, Архангельская, Тюменская, Иркутская, Камчатская, Магаданская, Сахалинская области, республики Коми, Карелия, Тыва, Саха (Якутия), Красноярский и Хабаровский край, Ханты-Мансийский и Чукотский АО. Перечисленные субъекты РФ условно делят на Азиатский и Европейский Север. Часть из них входит в Арктическую зону [8]. Население представлено разными популяциями жителей - коренное аборигенное население в составе различных этнических групп; коренное европейское население (во втором и более поколениях); мигранты, живущие в регионе относительно недавно (1-2 поколение); работники вахтового труда, работающие от одного до нескольких лет в периодических режимах [16].

Сохранение здоровья как коренного, так и пришлого населения во многом обеспечивается полноценным и сбалансированным питанием с учетом ряда особенностей. Вместе с тем, представленные в научной литературе данные позволяют говорить о том, что фактическое питание коренного населения не соответствует принципам здорового питания и не учитывает особенностей климата. Так, в питании детей дошкольного и школьного возраста при достаточном содержании жиров и углеводов отмечается дефицит белка, в том числе животного происхождения (на 11-20%), витаминов С (на 20-36%), А (на 22-89%), кальция, йода (до 75%) и других эссенциальных компонентов пищи [23]. Рационы юношей (17-21 год) Северо-Востока России (Магадан, Чукотский автономный округ) характеризуются низкой долей белков и жиров, в том числе ПНЖК, и, напротив, высокой долей углеводов (до 68%) при отсутствии клетчатки. Витаминно-

минеральный профиль потребляемых пищевых продуктов выражено обременен [1]. Более того, базовые рационы спортсменов, проживающих и тренирующихся на Севере, которые должны учитывать не только общие принципы питания, но и специфику вида спорта, сезон, интенсивность физических нагрузок и этап тренировочного процесса, не могут обеспечить суточные энергозатраты и оптимальное соотношение макронутриентов [5].

В рационах взрослого населения недостаточно часто присутствуют продукты с высокой биологической ценностью [4,23]. Например, молоко ежедневно потребляют 47% респондентов, свежие овощи, зелень и фрукты – не более 16%, а рыбу – только 3% (1-2 раза в неделю 49% опрошенных). Частота потребления сахара, напротив, высокая; присутствует в ежедневном рационе у 77% населения [29]. Результаты анализа суточного потребления продуктов в сравнении с рекомендуемым уровнем выявляют дефицит молочных продуктов, овощей, картофеля, фруктов и избыток кондитерских изделий [20,23,27]. Несмотря на относительно высокий уровень потребления местным населением мяса (за счет продуктов оленеводства в сезон охоты), среднегодовые показатели составляют 240 г/сут, что ниже, чем в других регионах РФ [26]. Коренное население, по сравнению с пришлым, значительно меньше потребляет кисломолочные продукты, молоко и сыр, что обуславливает более низкое содержание кальция и неблагоприятное его соотношение с фосфором. Дефицит растительных продуктов определяет недостаточную обеспеченность организма водорастворимыми витаминами, прежде всего, витамином С [20].

В структуре энергетической ценности доля углеводов достигает 60%, белков и жиров – по 20% [13]. В ряде исследований говорится, что питание приобретает углеводно-липидный и углеводный характер с большим потреблением рафинированных продуктов, но сниженным содержанием витаминов, минералов, пищевых волокон [9,16,23]. Подобная тенденция началась более 20 лет назад, когда стала возрастать доля привозных продуктов питания [10,19].

Таким образом, фактическое питание даже аборигенного населения стремится к классическому европеоидному типу, который не может обеспечить потребности организма лиц, проживающих в неблагоприятных (экстремальных) природно-климатических условиях. Сложившаяся ситуация диктует необходимость активной работы с населением по информированию о принципах здорового питания и внедрению современных инструментов распространения научных знаний, в том числе учитывающих особенности питания соответствующей этнической группы.

Для реализации мероприятий национального проекта «Демография» в части «Укрепления общественного здоровья» Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) была разработана Концепция создания обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания. Согласно концепции предполагается формирование восьми научно обоснованных программ. Одной из них является программа по здоровому питанию для групп населения, проживающих на территориях с особенностями в части воздействия факторов окружающей среды (дефицит микро- и макронутриентов, климатические условия).

Цель – разработка научно обоснованной обучающей программы по вопросам здорового питания, в части его особенностей для населения, проживающего на территориях с экстремальными природно-климатическими условиями.

Материалы и методы исследования. Программа по здоровому питанию для групп населения, проживающих на территориях с особенностями в части воздействия факторов окружающей среды (дефицит микро- и макронутриентов, климатические условия), утверждена Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Целевая аудитория для внедрения данной программы не имеет ограничений. Для эффективного достижения планируемого результата рекомендуется использование программы среди школьной когорты.

Раздел обучающей программы, ос-

вещающий особенности питания для минимизации вреда здоровью, наносимого неблагоприятными (экстремальными) природно-климатическими условиями, состоит из двух теоретических элементов. Первый включает описание особенностей экстремального климата и его влияния на организм человека, второй – собственно принципы здорового питания и его особенности для соответствующей категории населения. Закрепление знаний, приобретение навыков и умений предполагается с помощью выполнения практической работы (табл.1). Практическая работа предполагает определение климатического пояса, к которому относятся территория проживания обучающихся, продолжительности проживания в этих условиях и идентификация необходимости коррекции питания. Сведения о климатических регионах страны, а также средней, максимальной и минимальной температуре в течение года помогут определить, относится ли территория к неблагоприятной по климатическому фактору (<http://climatebase.ru>).

При формировании теоретических блоков была проанализирована литература, включающая в себя публикации результатов фундаментальных и прикладных научных исследований из общепризнанных систем цитирования (CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar, Web of Science, Scopus, РИНЦ, ВАК и пр.) и соответствующих критериям релевантности.

Для задач внедрения обучающей программы целесообразно придерживаться традиционного алгоритма, включающего создание многоуровневой системы (участие медицинских и

немедицинских организаций) непрерывного обучения населения [7].

Результаты и обсуждение. Климат высоких широт формируется под влиянием трех основных взаимодействующих факторов: радиационного – приход и расход солнечного тепла на земной поверхности и в атмосфере; циркуляционного – движение воздушных масс (морского или континентального происхождения); перемещение тепла и влаги по вертикали в атмосфере и подстилающей поверхности (верхний слой почвы, растительный покров, верхний слой воды, снежный покров, ледяной покров на море и т.д.) [8].

В результате климат Крайнего Севера характеризуется рядом неблагоприятных условий (табл.2). Среди них комплекс неспецифических метеорологических факторов (низкая температура, высокая относительная и низкая абсолютная влажность, высокая подвижность воздуха), для которых типичны резкие колебания [8,28,30]. Кроме метеорологического фактора, в условиях Севера присутствуют специфические воздействия, такие как иная фотопериодичность (полярные дни и ночи) и перепады атмосферного давления. Дополнительно на организм человека действует напряженный электромагнитный фон естественного происхождения, в формировании которого принимают участие как земные, так и космические факторы. Так, магнитное поле Земли на 25% больше, чем в средней полосе, но поскольку оно имеет меньшую защитную способность, чем в средних и низких широтах, то оказывается значительным влиянием переменных токов из ионо- и магнитосферы, связанное с солнечной

активностью [24]. К особенностям северных территорий относится также низкая минерализация питьевой воды ввиду соответствующего микроэлементного состава почвы и разбавления талым снегом [8,11,30]. Еще одним неблагоприятным фактором является отдаленность населенных пунктов друг от друга и связанное с этим отсутствие регулярного транспортного сообщения.

Описанные природно-климатические условия относятся к зоне дискомфорта с элементами выраженной экстремальности по ряду параметров, которые предъявляют повышенные требования к функциональным системам организма человека даже при условии его адаптации и не могут не оказывать влияния на его здоровье. Известно, что заболеваемость (как общая, так и первичная) населения, проживающего в условиях Крайнего Севера, выше среднероссийских, здесь наблюдаются «омоложение» заболеваний, неспецифичность их клинической картины, большая частота осложненных форм, преждевременное старение, сокращение продолжительности жизни на 10-15 лет [15,16]. По сравнению с другими регионами преобладает распространенность гиповитаминоза D и алиментарно-зависимых заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая патология) [10,20]. Использование подходов к идентификации опасности позволит провести количественную оценку риска здоровья [31].

При постоянном проживании (коренное аборигенное население в составе различных этнических групп и коренное европейское население) на

Таблица 1

Структура раздела обучающей программы по вопросам здорового питания, в части его особенностей для населения, проживающего на территориях с экстремальными природно-климатическими условиями

Элементы программы	Планируемый результат		
	оперативный		отсроченный
	знание	умения и навыки	
Особенности экстремального климата и его влияние на организм	- особенности экстремального климата - влияние экстремального климата на организм человека	- оценить необходимость коррекции своего рациона питания - провести коррекцию своего рациона питания - ответственное пищевое поведение	- снижение распространенности алиментарно-зависимых заболеваний - снижение распространенности микронутриентной недостаточности - увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни - увеличение доли граждан, ведущих здоровый образ жизни
Принципы здорового питания и его особенности	- особенности питания в условиях экстремального климата высоких широт		
Практическая работа	- закрепление теории		

Таблица 2

Природно-климатические особенности Крайнего Севера

Факторы, определяющие природно-климатические особенности Севера	Природно-климатические особенности Севера	
	неспецифические	специфические
Солнечная радиация (приход и расход солнечного тепла на земной поверхности и в атмосфере)	- низкая температура (-40-70 °С) - высокая относительная влажность (65-95%)	- изменение фотопериодизма (полярная ночь до 125 сут, полярный день до 140 сут) - напряженное электромагнитное (геомагнитное и космическое) поле
Перемещение воздушных масс	- низкая абсолютная влажность (1-3 г/м³)	- перепады атмосферного давления (70-80 гПа зимой, 40-60 гПа летом)
Перемещение тепла и влаги в атмосфере и подстилающей поверхности	- высокая подвижность воздуха (до 40 м/с)	- низкая минерализация питьевой воды (дефицит селена, фтора, кальция)

территориях с экстремально (и субэкстремально) холодным климатом организм хорошо адаптирован (рисунок). Механизмы адаптации эволюционно закреплены в генотипе и проявляются в онтогенезе [2]. Ключевые элементы адаптации направлены на сохранение теплового баланса за счет увеличения теплопродукции в условиях холодового стресса. К ним относятся, прежде всего, повышение основного обмена, обусловленного гиперфункцией щитовидной железы, и изменение всех видов обмена веществ: белкового, жирового, углеводного, витаминного, обмена макро- и микроэлементов. Индуцированная холодом вазодилатация также помогает организму сохранять тепло [13,14,25]. Величина основного обмена (ВОО) соответствует величине затрат энергии, необходимой для поддержания жизнедеятельности организма (работы сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и других систем, теплообразования) в состоянии относительного покоя. Для населения высоких широт ВОО превышает аналогичный показатель популяции средних и низких широт на 10-15% [22,17,18], по другим данным, на 30% [16,25]. Однако имеются исследования, которые свидетельствуют о снижении данного значения до 5%, обусловленного, среди прочего, изменением структуры питания [14].

Наиболее характерным изменением обмена веществ является переключение энергетического обмена с углеводного на липидный. Формируется так называемый «полярный метаболический тип» [21,22,25]. Преобладание липидного обмена необходимо для образования тепла и поддержания теплообмена, так как организм предпочитает окисление жирных кислот из-за большего их калорического коэффициента (1 г дает 9 ккал), предупреждая тем самым расход белков на энергетические нужды [13,22]. Липиды, кроме

того, участвуют в изменении вязкости мембран клеток, что также имеет значение для адаптации к низким температурам [12].

Такой тип метаболизма определяет увеличенное содержание в крови адаптированного человека транспортных форм жира, липопротеинов очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП). Они обладают атерогенными свойствами. Однако атеросклероз не развивается, так как в крови увеличено и содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что уравнивает баланс атерогенных и антиатерогенных фракций липопротеинов. Кроме этого, увеличение ЛПОНП и ЛПНП, содержащих аполипопротеин В, который обладает контринсулярным эффектом, приводит к сокращению поглощения глюкозы тканями организма, а в почках - снижению порога реабсорбции. При таких условиях основным источником углеводов, необходимых для питания тканей, становятся процессы глюконеогенеза в печени - образование глюкозы из белков и жиров. Показатели нормы (уровень гомеостаза)

значительно отличаются от таковых в средней полосе. Концентрация глюкозы в крови опускается до величины, соответствующей нижней границе физиологической нормы, на фоне снижения концентрации инсулина [22].

Поскольку в экстремальных климатических условиях обмен липопротеинов значительно выше, это обуславливает большую нагрузку на макрофаги печени. Учитывая, что основная функция этих клеток заключается в формировании иммунного ответа, угнетение работы ключевых клеток системы иммунитета определяет большую подверженность жителей Севера инфекционным заболеваниям [21,22].

На фоне изменения образа жизни, социально-экономического уклада, включающего и трансформацию характера питания, происходит сбой адаптации к традиционным условиям проживания коренного населения. Развивается дислипидемия и истощение функциональной и рецепторной активности β-клеток поджелудочной железы, определяющие дальнейшие метаболические нарушения и хрони-



Влияние природно-климатических условий высоких широт на организм человека

ческие неинфекционные заболевания (ожирение, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и другие), распространенность которых увеличивается в последнее десятилетие [6,13].

Пришлые население сталкивается со значительными нагрузками на систему адаптации, поскольку требует сложной перестройки регуляторных, физиологических и обменных процессов, развивается так называемый «синдром полярного напряжения» [15]. Одной из первых реагирует система кровообращения. Спазм периферических сосудов необходим для ограничения теплопотерь, но может и обуславливать риск развития гипертонической болезни. Морфофункциональные изменения в малом круге кровообращения рассматриваются как основа хронических неспецифических заболеваний легких («магаданская пневмопатия»). Дыхательная система испытывает значительное функциональное напряжение, связанное также с необходимостью сохранения температурного гомеостаза в респираторных отделах [28]. Холодный с низкой абсолютной влажностью воздух требует большого количества секрета для увлажнения слизистой, что способствует увеличению потерь влаги до 1500 мл в сут (вместо типичных для средней полосы 500 мл) с выдыхаемым воздухом [30]. Испарение влаги происходит также и с поверхности кожи, что определяет снижение их защитных функций и изменение структуры теплообмена организма в целом. Выведение жидкости экстраренальным путем приводит к усилению внешнего дыхания и появлению «полярной одышки» (которая также может возникать по причине сильного ветра в сочетании с морозом). Изменения внешнего дыхания характеризуются увеличением минутного объема дыхания, дыхательного объема, частоты дыхания, потребления кислорода, снижением жизненной емкости легких, резервного объема вдоха и выдоха, максимальной вентиляции легких, наблюдается расширение крупных бронхов и спазм бронхов среднего и мелкого калибра. Аналогичные изменения внешнего дыхания происходят при охлаждении кистей и в большей степени стоп [28].

Резкие перепады атмосферного давления (в 10 раз превышающие пороговые значения) обуславливают большие суточные колебания парциальной плотности кислорода (реальное количество молекул кислорода во вдыхаемом воздухе) и развитие

гипоксии [28,30]. Безусловно, происходящие изменения затрагивают обмен веществ. В условиях гипоксии усиливаются процессы перекисного окисления липидов, что имеет отрицательное мембранотропное воздействие. Под влиянием холода происходит усиление окисления депонированных жиров и гликогена, но снижение глюкозы в крови (на 40-45%). Последнее приводит к повышению почечного «барьера для углеводов» и нарушению функции поджелудочной железы [9].

Основной обмен в ранний адаптационный период в течение полярного дня повышается на 13-17%. Длительное проживание пришлого населения в новых условиях, полярные ночи так же, как и сокращение времени пребывания на морозе, приводят к понижению ВОО до 10% [22]. В основе таких изменений лежат эндокринно-метаболические сдвиги: активация симпатической системы, увеличение продукции глюкокортикоидов, высокий уровень свободных жирных кислот, ЛПНП и ЛПОНП, т.е. атерогенных форм [21].

Недостаток УФ-радиации, обусловленный низким стоянием солнца над горизонтом и изменением спектрального состава солнечной радиации, приводит к «ультрафиолетовому голоданию», дефициту витамина D и нарушению фосфорно-кальциевого обмена. Напряженное электромагнитное поле (постоянное, переменное) вносит изменения в систему тканевого дыхания, обусловленные снижением скорости переноса электронов по дыхательной цепи и закономерным снижением уровня синтеза АТФ (энергетического субстрата организма) [30].

При благоприятном исходе происходит стабилизация и синхронизация регуляторных и гомеостатических процессов, которая может продолжаться не менее 10 лет [25]. Вероятно, поэтому наследственно обусловленные механизмы адаптации у детей пришлого населения не могут обеспечить длительное сохранение их здоровья [15].

При истощении резервных возможностей, когда сумма платы за адаптированность превышает функционально-морфологические пределы, развивается дизадаптация, которая рассматривается как переход между здоровьем и болезнью, или как сама болезнь [3]. Основными составляющими звеньями являются окислительный стресс, недостаточность детоксикационных процессов и барьерных органов, расстройства северного типа метаболизма, северная тканевая гипоксия, иммунная недостаточность, гипер-

коагуляция крови, полиэндокринные расстройства, регенераторно-пластическая недостаточность, нарушения электромагнитного гомеостаза, функциональная диссимметрия межполушарных взаимоотношений, десинхронизация психозомоционального напряжения и метеопатия [15]. Ведущее место в структуре заболеваний занимают болезни сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем и инфекционные заболевания [9,28]. Возникновению и развитию хронических неинфекционных заболеваний способствует алиментарный фактор, а именно, чрезмерное употребление углеводистой пищи, рафинированных сахаров, избыточное потребление продуктов, богатых НЖК, дефицит витаминов и минеральных веществ, а также недостаток эссенциальных аминокислот. Следует отметить, что техногенное и антропогенное загрязнение среды обитания на Крайнем Севере ухудшает адаптационные возможности и дополнительно способствует развитию целого ряда заболеваний, в том числе аллергических, и иммунопатологии [9].

Основные принципы здорового питания:

- энергетическая адекватность рациона – энергетическая ценность рациона должна соответствовать энергозатратам организма;
- потребление основных пищевых веществ должно находиться в пределах физиологически необходимых количеств и соотношений между ними;
- разнообразие пищевых продуктов – хлебопродукты (мука, хлебные изделия, крупа, бобовые, макаронные изделия), молоко и молочные продукты, мясо и мясопродукты, рыба и рыбопродукты, овощи, картофель, фрукты, яйца, масло растительное, а также сахар и кондитерские изделия;
- оптимальный режим питания.

Особенности питания в неблагоприятных (экстремальных) природно-климатических условиях высоких широт

- Повышение энергетической ценности рациона на 10-15% (относительно жителей других климатических зон) [17,18,22], что связано с увеличением у жителей Севера общих затрат энергии, которые необходимы как для повышения теплопродукции (за счет ВОО), так и для выполнения дополнительной физической нагрузки (ходьба по снежной дороге в зимней одежде, сопротивление ветру и др.); чем дальше от экватора, тем выше энерготраты при выполнении одной и той же работы [9].

- Преобладание белково-жировых компонентов в пище ввиду перестройки энергетического обмена с углеводного на липидный. Рекомендуемое соотношение белков, жиров и углеводов 1:1:3, или 15; 35-36 и 46-50% соответственно [23], причем доля белков от общего их содержания должна быть восполнена на 60% за счет животных продуктов, а доля животных жиров от общего их содержания – на 60-90%. Исключительно важно, чтобы при формировании рациона коренного населения использовались продукты местного производства. Приоритетными являются мясо и жир северного оленя, мясо якутских лошадей, лося, зайца, мясо птицы (куропатки, тетерева, глухаря, утки, гуся), рыба тресковых и сиговых пород (кета, хариус, навага, нерка, стерлядь, налим, сельдь, ряпушка, щука, окунь и др.), а также мясо морских животных (моржа, тюленя, кита). Эти продукты богаты незаменимыми аминокислотами, полиненасыщенными жирными кислотами, жирорастворимыми витаминами и антиоксидантами [9,16,26].

- Потребление простых углеводов должно быть снижено, поскольку изменяется углеводный обмен и потребление тканями глюкозы сокращается; источником же глюкозы выступают процессы глюконеогенеза на фоне достаточного поступления белков и жиров.

- Достаточное поступление витаминов. Снижение интенсивности углеводного обмена уменьшает (но не исключает) потребности организма в водорастворимых витаминах. При этом использование низкоминерализованной воды приводит к снижению ассимиляции организмом не только минералов, но и витаминов и развитию гиповитаминозов. Поэтому потребность в различных витаминах повышена почти в 2 раза [9]. Усиление липидного обмена повышает потребности в жирорастворимых витаминах. В рационе должны присутствовать овощи, фрукты, местные дикорастущие растения (дикий щавель, черемша, исландский мох), ягоды (брусника, морошка, клюква, черника, голубика, жимолость, шиповник и др.).

- Дополнительное поступление макро- и микроэлементов. Проблема дефицита минеральных веществ в организме связана, прежде всего, с малой минерализацией воды местных рек, дефицитом селена и фтора. Влияние лучевой нагрузки приводит к накоплению радиоактивного стронция в костях. В рационе должны присут-

ствовать продукты, богатые кальцием, который способствует элиминации стронция [9]. Обязательны в достатке цинк и медь, необходимые для работы ферментов цитохромной цепи, антиоксидантной системы и нейро-эндокринной регуляции [26].

- Достаточное поступление антиоксидантов (витаминов Е, С, каротиноидов; витаминоподобных веществ, например флавоноидсодержащих; цинка, селена, меди, марганца), подавляющих процессы, инициированные прооксидантной нагрузкой (антропогенное загрязнение среды обитания, химические загрязнители в пищевых продуктах, лучевое воздействие и др.).

Состав потребляемой пищи определяет возможность адаптации человека к неблагоприятным (экстремальным) природно-климатическим условиям. Вместе с тем, следует учитывать ряд проблем, характерных для этих условий в настоящее время. Для коренного аборигенного населения (различных этнических групп) основой рациона традиционно являются мясо дикого оленя, гуся, куропатки, зайца, рыба. Так, потребление оленины ненцами в сезон забоя (с сентября по апрель) составляет более 500 г/сут на взрослого человека; потребление рыбы в сезон её лова – 1000 г/сут. В летний период большое значение приобретают охота и рыболовство. Вне сезона добычи животных продуктов возрастает потребление растительных продуктов, в том числе привозных, богатых углеводами – хлеб, крупы, сахар, картофель и пр. Однако неблагоприятные условия для рыболовства и охоты, связанные в том числе с изменением климата, приводят к сокращению сезона их активной добычи (до 180-200 дней в году), что определяет тенденцию к снижению потребления традиционных продуктов. Наряду с природно-климатическими условиями, негативный вклад в обеднение рациона населения вносят социально-экономические факторы, такие как экспорт местной продукции (оленины) и административные меры регулирования [26].

Помимо качества состава (пищевая и биологическая ценность) продуктов, имеют значение показатели безопасности. На Севере местные продукты растительного происхождения даже при небольшом загрязнении среды более подвержены накоплению опасных химических веществ. Связано это собственно с холодом, который тормозит процессы химического разложения, и резким замедлением вымывания загрязняющих веществ из

ландшафта вследствие наличия нефилтрирующих почв [16]. Загрязнение водных ресурсов экосистем Арктики способствует повышенному содержанию тяжелых металлов (ртуть, свинец) и токсинов в рыбной продукции северных морей [9]. Кроме того, при длительном хранении замороженной рыбы (более 3 мес.) снижается концентрация витаминов, белковых биологически ценных веществ, происходит окисление ценных ненасыщенных жирных кислот, что снижает их антиоксидантную и антитерогенную активность, и, напротив, возрастает нагрузка на детоксикационные системы организма [26].

Заключение. Таким образом, природно-климатические условия Крайнего Севера (исходя из общепризнанного действия) относятся к зоне дискомфорта с элементами выраженной экстремальности по ряду параметров. Степень напряжения функциональных систем организма при изменчивости совокупности средовых факторов определяет успешность адаптации. Полноценное и сбалансированное питание с учетом ряда особенностей во многом обеспечивает сохранение здоровья как коренного, так и пришлого населения. Системное информирование и обучение населения принципам здорового питания в рамках реализации мероприятий национального проекта «Демография» представляется перспективным направлением.

Литература

1. Аверьянова И.В. Анализ макро- и микронутриентного профиля рациона питания юношей-аборигенов Северо-Востока России / И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко // Якутский медицинский журнал. – 2020. - № 4. – С.102-105.
2. Averyanova I.V., Vdovenko S.I. Analysis of the macro- and micronutrient diet profile of young male indigenes in the northeast of Russia. Yakut medical journal. 2020; 4(72):102-105. DOI: 10.25789/YMJ.2020.72.25
3. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека на Севере / Н.А. Агаджанян, Н.В. Ермакова. - М.: КРУК, 1997. - 208 с.
4. Agadzhanian N.A., Ermakova N.V. Ecological profile of a human in Far North. M.: KRUK, 1997. 208 p.
5. Агаджанян Н.А. Учение о здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. - М.: Ставрополь: СГУ, 2000. – 203 с.
6. Agadzhanian N.A., Baevskiy R.M., Berseneva A.P. Studies on health and adaptation issues. M.: Stavropol: SGU, 2000. 203p
7. Актуальные вопросы культуры питания населения Якутии: современное состояние, проблемы и перспективы развития / У.М. Лебедева, К.М. Степанов, А.М. Лебедева [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального

университета. Серия «Медицинские науки». – 2017. – №4(9). – С.55-58.

Food culture in Yakutia: current state, problems and prospects of development. U.M. Lebedeva, K.M. Stepanov, A.M. Lebedeva, R.I. Platonova, M.N. Petrova, I.Z. Borisov. Bulletin of the North-Eastern Federal University. "Medical sciences" series. 2017; 4(9):55-58.

5. Анализ фактического питания спортсменов-единоборцев в условиях Якутии / Л.И. Константинова, Е.И. Семенова, А.В. Ефремова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – №1. – С.68-73.

Analysis of actual nutrition of freestyle wrestlers in Yakutia conditions. L.I. Konstantinova, E.I. Semenova, A.V. Efremova, G.E. Mironova, E.D. Okhlopova, L.D. Olesova, A.I. Yakovleva, A.A. Grigoryeva. Yakut medical journal. 2020;1(69):68-73. DOI: 10.25789/YMJ.2020.69.16

6. Возрастные изменения уровня глюкозы, проинсулина и инсулина в крови у жителей Российской Арктики / Ф.А. Бичкаева, Т.Б. Коваленко, А.А. Бичкаев [и др.] // Экология человека. – 2021. – №4. – С.30-39.

Age-related changes in blood concentrations of glucose, proinsulin and insulin among residents of the Russian Arctic. F.A. Bichkaeva, T.B. Kovalenko, A.A. Bichkaev, B.A. Shengof, T.V. Tretyakova. Human Ecology. 2021; (4): 30-39. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-4-30-39

7. Внедрение обучающей программы по вопросам здорового питания для групп населения, проживающих на территориях с особенностями в части воздействия факторов окружающей среды, в рамках национального проекта «Демография» / В.Б. Алексеев, Д.Н. Лир, К.П. Лужецкий, П.З. Шур // Гигиена и санитария. – 2020. Т.99, №12. – С. 1412-1417.

Introduction of educational program on issues of healthy nutrition for population groups with peculiarities in terms of the impact of environmental factors within the framework of the national project «Demography». V.B. Alekseev, D.N. Lir, K.P. Luzhetskyy, P.Z. Shur. Hygiene and Sanitation. 2020; 99(12): 1412-1417. DOI:10.47470/0016-9900-2020-99-12-1412-1417

8. Гудков А.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера. Обзор литературы / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова // Экология человека. – 2012. – №1. – С. 12-17.

Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors of the North. Literature review. Human Ecology. 2012; (1): 12-17.

9. Еганян Р.А. Особенности питания жителей Крайнего Севера России (обзор литературы) / Р.А. Еганян // Профилактическая медицина. – 2013. – №5. – С.41-47.

Eganyan R.A. Nutritional characteristics of dwellers of the far North of Russia (a review of literature). Prophylactic medicine. 2013; (5):41-47.

10. Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур / А.И. Козлов, М.А. Козлова, Г.Г. Вершубская, А.Б. Шилов; Перм.гос.гуманит.-пед. ун-т 2-е изд. - Пермь: ОТ и ДО, 2013. - 205 с.

Health of indigenous people in Far North of Russia: on the edge of centuries and cultures. A.I. Kozlov, M.A. Kozlova, G.G. Vershubskaya, A.B. Shilov; Perm State Humanities Pedagogical University the 2nd edition. Perm: OT and DO, 2013. 205 p.

11. Клинические аспекты полярной медицины / Под ред. В.П. Казначеева. - М.: Медицина, 1986. - 208 с.

Clinical aspects of polar medicine / edited by Kazanchev V.P. M.: Medicine, 1986. 208 p.

12. Коломийцева И.К. Липиды в гомеостазе

и искусственном гипобиозе млекопитающих (обзор) / И.К. Коломийцева // Биохимия. – 2011. – Т.76, №12. – С.1604-1614.

Kolomiitseva I.K. Lipids in mammalian hibernation and artificial hypobiosis. Biochemistry. 2011;76(12):1604-1614.

13. Метаболизм липидов и метаболические нарушения в Якутской популяции: обзор литературы / Т.М. Сивцева, Т.М. Климова, Е.П. Аммосова [и др.] // Экология человека. 2021;(4):4-14.

Lipid metabolism and metabolic disorders in the Yakut population: a literature review. T.M. Sivtseva, T.M. Klimova, E.P. Ammosova, R.N. Zakharova, V.L. Osakovsky. Human Ecology. 2021;(4):4-14. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-4-4-14

14. Метаболическая адаптация Якутов (Саха) / Д. Снодграсс, В. Леонард, Л.А. Тарская [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С.11-14.

Metabolic adaptation of the Yakuts (Sakha) / D.Snodgrass, B.Leonard, L.A. Tarskaya [et al]. Yakut medical journal. 2011;2 (34):11-14.

15. Никитин Ю.П. Итоги деятельности академии полярной медицины и экстремальной экологии человека за 1995-2015 года: современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению / Ю.П. Никитин, Ю.В. Хаснулин, А.Б. Гудков // Медицина Кыргызстана. – 2015. – №1. – С.8-14.

Nikitin Y.P., Khasnulin V.I., Gudkov A.B. Performance academy polar medicine and extreme human ecology for 1995-2015: modern problems of northern medicine and efforts of scientists to address them. Medicine of Kyrgyzstan. 2015;1(2):8-14.

16. Никифорова Н.А. Особенности питания жителей Севера (обзор литературы) / Н.А. Никифорова, Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова // Экология человека. – 2018. – №11. – С.20-25.

Nikiforova N.A., Karapetyan T.A., Dorshakova N.V. Feeding habits of the northerners (literature review). Human Ecology. 2018;(11):20-25. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-11-20-25

17. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. МР 2.3.1.0253-21. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. - 72 с.

Standards of physiological needs in energy and nutrients for various population groups in the Russian Federation: Methodical guidelines. MR 2.3.1.0253-21. M.: The Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2021; 72p.

18. Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах на территории Арктической зоны Российской Федерации: методические рекомендации. МР 2.4.5.0146-19. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. - 19 с.

Organization of nutrition for pre-school and school children in organized teams on the territory of the Arctic Zone in the Russian Federation: Methodical guidelines. MR 2.4.5.0146-19. M.: The Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2019. 19p.

19. Особенности питания коренного и пришлого населения, проживающего в районах Крайнего Севера / С.А. Хотимченко, И.А. Алексеева, М.А. Степчук [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 1996. – №5. – С.37-40.

Peculiarities of nutrition of the indigenous and newcomer population living in the regions of the Far North / S.A. Khotimchenko, I.A. Alekseeva, M.A. Stepchuk, V.A. Tutelyan, B.P. Sukhanov. Medicine of labor and industrial ecology. 1996;(5):37-40.

20. Особенности химического состава рациона и пищевого статуса коренного и пришлого населения Арктики / А.К. Батурин, А.В. Погожева, Э.Э. Кешабянц [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, №3. – С.319-323.

Features of the chemical composition of the diet and nutritional status of indigenous and newcomers in the Russian Arctic. A.K. Baturin, A.V. Pogozheva, E.E. Keshabyants [et al]. Hygiene and Sanitation. 2019; 98(3): 319-323. DOI:10.47470/0016-9900-2019-98-3-319-32

21. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Л.Е. Панин. - Л.: Медицина, 1978. - 189 с.

Panin L.E. Energetic aspects of adaptation. L.: Medicina, 1978. 189 p.

22. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты) / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т.30, №3. – С.6-11.

Panin L.E. Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation). Bulletin SD RAMS. 2010;30(3):6-11.

23. Питание и север: гигиенические проблемы арктической зоны России (обзор литературы) / А.В. Истомин, И.Н. Федина, С.В. Шкурихина, Н.С. Кутакова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, №6. – С. 557-563.

Nutrition and the North: hygienic problems of the arctic zone of Russia (the review of the literature). A.V. Istomin, I.N. Fedina, S.V. Shkurikhina, N.S. Kutakova. Hygiene and Sanitation. 2018;97(6):557-563. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-557-563

24. Походзей Л.В. Особенности электромагнитной обстановки в районах Крайнего Севера / Л.В. Походзей, Ю.П. Пальцев // Медицина труда и промышленная экология. – 1996. – №5. – С.24-25.

Pokhodzei L.V., PaltsevYu.P. Features of the electromagnetic environment in the Far North. Medicine of labor and industrial ecology. 1996;(5):24-25.

25. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) / Е.В. Севостьянова // Бюллетень сибирской медицины. 2013;12(1):93-100.

Sevostyanova Y.V. Some features of human lipid and carbohydrate metabolism in the North. Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12(1):93-100. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-1-

26. Сезонность потребления традиционных продуктов оленеводства и речного рыболовства коренными жителями Арктической зоны Западной Сибири в условиях изменения климата / С.В. Андронов, А.А. Лобанов, И.В. Кобелькова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, №6. – С. 610-616.

Seasonality of consumption of traditional products of reindeer husbandry and river fishing by indigenous people of the Arctic zone of Western Siberia in the context of climate change. S.V. Andronov, A.A. Lobanov, I.V. Kobelkova, A.I. Popov, L.Luo, O.M. Shadyuko, A.D. Fesyun, A.M. Nikitina, L.P. Lobanova, M.V. Nikitin, E.N. Bogdanova. Hygiene and Sanitation. 2021;100(6):610-616. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-6-610-616

27. Трансформация культуры питания в сельской местности Якутии и ее влияние на медико-социальную ситуацию в регионе / Д.М. Винокурова, У.М. Лебедева, М.Н. Петрова, И.З. Борисова // Якутский меди-

цинский журнал. – 2019. – №4. – С.81-85.

Transformation of food culture in rural areas of Yakutia and its impact on the medical and social situation in the region. D.M. Vinokurova, U.M. Lebedeva, M.N. Petrova, I.Z. Borisova. Yakut medical journal. 2019;4(68):81-85. DOI: 10.25789/YMJ.2019.68.23

28. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чашин, А.Б. Гудков, О.Н. Попова [и др.] // Экология человека. – 2014. – №1. – С.3-12.

Description of main health deterioration risk

factors for population living on territories of active natural management in the Arctic. V.P. Chashchin, A.B. Gudkov, O.N. Popova [et al]. Human Ecology. 2014;(1):3-12. DOI: 10.33396/1728-0869-2014-1-3-12

29. Шадрина О.В. Стереотипы питания – польза или вред? / О.В. Шадрина, У.М. Лебедева, В.Г. Кривошапкин // Якутский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С.83-86.

Shadrina O.V., Lebedeva U.M., Krivoschapkin V.G. Food stereotypes - advantage or harm? Yakut medical journal. 2011;2(34):83-86.

30. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Арктики. Обзор

литературы / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.А. Небученных, М.Ю. Богданов // Морская медицина. – 2017. – Т.3, №1. – С.7-13.

Ecological and physiological characteristic of the Arctic climatic factors. Review. A.B. Gudkov, O.N. Popova, A.A. Nebuchennyh, M.Yu. Bogdanov. Marine medicine. 2017;3(1):7-13. DOI: 10.22328/2413-5747-2017-3-1-7-13

31. Zaitseva N., Chetverkina K., Khasanova A. Hazard identification of climate risk factors on health of the far north population. 20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference SGEM 2020. Book number: 4.2, (20):163-168. DOI:10.5593/sgem2020V4.2/s06.20

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

А.В. Тимонин, С.В. Широкошуп, Н.В. Лукьяненко

ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ПЛАНИРОВАНИЯ МЕР ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ И СИБИРСКИМ КЛЕЩЕВЫМ ТИФОМ В РЕГИОНАХ С СОЧЕТАННЫМИ ОЧАГАМИ ДАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.17

УДК 614.44

В статье представлены результаты проведенного многомерного факторного анализа, с помощью которого были установлены ведущие факторы, оказывающие влияние на эпидемические процессы клещевого вирусного энцефалита и сибирского клещевого тифа на территориях районов Алтайского края с сочетанными очагами данных природно-очаговых инфекций в период с 2000 по 2019 г.

Ключевые слова: сочетанные очаги, природно-очаговые инфекции, клещевой вирусный энцефалит, сибирский клещевой тиф, эндемичные территории, определение ведущих факторов, многомерный факторный анализ.

The article presents the results of the carried out multivariate factor analysis, with the help of which the leading factors influencing the epidemic processes of tick-borne viral encephalitis and Siberian tick-borne typhus in the territories of the Altai Territory regions with combined foci of these natural focal infections in the period from 2000 to 2019 were identified.

Keywords: combined foci, natural focal infections, tick-borne viral encephalitis, Siberian tick-borne typhus, endemic territories, determination of leading factors, multidimensional factor analysis.

Введение. Заболеваемость сибирским клещевым тифом (СКТ) и клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ), как и прочими инфекциями, передающимися клещами, в настоящее время остается высокой и зависит от многожественного влияния большого числа

факторов, характеризующих эпидемические процессы данных трансмиссивных природно-очаговых инфекций [1,2,6,9,15]. Такие факторы могут быть выраженными как самостоятельное явление, не зависящее от других, либо могут состоять из разного числа предикторов, формирующих общее, значимое влияние на эпидемический процесс данных инфекций [4,5,7,10].

Проведение многомерного факторного анализа влияния различных предикторов на уровень заболеваемости КВЭ и СКТ позволит индуцировать наличие «скрытой» связи между отдельными предикторами, действующими как единый фактор, в то время как влияние на результирующий признак каждого из предикторов по отдельности расценивалось статистически не значимым [3,8,11]. Выявление веду-

щих факторов, с определением предикторов в их структуре, при помощи многофакторного анализа обеспечило возможность оценить каждый отдельный фактор по степени его участия в формировании показателей заболеваемости данными инфекциями на территории эндемичного региона [12-14].

Цель – оптимизация системы планирования мер эпидемиологического контроля заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом и сибирским клещевым тифом в регионах с сочетанными очагами данных инфекций.

Материалы и методы исследования. Данные для проведения исследования были получены из официальных источников: форма статистической отчетности №2 «Сведения об инфекционной заболеваемости» в Алтайском крае за период с 2000 по 2019 г., дан-

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул: **ТИМОНИН Андрей Викторович** – преподаватель, sektor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1048-6791>, **ШИРОКОШУП Сергей Васильевич** – доцент, директор Института общественного здоровья и профилактической медицины, shirokostup@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4492-2050>, **ЛУКЬЯНЕНКО Наталья Валентиновна** – д.м.н., проф., natvalluk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0003-5145>

ные Федеральной службы статистики по Алтайскому краю за 2000-2019 гг., информация из Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае» за 2000-2019 гг. Исследование проводилось в среде программы Statistica 12.0, проведен расчёт абсолютных, относительных и средних показателей, а также ошибок репрезентативности ($\pm m$). Статистическая значимость различия показателей определялась при помощи критерия Фишера (f). Проведение многофакторного анализа осуществлялось при помощи метода главных компонент с вращением факторных нагрузок «Varimax». Ведущие предикторы были определены с учетом критерия Кайзера.

Результаты и обсуждение. Набор предикторов, характеризующих территории Алтайского края с сочетанными очагами СКТ и КВЭ, которые ежегодно отличаются высокими для региона показателями заболеваемости данными инфекциями среди местного населения, был отобран эмпирическим путём. После отбора все предикторы были систематизированы по их способности влиять на тенденцию динамики показателей заболеваемости текущими инфекциями на три группы. В 1-ю группу вошли предикторы, состоящие из данных, отражающих частоту контактов жителей эндемичных территорий с возбудителями данных инфекций – это показатели пораженности клещей риккетсиями (возбудителями СКТ), их вирусофорность, показатели численности клещей на 1 км пути, а также показатели численности населения из группы риска: дети до 17 лет, лица трудоспособного и старше трудоспособного возраста, лица из группы профессионального риска.

2-я группа была сформирована из предикторов, призванных обеспечить изменение направления тенденции показателей заболеваемости текущими инфекциями в сторону её снижения – это данные, отражающие уровень и доступность медицинской помощи на изучаемой территории (число медицинских учреждений разного уровня), а также данные таких превентивных мероприятий, как показатели площади акарицидных обработок территорий, показатели экстренной серопротекции и вакцинопрофилактики КВЭ.

Предикторы, вошедшие в 3-ю группу, отражали антропогенное изменение природной системы в границах территорий региона с сочетанными очагами СКТ и КВЭ – это показатели площади многолетних насаждений, посевных культур, показатели поголовья крупного рогатого и мелкого рогатого скота в личных и фермерских хозяйствах, протяженность автомобильных дорог. Данная группа предикторов способствовала созданию и поддержанию активности антропогенных очагов данных инфекций.

После распределения отобранных предикторов на группы в каждой из них в ходе многофакторного анализа были определены «ведущие» предикторы. Установление ведущих предикторов в каждой группе проводилось с учетом критерия Кайзера, согласно которому, используя собственные расчетные значения анализируемых предикторов, «ведущими» являются те, что больше или равны 1,0. В случае, если собственные расчетные значения предикторов в ходе факторного анализа окажутся менее 1,0, они будут считаться «шумовыми», т.е. неспособными оказывать существенное значимое влияние на результирующий признак, в данном случае это заболеваемость

СКТ и КВЭ на исследуемых территориях.

Далее, используя многофакторный анализ и метод главных компонент, выделенные ведущие предикторы были ранжированы с учетом критерия их доли общей дисперсии (%) и факторных нагрузок. Таким образом, был оценен вклад каждого из анализируемых предикторов в формирование уровня заболеваемости текущими инфекциями. Кроме этого, было установлено наличие скрытой связи между некоторыми из анализируемых предикторов, позволяющей им оказывать воздействие на уровень заболеваемости в составе единого фактора. Так, в фактор 1 вошли предикторы, зависимо оказывающие влияние на заболеваемость текущими инфекциями и отражающие доступность медицинской помощи, а также показатели численности населения из группы риска. Факторы 2-7 состояли из одного, независимого от других, предиктора. Так, были получены две группы факторов: специфических и неспецифических. Специфические факторы 1-3 обладали способностью оказывать влияние одновременно на две инфекции разной нозологии – СКТ и КВЭ, в то время как неспецифические факторы 4-7 обладали способностью оказывать влияние на заболеваемость только одной нозологии – либо КВЭ, либо СКТ. Данные представлены в таблице.

Степень влияния каждого из выделенных ведущих факторов на заболеваемость СКТ и КВЭ была неоднородной. Так, группа неспецифических факторов, оказывающих влияние одновременно на заболеваемость обеими нозологиями, характеризовалась степенью влияния на КВЭ в 80,5%, СКТ – 85,31%. Данная группа факторов отражала доступность ле-

Перечень анализируемых предикторов, формирующих факторы

Группа факторов	Название фактора	Перечень предикторов, вошедших в фактор
Неспецифические факторы	Фактор 1	- Численность детей до 17 лет, - Численность группы населения профессионального риска, - Численность группы населения старше трудоспособного возраста, - Количество медицинских организаций
	Фактор 2	Численность клещей на 1 км пути
	Фактор 3	Площади проводимых акарицидных обработок территорий (га)
Специфические факторы	Фактор 4	Вирусофорность клещей (%)
	Фактор 5	Пораженность клещей риккетсиями (%)
	Фактор 6	Показатель вакцинации в отношении КВЭ
	Фактор 7	Показатель экстренной серопротекции КВЭ пострадавших лиц от укуса клещей

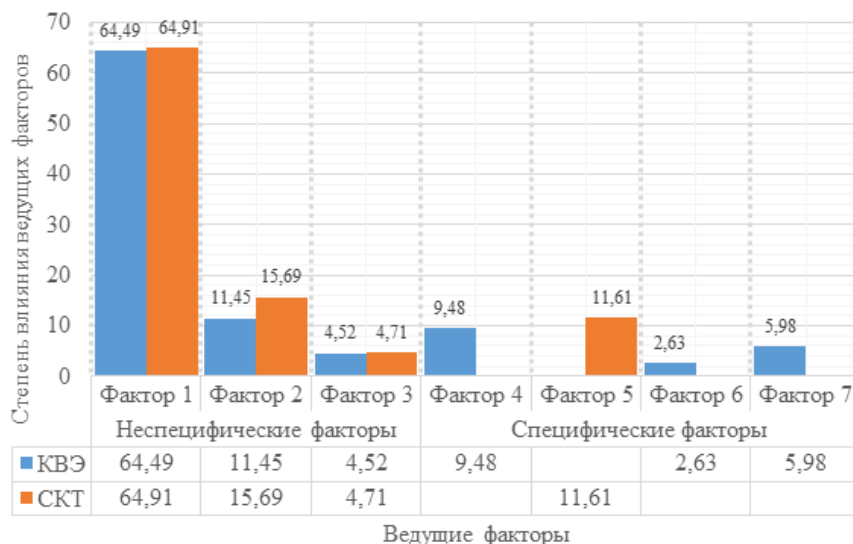
чебно-профилактической помощи населению, численность клещей на 1 км пути, площади проводимых акарицидных обработок территорий (га), численность населения из группы риска. Группа специфических факторов, оказывающих влияние на уровень заболеваемости исключительно одной инфекции, характеризовалась степенью влияния в отношении КВЭ – 18,09% (вирусофорность клещей, показатели вакцинации населения и экстренной серопротекции), для СКТ – 11,61% (пораженность клещей риккетсиями).

Факторы, отражающие меры превентивных мероприятий (вакцинопрофилактика и серопротекция КВЭ, акарицидные обработки территорий), имеют степень влияния на заболеваемость КВЭ в 13,13%. Для СКТ в разделе превентивных мероприятий был фактор, включающий в себя показатель площади акарицидных обработок со степенью влияния на заболеваемость данной инфекцией в 4,71%. Данные представлены на рисунке.

Полученная в результате проведенных расчетов степень влияния мер специфической и неспецифической профилактики на формируемый уровень заболеваемости КВЭ и СКТ, характерный для районов края с сочетанными очагами, могла стать следствием недостаточного объема данных превентивных мероприятий.

За исследуемый период (2000–2019 гг.) средние многолетние показатели заболеваемости КВЭ и СКТ на отдельных территориях Алтайского края, характеризующихся наличием сочетанных очагов данных инфекций, существенно превышали аналогичные показатели заболеваемости в регионе в целом, для КВЭ эта разница составляла 1,5 раза (достигала $4,3 \pm 1,09$ 0/0000, когда в Алтайском крае аналогичные показатели были в пределах $2,86 \pm 0,34$ 0/0000), СКТ – показатели превышали в 2,8 раза (достигали $87,8 \pm 4,90$ 0/0000, в то время как в регионе аналогичный показатель был $31,77 \pm 1,11$ 0/0000) ($p < 0,001$).

Для формирования тенденции к снижению показателей заболеваемости СКТ и КВЭ в районах с сочетанными очагами была проведена оценка перспективных значений мер эпидемиологического контроля уровня заболеваемости по данным нозологиям с использованием метода множественной регрессии. С помощью данного метода удалось не только подтвердить наличие связи между результирующим признаком (заболеваемость КВЭ и СКТ) и влияющими на него факторами,



Влияние ведущих факторов на тенденцию динамики заболеваемости СКТ и КВЭ, характерных для местного населения районов Алтайского края, с их сочетанными очагами (%)

реализующимися как меры эпидемиологического контроля (показатель вакцинопрофилактики и экстренной профилактики иммуноглобулином против КВЭ, площадь акарицидных обработок), но и оценить перспективное значение анализируемых факторов, необходимое для формирования плановой тенденции динамики заболеваемости.

Так, коэффициент уравнения множественной регрессии для фактора вакцинопрофилактики был равен -0,00074, что означает снижение показателя заболеваемости КВЭ на 0,74 0/0000 ($p < 0,001$) при увеличении уровня вакцинопрофилактики на 1000 0/0000, т.е. на 33,6% (до 3979,1 0/0000) в сравнении с предыдущим годом. Коэффициент уравнения множественной регрессии для фактора экстренной профилактики иммуноглобулином составил -0,0085, что означает возможное снижение показателя заболеваемости КВЭ на 0,85 0/0000 в случае увеличения уровня проводимой экстренной иммунопрофилактики на 100,0 0/0000, т.е. на 24,6% в сравнении с прошлым годом (до 507,0 0/0000 ($p < 0,001$)). Коэффициент уравнения множественной регрессии для фактора площади акарицидных обработок в отношении КВЭ был равен -0,00016, что говорит о возможном снижении показателя заболеваемости на 0,16 0/0000 в результате увеличения объёмов акарицидных обработок на 1000 га, т.е. на 45,4% (до 3203 га) в сравнении с предыдущим годом ($p < 0,001$). В отношении СКТ данный коэффициент парной регрессии для данного фактора составил -0,0156, что говорит о возможном снижении уровня заболеваемости

СКТ на 15,600/0000, т.е. 15,74% ($p < 0,001$), в сравнении с предыдущим годом при таком же увеличении объёмов проводимых акарицидных обработок (на 1000 га, т.е. на 45,4% до 3203 га) в границах территорий со смешанными очагами текущих инфекций.

Выявленные ведущие факторы, характеризующие эпидемические процессы и обеспечивающие формирование уровня заболеваемости КВЭ и СКТ в районах региона с сочетанными очагами данных инфекций, свидетельствуют о существенном вкладе показателей численности населения, входящего в группу риска (дети до 17 лет, население старше трудоспособного возраста и население из группы профессионального риска), в создание положительной тенденции в динамике заболеваемости. Большое количество случаев КВЭ и СКТ на территории исследуемых районов регистрируется именно среди текущих групп населения, что объясняется более высокой восприимчивостью к инфекциям у данных групп (дети до 17 лет, население старше трудоспособного возраста) и высокой частотой контактов с природными и антропогенными очагами среди лиц из профессиональной группы риска. Однонаправленное действие на тенденцию динамики показателей заболеваемости, оказываемое предиктором, отражающим доступность медицинской помощи, совместно с предикторами групп риска среди населения, объясняется более высоким уровнем диагностики и лабораторного подтверждения заболевания.

Сравнительно низкая степень влияния ведущих предикторов, отражающих

щих меры превентивных мероприятий в отношении КВЭ и СКТ, среди населения исследуемых территорий может быть обусловлена малым объемом проводимых мероприятий в целом по Алтайскому краю, а также конкретно среди населения из групп риска. Именно малый объем превентивных мероприятий в отношении данных нозологий и нерациональная их реализация среди населения или территорий могло быть одной из основных причин существующего уровня заболеваемости.

Заключение. Таким образом, благодаря проведенному многомерному факторному анализу удалось установить наличие ведущих факторов, оказывающих существенное влияние на формирование уровня заболеваемости СКТ и КВЭ, регистрируемого среди местного населения на территории районов Алтайского края с сочетанными очагами текущих инфекций. Была установлена низкая степень влияния факторов, отражающих превентивные мероприятия специфической и неспецифической профилактики текущих инфекций, что могло быть обусловлено недостаточным объемом данных мероприятий, реализуемых на территории районов региона с сочетанными очагами. Недостаточный объем данных мероприятий на исследуемых территориях также подтверждался средним многолетним показателем заболеваемости среди населения данных районов, который для КВЭ в 1,5 раза выше аналогичного показателя в целом по краю и составил $4,3 \pm 1,09$ 0/0000, а для СКТ - выше в 2,8 раза и составил $87,8 \pm 4,90$ 0/0000.

Удалось установить перспективное значение анализируемых факторов, необходимое для формирования плановой тенденции динамики заболеваемости. Так, если на территориях районов Алтайского края с сочетанными очагами КВЭ и СКТ увеличить объемы проводимой вакцинации против КВЭ на 33,6%, проводимой экстренной профилактики иммуноглобулином против КВЭ на 24,6% и обеспечить увеличение объемов акарицидных обработок

на 45,4%, то удастся получить возможное снижение уровня заболеваемости среди населения в этих районах на 40,7% до 2,55 0/0000 в отношении КВЭ и на 15,74% до 83,5 0/0000 в отношении СКТ.

Литература

1. Злобин В.И. Кleshchevoy энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология, профилактика / В.И. Злобин, И.В. Малов // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 37-38.

Zlobin V.I. Tick-borne encephalitis in the Russian Federation: etiology, epidemiology, prevention / V.I. Zlobin, I.V. Malov // Journal of Infectology. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 37-38.

2. К вопросу профилактики клещевого энцефалита / К.А. Аитов, Г.А. Данчинова, В.И. Злобин [и др.] // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 2 (13). – С. 4-7.

Aitov K.A. On the issue of prevention of tick-borne encephalitis / K.A. Aitov, G.A. Danchinova, V.I. Zlobin [et al.] // National priorities of Russia. – 2014. – № 2 (13). – P. 4-7.

3. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки / Н.В. Рудаков, И.Е. Самойленко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2 (19). – С. 43-48.

Rudakov N.V. Rickettsia and rickettsiosis of the tick-borne spotted fever group / N.V. Rudakov, Samoilenko I.E. // Infectious diseases: news, opinions, training. – 2017. – № 2 (19). – P. 43-48.

4. Рудаков Н.В. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения / Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов, С.А. Рудакова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 5 (78). – С. 30-35.

Rudakov N.V. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of tick-borne transmissible infections in humans in areas with varying degrees of risk of infection of the population / N.V. Rudakov, V.K. Yastrebov, S.A. Rudakova // Epidemiology and vaccine prevention. – 2014. – № 5 (78). – P. 30-35.

5. Современные эпидемиологические черты сибирского клещевого тифа в Республике Алтай / Л.Д. Щучинова, В.И. Злобин, А.В. Ечешева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 14.

Modern epidemiological features of Siberian tick-borne typhus in the Altai Republic / L.D. Shuchinova, V.I. Zlobin, A.V. Echeseva [et al.] // Modern problems of science and education. – 2017. – № 6. – P. 14.

6. Характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующе-

го на территории Сибири / И.В. Козлова, Т.В. Демина, С.Е. Ткачев [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 6 (91). – С. 30-40.

Characteristics of the tick-borne encephalitis virus of the European subtype circulating in Siberia / I.V. Kozlova, T.V. Demina, S.E. Tkachev [et al.] // Epidemiology and vaccine prevention. – 2016. – Vol. 15, № 6 (91). – P. 30-40.

7. Эпидемиологическая оценка территорий риска заражения населения природно-очаговыми и зоонозными инфекциями в приграничных регионах Сибири / Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов, В.В. [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – № 27 (27). – С. 17-19.

Epidemiological assessment of territories at risk of infection of the population with natural focal and zoonotic infections in the border regions of Siberia / N.V. Rudakov, V.K. Yastrebov, V.V. [et al.] // Far Eastern Journal of Infectious Pathology. – 2015. – № 27 (27). – P. 17-19.

8. Ястребов В.К. Эпидемиология трансмиссивных клещевых инфекций в России / В.К. Ястребов, Н.В. Рудаков, С.А. Рудакова // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 11 (284). – С. 8-12.

Yastrebov, V.K. Epidemiology of transmissible tick-borne infections in Russia / V.K. Yastrebov, N.V. Rudakov, S.A. Rudakova // Population health and habitat. – 2016. – № 11 (284). – P. 8-12.

9. Bogovic P. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management / P. Bogovic, F. Strle // World Journal of Clinical Cases: WJCC. – 2015. – Vol. 3, № 5. – P. 430.

10. Diuk-Wasser M.A. Coinfection by Ixodes tick-borne pathogens: ecological, epidemiological, and clinical consequences / M.A. Diuk-Wasser, E. Vannier, P.J. Krause // Trends in parasitology. – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 30-42.

11. Ereemeeva M.E. Challenges posed by tick-borne rickettsiae: eco-epidemiology and public health implications / M.E. Ereemeeva, G.A. Dasch // Frontiers in public health. – 2015. – Vol. 3. – P. 55.

12. Estrada-Peña A. The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases / A. Estrada-Peña, J. de la Fuente // Antiviral research. – 2014. – Vol. 108. – P. 104-128.

13. Effect of Climate and Land Use on the Spatio-Temporal Variability of Tick-Borne Bacteria in Europe / R. Rosà, V. Andreo, V. Tagliapietra [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 732.

14. Mickiené A. Tick-borne encephalitis: clinical and pathogenetic aspects. – Inst für medicin, Huddinge / Dept of Medicine, Huddinge, 2015.

15. The potential of geospatial tools: environmental risk assessment of tick-borne diseases transmission / M. de Keukeleire, S. Vanwambeke, V. Luyasu [et al.] // 3rd Conference on Neglected Vectors and Vector-Borne Diseases. – 2016.

С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, Т.Е. Бурцева

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.18

УДК 615.099.036.88:316.344.272(571.56)«1995/2020»

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ

Проанализированы данные государственной статистики о смертности трудоспособного населения в Республике Саха (Якутия) в период с 1995 по 2020 г., а также структура основных причин смерти в этой категории. В ходе работы изучена динамика изменений в структуре смертности у городских и сельских жителей с гендерным разделением, показано влияние новой коронавирусной инфекции на работу системы здравоохранения Якутии. Установлено, что коэффициент смертности населения РС (Я) трудоспособного возраста за исследуемый период значительно снизился, но доля умерших этой группы в общем количестве умерших все еще остается выше общероссийских показателей. Также показано, что коэффициент смертности мужчин в 3,6 раза выше, чем у женщин. С 2011 г. смертность в сельской местности стала значительно превышать аналогичный показатель в городской среде, особенно среди женского населения, что в значительной степени определяется уменьшением коечного фонда.

Ключевые слова: смертность, трудоспособное население, основные причины смерти, коронавирус, Якутия.

The data of state statistics on mortality of the able-bodied population in the Republic of Sakha (Yakutia) in the period from 1995 to 2020, as well as the structure of main causes of death in this category are analyzed. In the course of the work, the dynamics of changes in the structure of mortality among urban and rural residents with a gender division was studied, and the impact of a new coronavirus infection on the healthcare system in Yakutia was shown. It has been established that the mortality rate of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) of working age during the study period has significantly decreased, but the proportion of deaths in this group to the total number of deaths is still higher than the national indicators. It is also shown that the mortality rate of men is 3.6 times higher than that of women. Since 2011, mortality in rural areas has significantly exceeded that in the urban environment, especially among the female population, which is largely determined by a decrease in the number of beds.

Keywords: mortality, working-age population, main causes of death, coronavirus, Yakutia.

Введение. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни является одной из национальных целей развития России до 2030 г. [1]. Однако достижению этой цели все еще препятствует высокая смертность людей трудоспособного возраста (ТСВ). Согласно даже среднему варианту прогноза ООН [6], рассчитанному еще до пандемии COVID-19, к 2050 г. численность россиян в возрасте от 25 до 64 лет снизится на 28% (с 82 808 000 до 59 623 000 чел.). Это может вызвать нехватку трудовых ресурсов и приведет к росту коэффициента демографической нагрузки.

Цель исследования: провести сравнительный анализ смертности трудоспособного населения Республики Саха (Якутия) за последние 25 лет (с 1995 по 2020 г.).

Материалы и методы. Проанализированы данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) о смертности трудоспособного населения (мужчины 16-59 лет, женщины 16-54 лет) по основным классам причин смерти: некоторые

инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99), новообразования (C00-D48), болезни системы кровообращения (I00-I99), болезни органов дыхания (J00-J99), болезни органов пищеварения (K00-K93) и внешние причины смертности (V01-Y98), в периоды с 1995 по 2010 г. и с 2011 по 2020 г. Также использованы материалы Государственного доклада «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2020 год» [3]. Статистическая обработка данных производилась с использованием электронных таблиц пакета Microsoft Office.

Результаты. Согласно данным официальной статистики, коэффициент смертности россиян трудоспособного возраста постепенно идет на убыль. Не является исключением и Республика Саха (Якутия). Как показывают данные табл. 1, если в 1995 г. этот показатель на 100 тыс. населения составлял 829,2 чел., то к 2019 г. он понизился на 43,9%, т.е. до 465,2 чел. (увеличение смертности в 2020 году, связано с пандемией COVID-19). Для сравнения: в 2019 г. по РФ коэффициент смертности людей ТСВ находился на уровне 470 чел., по Дальневосточному федеральному округу – 593 чел.

Но стоит обратить внимание, что в Якутии и по сегодняшний день доля умерших в трудоспособном возрасте составляет более 30% от общего количества умерших, тогда как в среднем по России в 2019 г. это значение на-

ходилось на уровне 21,1% (умерло 1 800 683 чел., в т. ч. 379 883 чел. ТСВ). Также даже с учетом отличий в диапазоне возрастов между полами имеет место значительная гендерная разница – в среднем коэффициент смертности мужчин в 3,6 раза выше, чем у женщин.

В последние годы наблюдается ярко выраженная разница между смертностью в сельской местности и городе (рисунок). Так, если до 2010 г. смертность в сельской местности была ниже или находилась на уровне показателей в городских поселениях, то с 2011 г. она стала значительно превышать аналогичный показатель в городской среде, в особенности это касается женского населения. Например, в 2020 г. разница составила 51,6%.

Одной из причин появления ранее упомянутой разницы между коэффициентами смертности сельского и городского населения является значительное сокращение коечного фонда. Так, с 1995 по 2020 г. этот показатель по РС(Я) снизился со 155 до 96 коек/10 тыс. населения, или в абсолютных величинах – с 16080 до 9305 единиц (-42,1%). При сопоставлении количества бюджетных коек с вычисленной разницей по смертности городского и сельского населения нами выявлена выраженная обратная корреляционная зависимость ($r = -0,8...-0,9$). При этом надо учитывать, что динамика сокращения коек в якутских селах значительно выше, чем в городе. Например, если с 2008 по 2020 г. последний по-

СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович – к.б.н., доцент, с.н.с. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», sacha@yandex.ru; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, bourtsevat@yandex.ru.

Таблица 1

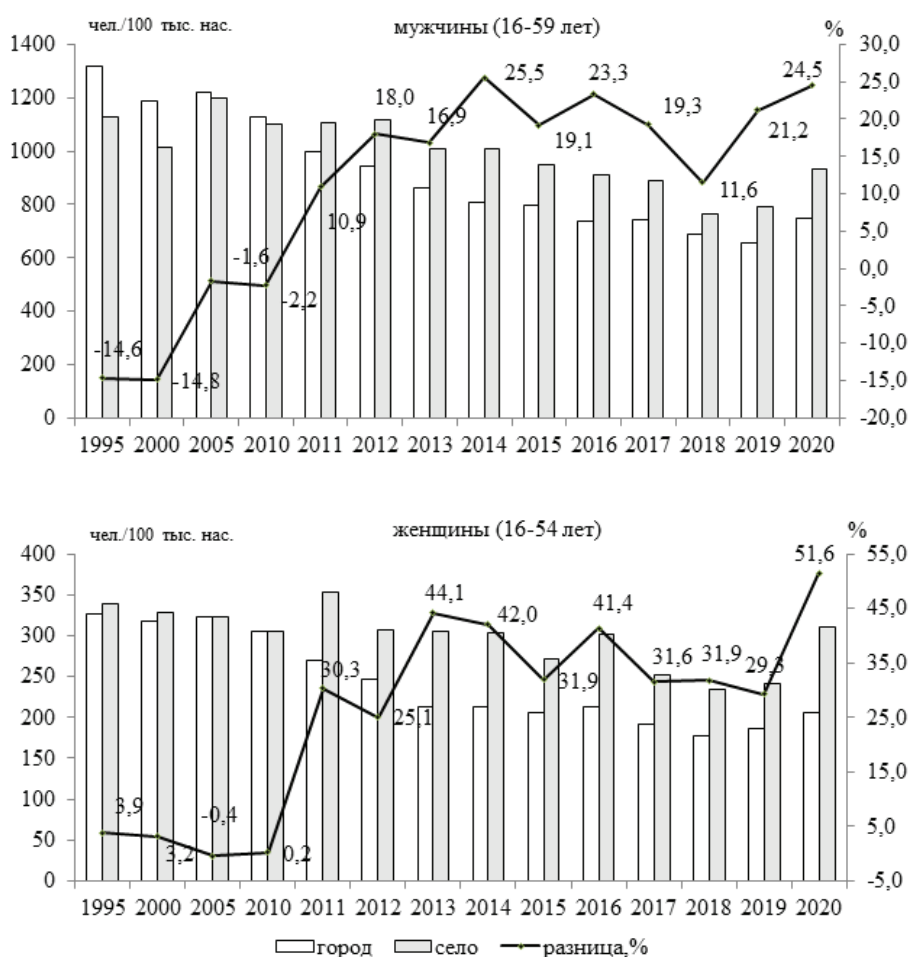
Динамика количества умерших в ТСВ в РС(Я) в период с 1995 по 2020 г.

Показатель	Год								
	1995	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Коэффициент смертности трудоспособного населения, чел./100 тыс. нас.	829,2	773,6	725,5	552,8	532,2	516,7	468,8	465,2	538,4
в т. ч. коэффициент мужской смертности	1259,8	1209,9	1118,2	848,7	794,4	790,9	713,2	697,7	806,9
в т. ч. коэффициент женской смертности	330,3	322,9	305,8	226,5	241,0	210,6	194,9	203,4	236,6
Доля умерших в ТСВ по отношению к общему количеству умерших, %	50,6	48,2	46,9	38,8	37,5	36,9	34,5	33,7	33,9

казатель снизился на 12,4%, то в сельской местности отмечено уменьшение коек на 40,2%, или с 3134 до 1873 единиц. Иными словами, в 2020 г. на один сельский населенный пункт республики приходилось в среднем по 3,2 койки, тогда как в 2010 г. (т.е. до проявления разницы в смертности сельского и мужского населения) этот показатель составлял 4,7 койки.

Возникшая в 2020 г. новая коронавирусная инфекция COVID-19 внесла значительные изменения в здравоохранение. По данным Государственного доклада «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2020 год», в 2020 г. уровень госпитализации по сравнению с 2019 г. снизился на 23,7%, объем стационарной помощи – на 24%, интенсивность использования коек в стационарах – на 14,8%. Также проведена существенная реорганизация круглосуточных коек. Преимущественно за счет увеличения числа инфекционных коек для взрослых (с 264 до 1691) снизилось количество терапевтических (на 40,9%, или с 1377 до 814 единиц), туберкулезных (на 29,1%, или с 731 до 518 единиц), неврологических (на 35,8%, или с 386 до 248 единиц), гинекологических (на 35,6%, или с 388 до 250 единиц), педиатрических соматических (на 34,9%, или с 708 до 461 единиц) и других коек. Это обострило плачевную ситуацию в здравоохранении, особенно в отдаленных от центра районах, где наблюдаются крайне сложная транспортная инфраструктура, нехватка квалифицированных кадров, необходимых лекарств, оборудования и т. д.

Проблема усугубляется суровыми климатическими условиями Якутии, небрежным отношением многих граждан к своему здоровью, неблагоприятными социально-экономическими факторами, например, низкими доходами населения или безработицей, ухудше-



Смертность населения РС (Я) ТСВ в сельской местности и городе (1995-2020 гг.)

нием качества питания и т.д. Согласно проведенному нами в 2020 г. медико-социальному анкетированию среди жителей сельской местности Намского района с диагнозом хронический вирусный гепатит, было установлено, что только 20,8% считали свой доход достаточно высоким, 54,5% респондентов были обременены потребительскими кредитами, 50,6% проживали в неблагоустроенных домах, 46,8% считали потребляемый рацион питания неполноценным. Полностью следова-

ли указаниям лечащего врача лишь 15,5% мужчин и 40,9% женщин [4].

В 1995-2000 гг. значительная часть мужского населения ТСВ умирала от внешних причин (V01-Y98). Но за последнее десятилетие отмечены положительные изменения, особенно это касается городского населения, где снижение коэффициента смертности составило 44,4-45,1%. В первую очередь это обусловлено снижением количества убийств (с 241 до 116 случаев/год) и суицидов (с 340 до 168

Таблица 2

Распределение причин смертности сельских и городских жителей трудоспособного возраста в РС (Я) за 1995-2010 и 2011 и 2020 гг.

Код МКБ	Население							
	городское				сельское			
	1995-2010		2011-2020		1995-2010		2011-2020	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
	чел./100 тыс. населения							
V01-Y98	472,2	90,5	259,2	50,3	564,6	103,6	416,2	88,1
I00-I99	388,1	97,2	291,7	65,3	293,9	98,2	291,8	86,6
C00-D48	115,9	52,1	80,9	38,6	78,5	43,0	91,3	46,7
A00-B99	29,0	7,6	24,5	8,0	20,4	9,3	17,0	6,6
J00-J99	49,2	12,9	28,4	7,7	26,3	11,1	20,2	6,3
K00-K93	81,8	28,8	56,8	24,2	48,8	20,5	40,6	19,9
Прочие	78,0	29,6	55,8	18,3	77,6	38,4	70,9	34,1
	%							
V01-Y98	38,9	28,4	32,5	23,7	50,9	32,0	43,9	30,6
I00-I99	32,0	30,5	36,6	30,7	26,5	30,3	30,8	30,0
C00-D48	9,5	16,3	10,1	18,2	7,1	13,3	9,6	16,2
A00-B99	2,4	2,4	3,1	3,8	1,8	2,9	1,8	2,3
J00-J99	4,1	4,0	3,6	3,6	2,4	3,4	2,1	2,2
K00-K93	6,7	9,0	7,1	11,4	4,4	6,3	4,3	6,9
Прочие	6,4	9,3	7,0	8,6	7,0	11,8	7,5	11,8

случаев/год), совокупная доля которых в структуре внешних причин в зависимости от года варьировала от 28,1 до 39,8%. Значительно уменьшилось и количество смертей в результате транспортных травм (со 160 до 76 случаев/год). Но до сих пор все еще высокой остается смертность вследствие случайного отравления алкоголем – всего по республике с 2011 по 2020 г. умер 601 чел., в т. ч. 468 мужчин и 133 женщины. В целом, коэффициент смертности сельских жителей от внешних причин всегда значительно выше, чем у городских – у мужчин на 39,5%, женщин – на 47,3%.

Из данных табл. 2 видно, что из болезней, влияющих на высокую смертность в ТСВ, лидирующее место занимают болезни системы кровообращения (I00-I99). При этом за последние годы у городских жителей наблюдается очевидное снижение смертности от этой причины (на 24,8-32,8%). У сельских жителей таких выраженных положительных изменений не отмечено. По расчетам за 2011-2020 гг. наиболее частыми причинами смерти являлись ишемическая болезнь сердца (27,8%), цереброваскулярные болезни (17,6%) и острый инфаркт миокарда (10,3%). На сегодняшний день в республике функционируют Региональный сосудистый центр № 2 на базе ГАУ РС (Я)

«Республиканская больница №1-Национальный центр медицины», оказывающий помощь при цереброваскулярных заболеваниях, Региональный сосудистый центр №1 на базе ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №2-Центр экстренной медицинской помощи» и 4 первичных сосудистых отделения в Мирном, Нерюнгри, Нюрбе и с. Майя Мегино-Кангаласского района. Проводится догоспитальный тромболизис службами «скорой помощи» для снижения смертности от острого коронарного синдрома, ведется работа по раннему выявлению пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и т.д. [3]. В апреле 2022 г. планируется введение в эксплуатацию республиканского кардио-сосудистого центра на 150 мест, оснащенного современным оборудованием.

Смертность от новообразований (C00-D48) у городского населения также значительно снизилась (на 25,9-30,2%), а у мужчин сельской местности, напротив, возросла на 16,3%. С 2011 по 2020 г. абсолютное количество умерших в ТСВ от новообразований по РС (Я) составило 3663 чел., в т.ч. 2538 мужчин и 1125 женщин. Исходя из актуальности проблемы, в Якутии идет работа по созданию сети центров амбулаторной онкологической помощи.

В настоящее время такие центры открыты в Алданском, Вилуйском, Мирнинском, Мегино-Кангаласском, Нерюнгринском, Нюрбинском, Ленском, Олекминском, Хангаласском улусах и Якутске. Запланировано также открытие 2 центров в Амгинском и Верхневилуйском улусах на базе ЦРБ. Кроме того, в столице региона в рамках региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями в Республике Саха (Якутия)» завершается строительство нового онкоклинического центра, для ранней диагностики рака действует интернет-проект «Онкопоискаха.рф», инициированный в 2020 г. Якутским республиканским онкодиспансером. С момента запуска на платформе прошли анкетирование около 10 тыс. чел., из них обследование прошли около 7 тыс.

Доля инфекционных и паразитарных болезней (A00-B99) в общей структуре за все годы варьировала от 1,8 до 3,8%. Но следует иметь в виду, что в эту категорию включены только некоторые кишечные инфекции и туберкулез. А умерших от осложнений вирусного гепатита в зависимости от диагноза относят к умершим от заболеваний органов пищеварения или новообразований. В отдельную группу включена и коронавирусная инфекция, от которой с начала пандемии по 31.12.2021 г. умерло 1784 чел., в т.ч. 1073 чел. в 2021 г.

Коэффициент смертности от болезней органов дыхания (J00-J99) стал значительно ниже – у горожан на 40,3-42,4%, у сельских женщин – на 43,2, у мужчин – на 23,2%.

Заключение. За последние годы в Якутии проведена значительная работа по улучшению системы здравоохранения, в том числе за счет строительства новых лечебных учреждений, масштабной профилактической работы, а также внедрения программ «Земский доктор» и «Земский фельдшер», благодаря которым в отдаленные уголки республики направляются работать квалифицированные кадры. Тем не менее, для значительной части населения, особенно в сельской местности, получение качественной и оперативной медицинской помощи все еще труднодоступно.

Несмотря на устойчивое снижение смертности населения трудоспособного возраста Якутии за последние 25 лет, в т.ч. от внешних причин, доля умерших в ТСВ в общем количестве умерших все еще остается высокой даже по сравнению с общероссийскими данными. По разным причинам в

Якутии ежегодно умирает 2,5-3 тыс. чел. трудоспособного возраста. При этом коэффициент мужской смертности превышает женский в 3,6 раза. Кроме того, с 2011 г. начала проявляться значительная разница в смертности сельского и городского населений. Расчеты показали, что одной из основных причин этого стало снижение коечного фонда, особенно после появления новой коронавирусной инфекции. Однако в целевые показатели государственной программы Республики Саха (Якутия) «Развитие здравоохранения Республики Саха (Якутия) на 2020-2024 годы», утвержденной 12 декабря 2019 г. (N 887), этот важнейший показатель не вошел, что мы считаем большим упущением [2]. Безусловно, тенденция к снижению количества стационарных коек в больницах общего профиля характерна не только для России, но и для большинства стран Европы и негативные последствия этого в значительной степени компенсируются открытием на местах профилактических и реабилитационных центров, где применяются прогрессивные технологии лечения [5]. Но в условиях Дальнего Востока, в особенности Яку-

тии, характеризующейся уникальными природными и территориальными условиями и низкой плотностью населения, данный подход малоэффективен, и это подтверждается данными государственной статистики.

Литература

1. Указ Президента РФ от 21.07.2020 N 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» [Электронный ресурс] // сайт Президента России РФ. - 21.07.2020. - URL: <http://kremlin.ru/events/president/news/63728>

Decree of the President of the Russian Federation dated 21.07.2020 N 474 «Executive Order on Russia's national development goals through 2030» [Electronic resource] // website of the President of Russia. - 21.07.2020.

2. Указ Главы Республики Саха (Якутия) от 12.12.2019 N 887 о государственной программе Республики Саха (Якутия) «Развитие здравоохранения Республики Саха (Якутия) на 2020-2024 годы» [Электронный ресурс] // Официальный информационный портал Республики Саха (Якутия). - 12.12.2019. - URL: <https://glava.sakha.gov.ru/ot-12-dekabrya-2019-g-----887>

Decree of the Head of the the Republic of Sakha (Yakutia) of 12.12.2019 N 887 on the State Program of the Republic of Sakha (Yakutia) «Development of healthcare in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2020-2024» [Electronic resource]

// Official information portal of the Republic of Sakha (Yakutia). - 12.12.2019.

3. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2020 г. [рукопись] / М-во здравоохранения Респ. Саха (Якутия). - Якутск, 2021. - 142 с.

On the state of public health and the organization of health care in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the results of activities for 2020 [manuscript] / Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia). Sakha (Yakutia). - Yakutsk, 2021 - 142 p.

4. Слепцова С.С. Медико-социальный портрет жителя сельской местности с диагнозом «хронический вирусный гепатит» / С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, И.И. Оконешникова, Л.И. Петрова // Современные проблемы науки и образования. 2020;4:111. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30001>

Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Okoneshnikova I.I., Petrova L.I. Medical-social portrait of a rural resident with the chronic viral hepatitis. Contemporary issues of Science and Education. 2020;4:111. DOI: 10.17513/spno.30001

5. Busse R. Health care systems in transition / R. Busse, A. Riesberg. -Germany. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. - 234 p.

6. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects: The 2019 Revision [электронный ресурс]. - URL: <http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/p2k0data.asp>

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.19

УДК 61.618.2

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗЕРВОВ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В выборке беременных с экстрагенитальными заболеваниями (ЭГЗ) (анемией, хроническим пиелонефритом (ХП), хронической артериальной гипертензией (ХАГ)) методом логистической регрессии определены факторы риска и построена прогностическая модель неблагоприятных перинатальных исходов. Поиск прогностических критериев оптимален при комплексном обследовании беременных с ЭГЗ (оценка микробиома, иммунного статуса, маточно-плодово-плацентарного кровотока и патоморфологии плаценты).

Морфология плаценты отражает полноценность эмбрио- и фетогенеза женщин с ЭГЗ, опосредуемых ресурсами организма матери, оптимальных при догестационном оздоровлении и профилактике плацентарной недостаточности в ранние сроки гестации. Прогнозирование рисков перинатальных исходов и заболеваемости у беременных с ЭГЗ – анемией, ХП и ХАГ, реализуемо с привлечением ресурсов логистической регрессионной модели.

Ключевые слова: экстрагенитальные заболевания, факторы риска, неблагоприятные перинатальные исходы.

Risk factors were determined and a prognostic model of adverse perinatal outcomes was constructed in a sample of pregnant women with extragenital diseases (EGD) (anemia, chronic pyelonephritis, chronic arterial hypertension) by logistic regression. The search for prognostic criteria is optimal in the comprehensive examination of pregnant women with EGD (assessment of microbiome, immune status, utero-fetal-placental blood flow and placental pathomorphology).

The morphology of the placenta reflects the fullness of embryo- and fetogenesis of women with EGD, mediated by the resources of the mother's body, optimal in the dogestational recovery and prevention of placental insufficiency in the early gestation. Prediction of the risks of perinatal outcomes and morbidity in pregnant women with EGD – anemia, CP and CAG is realizable using logistic regression model resources.

Keywords: extragenital diseases, risk factors, adverse perinatal outcomes.

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна – к.м.н., докторант, Медицинский институт Российского университета Дружбы народов, gsbms69@gmail.com; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья, Москва; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова

Улучшение резервов перинатальных исходов женщин с экстрагенитальными заболеваниями (ЭГЗ) (анемией, хроническим пиелонефритом (ХП), хронической артериальной гипертензией (ХАГ)) представляет большие сложности ввиду высокой частоты осложнений беременности женщин с ЭГЗ и нарушений материнско-плодово-плацентарного взаимодействия [1].

Анализ полноты обследования беременных с ЭГЗ представляется управляемым с позиций выявления и мониторинга групп высокого риска гестационных осложнений [7,14].

Известно, что в системе «мать-плацента-плод» беременных с ЭГЗ создается порочный круг патологических изменений, однако характер и степень компенсаторно-приспособительных реакций малоизучены [3].

Противоречивость данных о состоянии фетоплацентарного комплекса (ФПК) связывают с длительностью ЭГЗ, врачебной тактикой до и в период беременности. В фокусе научного внимания представлен анализ перинатальных рисков на основании расширения возможностей диагностики особенностей маточно-плодово-плацентарного кровотока, гомеостаза, микробиоты и иммунного статуса беременных с ЭГЗ [6,8].

Малоизученность морфофункциональной состоятельности фетоплацентарного комплекса беременных с ЭГЗ и высоким инфекционным потенциалом подтверждает перспективность выявления предикторов плацентарной дисфункции в условиях эндогенной интоксикации и иммунной дисрегуляции. Поиск высокоинформативных клинических, инструментальных и лабораторных маркеров, позволяющих антенатально прогнозировать субоптимальные исходы беременности, будет способствовать патогенетической терапии и выбору адекватного метода родоразрешения женщин с ЭГЗ.

Цель исследования: определить факторы риска и прогностические критерии неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с экстрагенитальными заболеваниями (анемией, хроническим пиелонефритом, хронической артериальной гипертензией).

Материал и методы исследования. Контингент исследования – 576 беременных с ЭГЗ (анемией (n=62), ХП (n=135) и ХАГ (n=376)) ретроспективно распределяли по группам в зависимости от результатов патоморфологического исследования плаценты. Плацентарная недостаточность (ПН)

морфологически верифицирована у 451 из 576 обследуемых.

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность; информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях; установленные до беременности и подтвержденные специалистами экстрагенитальные заболевания (ХП, анемия, ХАГ); выбор в пользу доминантного по тяжести.

Выделены группы беременных: с высоким инфекционным риском (градация осуществлялась на основании данных анамнеза, комплекса лабораторно-инструментальных исследований) (n=182) и ПН (116 – с субкомпенсацией, 64 – компенсацией); с компенсацией ПН (n=126); с субкомпенсацией ПН (n=143); без ПН (n=122).

Определяли детерминанты осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов в зависимости от наличия ПН и ее степени.

Методы исследования беременных с ЭГЗ включали оценку: микробиоты нижних отделов половых путей (микроскопия мазка на флору, бактериологический посев цервикального отделяемого на флору и чувствительность к антибиотикам, полимеразная цепная реакция, молекулярно-генетическое исследование Фемофлор), мочи (микроскопия осадка и культуральное исследование на флору и чувствительность к антибиотикам), клеточного звена иммунитета (CD3+, CD20+, CD4+, CD16+, CD8+, CD95+, HLA-DR+)).

Иммунореактивность изучали на основании результатов «ЭЛИ-П-Тест» (ELISA-detected Probably of pathology) – иммуноферментного анализа количества и аффинности отдельных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками – регуляторами эмбриогенеза (S100, MP – 65, ACBP и ОБМ) (ООО «Биофарм-тест»).

В скрининговые сроки и по показаниям проводили сонографию и исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод», кардиотокографию (КТГ) плода.

Патоморфологическое исследование плаценты проводили по стандартной схеме.

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23, методов параметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравнимых совокупностей на нормальность распределения, описательной статистики (средней арифметической (M), средней ошибки среднего значения (m), t-критерия Стьюдента, отношения

шансов (odds ratio, OR), доверительного интервала (ДИ, 95%).

Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 , при менее пяти – с использованием точного двустороннего теста Фишера. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

Построение прогностической модели для расчета риска выполняли при помощи метода бинарной логистической регрессии по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n,$$

где p – вероятность наступления исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения предикторов в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, с использованием статистики Вальда. Определяли эффективность (долю правильно предсказанных случаев наличия и отсутствия изучаемой патологии), чувствительность (наличия патологии), специфичность (отсутствия патологии), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) и положительного (ПЦПР), проводили ROC-анализ (receiver operating characteristic) кривой ошибок. Рассчитывали площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve).

Результаты и обсуждение. Состояние новорожденных от матерей с ЭГЗ оказалось хуже, чем от здоровых женщин ($p < 0,05$). Потребность в переводе новорожденных в отделение реанимации и терапии (ОРИТ) составила 16,6%; на второй этап выхаживания – 15,8% против 5,9 у здоровых беременных ($p > 0,05$); выписка домой – в полтора раза реже (66,8% против 94,1, $p < 0,05$).

Заболеваемость новорожденных в выборке женщин с высоким инфекционным риском оказалась выше, чем с субкомпенсацией ПН: гипотрофия и морфофункциональная незрелость в два раза (35,7%, $p < 0,05$) и в 4,5 раза (7,9%) – с компенсацией ПН; церебральная ишемия – в полтора (46,2, $p < 0,05$), недоношенность – в два (22,5, $p < 0,05$), инфекционно-воспалительные болезни (омфалит, конъюнктивит, везикулез) – в три раза (12,6%, $p < 0,05$).

С целью выявления факторов риска и прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов использован метод логистической регрессии.

Эффективность прогностической модели выявления контингента бе-

ременных с ЭГЗ при расчете рисков неблагоприятных перинатальных исходов отражают данные (таблица): коэффициент регрессии В – 1,11; статистика Вальда χ^2 – 1,0; Exp В – 3,0, показатель Нэйджелкерка – 0,79.

Расчет осуществляли по вышеуказанной формуле.

Площадь под кривой AUC–0,97 позволяет расценивать ее как достоверную (рисунок).

Критерий отсеки («cut-off» – 0,6) – признак высокой прогностической эффективности модели, реализуемый при показателе более 0,6. Высокую прогностическую значимость модели с выявленными факторами риска доказывают критерии: чувствительность – 96,5%, специфичность – 82,0, диагностическая эффективность – 93,2, ПЦПР – 96,5, ПЦОР – 82,0%.

Негативное влияние на перинатальные исходы установлено в отсутствие прегравидарного оздоровления и/или профилактики ПН (или отсроченное, после завершения второй волны плацентации) ($\chi^2=3,8$; $p=0,04$).

Оздоровление на прегравидарном этапе у женщин с ЭГЗ реже всего осуществляли в группе с высоким инфекционным риском (17,6%): в сравнении со стадией субкомпенсации ПН (28,7%) – в 1,6 раза ($p=0,02$), компенсации (78,6%) – в 4,5 раза ($p=0,005$). Профилактика ПН в ранние сроки беременности состоялась у 81,0% женщин с компенсацией ПН, вдвое реже при субкомпенсации плацентарной дисфункции (40,6) ($p=0,0005$), в 3,5 раза – при высоком инфекционном риске (24,2%) ($p=0,0005$).

Обострение хронического пиелонефрита (ХП) ($\chi^2=6,4$; $p=0,01$) с температурной реакцией при воспалительном осадке мочи отрицательно влияло на плодово-плацентарное взаимодействие только в отсутствие регулярного мониторинга мочи и лечения бессимптомной бактериурии (ББ). Обострение ХП с бактериурией состоялось у 35,4% беременных с высоким инфекционным риском, у 5,3 – с компенсацией ПН ($p=0,001$), 19,3% – с субкомпенсацией.

Вероятность развития неблагоприятных акушерских исходов с отсутствием рациональной тактики ведения беременных с ХП подтверждена другими авторами. Целесообразность лечения инфекций мочевыводящих путей [16], распространенность которых у беременных достигает 10%, объясняется риском обострения ХП [11].

Бессимптомная бактериурия требует лечения во избежание риска раз-

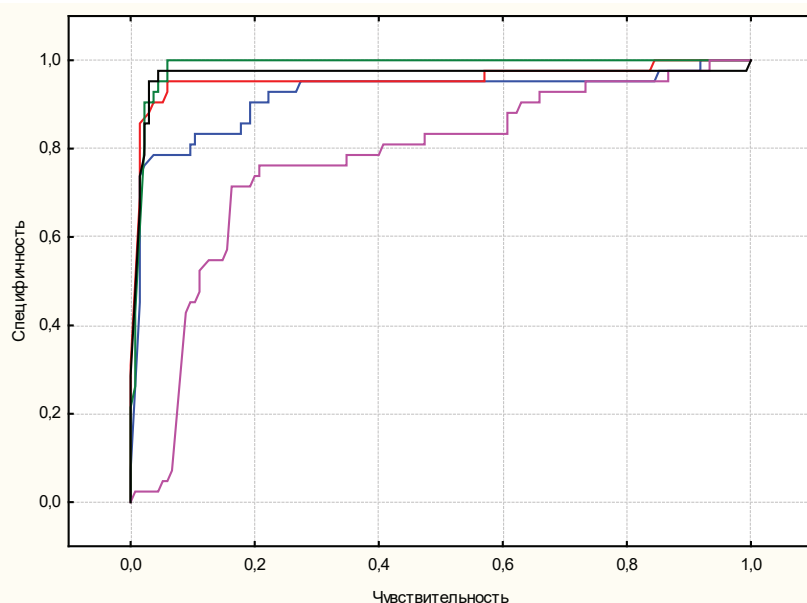
Факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов на фоне ЭГЗ

Фактор	Коэффициент регрессии В	Статистика Вальда, χ^2	Значимость р	Exp В
Обострение хронического пиелонефрита	2,377	6,433	0,011	10,770
Рецидивы БВ+обсемененность локусов цервикального канала, мочи)	3,012	10,367	0,001	20,337
Гипореактивность по ЭЛИ-П тесту	2,405	7,522	0,006	11,078
Отсутствие прегравидарного этапа/профилактики ПН или отсроченная	2,015	3,822	0,047	7,500
Индекс «CD 4+/CD 8+» >1,0	1,625	4,529	0,033	5,078
Нарушение гемодинамики 1Б, 2 степени	4,057	7,800	0,005	57,781
Подозрительный тип КТГ	1,608	5,084	0,024	4,992
Истончение плаценты по сонографии в первой половине беременности	-3,463	6,098	0,014	0,031
Компенсаторные изменения в плаценте слабые	-4,795	14,171	0,000	0,008
Воспалительные изменения плаценты	-2,563	5,928	0,015	0,077
>60% афункциональных зон	2,371	5,968	0,015	10,708
Дистрофические изменения плаценты	2,871	13,267	0,000	17,661
Константа	1,112	1,047	0,03	3,039

вития острого пиелонефрита в 25-30% [10]. Формирование очага воспаления при персистирующей инфекции детерминировано способностью уропатогенных штаммов к синтезу факторов вирулентности, повреждению тканей почек [15]. Бактериальную контаминацию (патогенная и/или условно-патогенная флора в титре >10⁴) нескольких локусов одновременно (в цервикальном канале, влагалище, осадке мочи) выявляли у трети беременных с высоким инфекционным риском (32,4%), втрое реже – с компенсацией ПН ($p=0,02$). При ПЦР-тестировании беременных с

высоким инфекционным риском отлало инфицирование шейки вирусом простого герпеса (ВПГ2) (17,6% против 7,3 при ПН, $p=0,05$), гарднереллой (26,4 против 12,4 в среднем, $p=0,0008$) и микоплазмой гениталиум (20,3% против 15,4 при субкомпенсации ПН, $p=0,002$). При расчете факторов, влияющих на перинатальные исходы, выделено совокупное инфицирование цервикального канала, мочи и рецидивы бактериального вагиноза (БВ) ($\chi^2=10,4$, $p=0,001$).

Установлена роль мониторинга иммунологического гомеостаза беремен-



ROC-анализ прогностической модели (площадь под кривой AUC–0,97) прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов на фоне ЭГЗ

ных с ЭГЗ в прогнозировании гестационных осложнений – ПН, недонашивания как следствия некорректируемого на прегравидарном этапе дезадаптивного состояния [12].

Нарушение иммунного ответа у беременных с высоким инфекционным риском определял высокий уровень продукции эмбриотропных аутоантител (81,9% против 55,3 при субкомпенсации ПН, 47,9% – при компенсации). Гипореактивность (54,9% против 45,5, $p=0,0005$) у беременных с субкомпенсацией ПН выявляли чаще, чем гиперреактивный ответ (36,8 против 9,8%, $p<0,05$). Данный факт определил прогностическую значимость гипореактивности в исходах для плода ($\chi^2=7,5$, $p=0,006$), как и иммунорегуляторного индекса «CD4+/CD8+» при значении свыше 1,0 ($\chi^2=4,5$, $p=0,033$).

Очевидно, снижение иммунорезистентности у беременных с высоким инфекционным риском составляет патогенетическую основу нарушений маточно-плодово-плацентарного взаимодействия [2].

Доказана перспективность комплексного исследования систем, обеспечивающих активность ФПК, и степень дезадаптации механизмов гомеостаза беременных с ЭГЗ.

Среди сонографических стигм прогностическим потенциалом обладает истончение плаценты у женщин с ЭГЗ в первой половине беременности ($\chi^2=6,1$, $p=0,01$).

Низкая активность маточно-плацентарного комплекса (МПК) в группах с высоким инфекционным риском и субкомпенсацией ПН [5,13] способствовала выявлению предикторов неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ЭГЗ: нарушение гемодинамики 1Б, 2 степени ($\chi^2=7,8$, $p=0,005$) и подозрительный тип КТГ ($\chi^2=5,1$, $p=0,02$).

Нарушения гемодинамики коррелировали с несоответствием пластических ресурсов плаценты потребностям растущего плода, наиболее выраженным при субкомпенсации ПН. Нарушение синтеза белков, способствующих трансформации спиральных артерий в извитые синусоидальные сосуды, прогрессирующее во второй половине беременности, отражает различную степень адаптационно-гомеостатических ресурсов женщин с ЭГЗ.

Комплексная оценка метаболических ресурсов ФПК (доплерометрия и КТГ) позволяет прогнозировать морфоструктуру плаценты: нарушение биофизического профиля плода соответствовало «функционально неактив-

ным зонам» – тромбозам, инфарктам плаценты и патологии ворсинчатого древа.

Определены особенности плацентарного риска в сравнении с субкомпенсацией ПН: дистрофические изменения ворсин – 100,0% ($\chi^2=13,267$, $p=0,000$); диссоциация их развития (87,4) – практически в два раза чаще ($p=0,0005$); кальцификаты (77,5) – в 1,3 раза ($p=0,0005$); псевдоинфаркты (37,9 против 17,5, $p=0,0007$) и дисциркуляторные нарушения (49,5% против 25,9% $p=0,0005$) – в два раза. В качестве предикторов низкого индекса здоровья новорожденных выделены: воспалительные изменения плаценты (базальный децидуит, мембранит, интервиллизит) ($\chi^2=5,9$, $p=0,01$), в группе с высоким инфекционным риском в 6,6 раза чаще, чем с субкомпенсацией (87,4%, $p<0,05$); слабые компенсаторные реакции ($\chi^2=14,2$; $p=0,000$); наличие «>60% афункциональных зон» ($\chi^2=5,9$, $p=0,01$).

Слабые компенсаторные реакции при ВИР и субкомпенсации ПН соответствовали особенностям метаболизма в стрессовых условиях, с уменьшением массы плаценты [4,9].

Несоответствие характеристик плаценты трофическим потребностям плода подтверждали маловесность, гнойно-септические заболевания новорожденных и неблагоприятные перинатальные исходы [17,18,19].

Заключение. Таким образом, морфология плаценты отражает полноценность эмбрио- и фетогенеза женщин с ЭГЗ, опосредуемых ресурсами организма матери, оптимальными при догестационном оздоровлении и профилактике ПН в ранние сроки гестации.

Прогнозирование рисков перинатальных исходов и заболеваемости у беременных с ЭГЗ – анемией, ХП и ХАГ, реализуемо с привлечением ресурсов логистической регрессионной модели.

Литература

1. Аapresyan S.V. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях / под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 536 с.
2. Apresyan S.V. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases / ed. V.E. Radzinsky. 2nd ed., revised. and additional M.: GEOTAR-Media, 2015; 536 p.
3. Бондаренко К.Р. Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности / Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолина Л.А. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013; 4: 3-9.

Bondarenko K.R. The leading role of infection in the formation of placental insufficiency / Bondarenko K.R., Mavzyutov A.R., Ozolina L.A. // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2013; 4:3-9.

3. Буштырева И.О. Маточно-плацентарный кровоток в период первой волны инвазии цитотрофобласта при патологическом течении беременности / Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Левченко М.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11(6): 30-33.

Bushtyreva I.O. Uteroplacental blood flow during the first wave of cytotrophoblast invasion in pathological pregnancy / Bushtyreva I.O., Kuznetsova N.B., Levchenko M.V. // Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2012; 11(6): 30-33.

4. Воеводин С.М. Ультразвуковая и клинико-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критических состояниях у плода / Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Дубова Е.А. // Гинекология. 2013;15 (5): 65–69.

Voevodin S.M. Ultrasound and clinical and morphological assessment of placental dysfunction in critical conditions in the fetus / Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Dubova E.A. // Gynecology. 2013;15(5):65–69.

5. Кузнецов Р.А. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности / Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Рачкова О.В. // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». 2011; 5: 34-39.

Kuznetsov R.A. Morphological criteria for primary placental insufficiency / Kuznetsov R.A., Peretyatko L.P., Rachkova O.V. // Bulletin of RUDN University. Series "Medicine. Obstetrics and gynecology". 2011; 5:34-39.

6. Прогнозирование и ранняя диагностика фетоплацентарной недостаточности у женщин позднего репродуктивного возраста / Крюкова Н.И., Кулаковский В.А., Крюков А.А., Фролов А.Л. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 4:45-49.

Prediction and early diagnosis of placental insufficiency in women of late reproductive age / Kryukova N.I., Kulavsky V.A., Kryukov A.A., Frolov A.L. // Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist. 2013; 4:45-49.

7. Радзинский В.Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. // 3-е изд., испр. и доп. М., Status Praesens. 2018; 800 с.

Radzinsky V.E. Early pregnancy. From pre-conception preparation to healthy gestation / Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. // 3rd ed., rev. and additional M., Status Praesens. 2018; 800 p.

8. Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода / Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А. и соавт. // Уральский медицинский журнал. 2010;1 (66):100-106.

Contemporary characteristics of etiology and pathogenesis of fetal loss syndrome / Tirskeya Yu.I., Rudakova E.B., Shakina I.A. et al. // Ural Medical Journal. 2010;1(66):100-106. (In Russ.)

9. Таупова И.М. Роль дефицита железа в возникновении инфекционных осложнений во время беременности / Таупова И.М., Сахавудинова И.В., Альмухаметова Л.Д. // Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология. 2012; 5: 54-59.

Tayupova I.M. The role of iron deficiency in the occurrence of infectious complications during pregnancy / Tayupova I.M., Sakhautdinova I.V., Almukhametova L.D. // Bulletin of RUDN University, Medicine series. Obstetrics and gynecology. 2012; 5:54-59.

10. Asymptomatic pyuria in pregnant women

during the first trimester is associated with an increased risk of adverse obstetrical outcomes / Lai Y.J., Hsu T.Y., Lan K.C., et al. // Taiwan J Obstet Gynecol. 2017;56(2):192-195.

11. Cheesbrough M. District Laboratory Practice in Tropical Countries. Part 2. United States of America by Cambridge University Press. New York: Cambridge university press; 2006. Examination of urine; 105–15.

12. Hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: role of B lymphocytes. LaMarca B, Wallace K, Herse F, et al. // Hypertension. 2011; 57(4):865–71.

13. Localization of cathepsins D and B at the maternal-fetal interface and the invasiveness of

the trophoblast during the postimplantation period in the mouse / Amarante-Paffaro A.M., Hoshida M.S., Yokota S, et al. // Cells Tissues Organs. 2011. 193 (6). 417-25.

14. Maternal and fetal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: the impact of prenatal care / Barbosa I.R., Silva W.B., Cerqueira G.S., et al. // Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015;9(4):140-6.

15. Matuszkiewicz-Rowińska J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. // Arch Med Sci. 2015;11(1):67-77.

16. Moreno Santillan A.A. Uric Acid in Preg-

nancy: New Concepts / Moreno Santillan A.A., Briones Garduño JC, Diaz de Leon Ponce M.A. // Contrib Nephrol. 2018;192:110-115.

17. Naresh A, Simhan H.N. Association of polymicrobial growth from urine culture with adverse pregnancy outcomes. Am J Perinatol. 2011;28(7):537-42.

18. Placental changes in pregnancy induced hypertension / Nahar L, Nahar K, Hossain M.I, et al. // Mymensingh Med J. 2013;22(4):684-93.

19. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor // Cardenas I, Means R.E., Aldo P, et al. // J Immunol. 2010; 185:1248–1257.

И.Н. Данусевич, Л.М. Лазарева, У.М. Немченко

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.20

УДК 618.145/612.017.1

Изучались и анализировались изменения показателей общего и местного иммунитета у женщин с репродуктивными нарушениями для патогенетического обоснования лечебных мероприятий.

Отмечено достоверное увеличение концентрации CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD8+/CD45+ (Т-супрессоры), фагоцитарной активности нейтрофилов, НСТ сп., Ig M, и увеличение изучаемых про-и противовоспалительных цитокинов в сравнении с аналогичными показателями в группе контроля. В эндометрии, при персистенции инфекционного агента, выявлена достоверно высокая концентрация IL-8 и снижение IL-1(β).

Снижение прогестерона, кортизола, НСТ сп., повышение CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8 можно отнести к маркерам репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: иммунитет, эндометрий, цитокины, репродуктивные нарушения.

Changes in the indicators of general and local immunity in women of reproductive age for the pathogenetic substantiation of therapeutic measures for reproductive disorders were studied and analyzed.

Evaluation of indicators of cellular and humoral links of immunity showed a significant increase in the concentration of CD3 + (T-lymphocytes), CD3+CD8+/CD45+ (T-suppressors), phagocytic activity of neutrophils, NST -test sp., Ig M, and an increase in the studied pro- and anti-inflammatory cytokines. In the endometrium, with persistence of an infectious agent, a significantly high concentration of IL-8 and a decrease in IL-1 (β) were revealed.

A decrease in progesterone, cortisol, NST sp., an increase in CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8 can be attributed to the markers of reproductive disorders.

Keywords: immunity, endometrium, cytokines, reproductive disorders.

Введение. Изменение детородной функции является одним из важных направлений в репродуктологии. Процент бесплодия постоянно продолжает расти [2], невынашивание беременности сохраняется достаточно высоким [6]. Процесс имплантации

весьма чувствителен и требует соблюдения ряда важных условий: высокой степени скоординированного действия между нормальными анатомическими условиями, нормального функционирования половых клеток, адекватного гормонального окружения эмбриона в эндометрии [8]. Вовлеченность многих систем и уровней регуляции процесса оплодотворения и вынашивания заставляет обращать внимание на изменения, происходящие на всех его уровнях. Учитывая сложность процесса, становится понятным неоднозначность патогенетических механизмов патологии беременности [3,4]. Адекватная предгравидарная перестройка эндометрия

имеет решающее значение для благополучной имплантации. В контроле децидуализации эндометрия участвуют множественные паракринные и аутокринные регуляторные факторы, такие как факторы роста, цитокины, продуцируемые различными клеточными структурами эндометрия, включая эпителиальные клетки, стромальные клетки, местные иммунные клетки и сосудистую сеть [5,7].

Цель исследования: изучить и проанализировать изменения показателей общего и местного иммунитета у женщин репродуктивного возраста для патогенетического обоснования лечебных мероприятий при репродуктивных нарушениях.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск: **ДАНУСЕВИЧ Ирина Николаевна** – д.м.н., в.н.с., irinaemails@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-8862-5771, **ЛАЗАРЕВА Людмила Михайловна** – к.м.н., зав. Центром инновационной медицины, http://orcid.org/0000-0001-7026-2522X, **НЕМЧЕНКО Ульяна Михайловна** – к.б.н., н.с., http://orcid.org/0000-0002-7656-342X.

Материал и методы исследования. Поперечное (кросс-секционное) исследование проводилось в период 2011-2013 гг. в амбулаторных условиях при обращаемости пациенток. Женщин включали в исследование с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000). Проводимое исследование одобрено местным комитетом по биомедицинской этике. Соответствующие критериям женщины участвовали после того, как подписали информированное согласие.

Проведено анкетирование 327 женщин фертильного возраста, обратившихся с жалобами на нарушение репродуктивной функции. Пациентки прошли общеклиническое, гинекологическое и лабораторно-инструментальное обследование согласно стандартам обследования бесплодных супружеских пар (Кулаков В.И., 2006).

Критерии включения в группу с репродуктивными нарушениями (РН) были: отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более, или невынашивание беременности в течение последнего года, либо неудачи в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В итоге у 223 (68 %) женщин выявлено бесплодие, у 104 (32 %) - невынашивание беременности.

Критерии включения в контрольную группу: регулярный менструальный цикл; отсутствие нейроэндокринных нарушений и тяжелой соматической патологии; наличие беременности, закончившейся родами в течение последнего года. В группу контроля вошла 31 здоровая женщина с сохранной фертильностью.

Была сформирована группа женщин (100 чел.) с подозрением на хронический эндометрит. Верификация диагноза проводилась по результатам патогистологического исследования биоптата эндометрия (ПГИ), полученного в результате проведения малоинвазивной манипуляции – пайпель-биопсии эндометрия на 4–9-й день менструального цикла (средняя пролиферативная фаза) с использованием одноразового внутриматочного зонда («Taizhou Kechuang Medical Apparatus Co., Ltd», КНР). По результатам ПГИ сформированы две группы: 1-я - 50 пациенток с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом (средний возраст $30,5 \pm 0,6$ года), 2-я -

50 пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита (средний возраст $30,2 \pm 0,7$ года).

В основную группу было включено 50 женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями (МКБ 10 – N97.9, O03). Средний возраст в группах не отличался, был сопоставим и составил $30,2 \pm 0,7$ года (в группе фертильных женщин $30,7 \pm 5,9$ года) ($p \geq 0,05$). Основными критериями включения в основную группу были: отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более, невынашивание беременности в течение последнего года, подписание информированного согласия, отсутствие хронического эндометрита по результатам ПГИ. Критерии исключения: наличие следующих причин репродуктивных нарушений, таких как эндокринные, генетические, гемостазиологические, иммунологические, включая мужской фактор, и верифицированный по результатам ПГИ эндометрит, диагноз хронический эндометрит.

В основной группе пациенток с репродуктивными нарушениями были выделены две подгруппы:

- 16 пациенток с выделенным инфекционным агентом из ткани эндометрия;

- 34 пациентки с отсутствием инфекционного агента в ткани эндометрия.

Задачи исследования: 1) выявить особенности цитокинового статуса в ткани эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями; 2) оценить показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с репродуктивными нарушениями; 3) оценить вклад инфекционного агента в изменение показателей основных звеньев иммунитета; 4) выявить маркеры репродуктивных нарушений у женщин репродуктивного возраста.

Диагностику на наличие ИППП (N. gonorrhoeae, T. vaginalis, U. urealyticum, M. hominis, M. Genitalium, Chl. Trachomatis) проводили с помощью культурального метода. Для идентификации вирусной инфекции (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) из материала, взятого из цервикального канала. Микробиологические исследования биотопа влагалища проводили согласно руководствам (Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось при помощи прибора «Aloka-5500» с вагинальным датчиком 7 МГц в режиме двухмерной визуализации. Концентрации интерлейкинов (IL-1 β , INF- γ , TNF- α , IL-4, 6, 8, 10) определяли в ткани эндометрия с помощью тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), на основе «сендвич»-метода с использованием иммуноферментного анализатора «Мультискан ЕХ» (Германия) и выражали в пг/мл.

Забор крови для гормональных исследований проводился натощак, с 3-го по 9-й день менструального цикла и во вторую фазу с 20-го по 24-й день менструального цикла, в соответствии с общепринятыми требованиями. Определение концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) проводили радиоиммунологическим методом с применением анализатора «Иммунотест» (наборы ООО «Диас», Россия), выражали в мЕД/мл. Иммуноферментный анализ применялся для определения уровней тестостерона (наборы «Алкор Био», Россия), прогестерона (наборы «DRG ELIAS», США), кортизол, тестостерон представлены в пмоль/л, прогестерон – в нмоль/л.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ StatSoft Statistica 6.1. (США) (правообладатель лицензии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для оценки нормальности распределения использовали метод Колмогорова-Смирнова. Для качественных показателей использовали абсолютные и относительные показатели (доли, %). Значимость различий в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для количественных переменных данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Достоверным считали различие с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$). Анализ внутригрупповой взаимосвязи количественных признаков проводился с использованием корреляционного непараметрического метода Спирмана. Был использован многофакторный дискриминантный анализ. Проводился расчет относительного риска (ОР), с использованием критерия χ^2 для четырехпольной таблицы и одной степени свободы.

Результаты. В итоге 81 женщина с репродуктивными нарушениями, в возрасте от 18 до 45 лет, дали согласие

на участие. В процессе анкетирования получена информация о перенесенных заболеваниях, соматической и гинекологической заболеваемости.

У женщин основной группы отмечался высокий показатель дисфункции яичников - 68 % (МКБ-10, E28.9), наличие хронического сальпингоофорита - 28,0 (МКБ-10, N70), скудные и редкие менструации - 12% (МКБ-10, N91). По 10,0% пришлось на обильные, частые и нерегулярные менструации (N92), первичную дисменорею (N94.4), хронические воспалительные заболевания шейки матки (N72).

Сравнение уровня гормонов гипофиза и половых стероидов у пациенток основной группы и соответствующих показателей у женщин группы контроля показало достоверное повышение концентрации пролактина, тестостерона и значимое снижение прогестерона (табл. 1).

Отмечено наличие гипопрогестеронемии, достоверного повышения уровня ПРЛ, кортизола и тестостерона у женщин в основной группе. Концентрации данных показателей не выходили за рамки референсных значений, предлагаемых производителями тест-систем для их определения.

Для пациенток с РН было характерно наличие в анамнезе заболеваний почек, эндокринной системы, аллергических заболеваний, оперативных вмешательств на органах малого таза (табл.2). Не получено достоверных различий в структуре сопутствующей соматической патологии.

Анамнестические данные показали, что женщины с РН в 50,0% случаев болели уреоплазмозом, в 36,0 - трихомониазом, в 32,0 - ВПГ и в 30,0 - хламидиозом. 28% (n=14, $p(\chi^2) = 0,03$) пациенток на момент осмотра имели условно-патогенную микрофлору в цервикальном канале. У 9 женщин она встречалась в виде моноинфекции, а у 5 в виде микст-инфекции с преобладанием двух видов микроорганизмов. Чаще всего идентифицировались: ВПЧ низкой степени риска - у 8%, *Ur. Urealiticus*, *G. vaginalis*, *Candida*, *Staph. Epidermidis*, *E. Coli*, *Citrobacter spp.*, ВПЧ высокой степени риска - по 4% каждая. Количество микроорганизмов находилось в пределах 103-104 КОЕ/мл.

У 32% (n=16, $p(\chi^2) = 0,0001$) пациенток из полости матки выявлен инфекционный агент в диапазоне 103-104 КОЕ/мл, с наибольшей частотой высевались *E. coli* - 12,0% случаев, *Candida* - 6,0, *Enterococcus faecalis*, *Staph. Epidermidis*, *Klebsiella* - по 4% каждая.

В группе контроля в виде моноинфекции в единичных случаях были обнаружены: *Ur. urealiticus*, *Candida*, *E. coli*, *M.hominis*, *Streptococcus*, *Citrobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, ВПЧ низкой степени риска.

Результаты, полученные в исследовании Могено I. и соавт., показывают аналогичные показатели обнаружения патогенов у пациенток, как с хроническим эндометритом (ХЭ), так и при его отсутствии (ХЭ: 24/40 против без ХЭ: 14/25 [22]. В некоторых исследованиях 53% женщин с нарушенной фертильностью не имели лактобактерий [13].

Определены и проанализированы показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, с учетом наличия

и отсутствия инфекционного агента в ткани эндометрия (табл. 3). Отмечено достоверное увеличение концентрации CD3+(Т-лимфоциты), CD3+CD8+/CD45+(Т-супрессоры), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, NST-test sp., Ig M. Корреляционный анализ показал наличие сильной положительной связи между IgM -IgA ($r=+0,77$), что однозначно свидетельствует в пользу снижения иммунитета слизистых, в том числе иммунитета эндометрия, а также показано наличие сильной отрицательной связи между CD3+CD4+ / CD45+ и CD16+56+ / CD45+ ($r = -0,77$), что указывает на связь Т-хелперов и натуральных киллеров.

Таблица 1

Концентрация гормонов гипофиза и половых гормонов у пациенток с репродуктивными нарушениями и в группе контроля, М±σ, Ме (25-й и 75-й процентиль)

	Группа с репродуктивными нарушениями n=50	Группа контроля n=31
Пролактин (мЕД/мл)	424,1±213,22* 369 (155 и 914)	297,81±100,14* 274 (150 и 520)
ЛГ (мЕД/мл)	4,67±2,84 4 (0,6 и 18,4)	4,2±1,43 3,8 (1,9 и 7,2)
ФСГ (мЕД/мл)	6,46±1,77 6,3 (3,3 и 10,2)	6,92±1,77 6,9 (3,7 и 10)
Эстрадиол (пМ/л)	354,1±225,57 317,5 (90 и 987)	276,19±157,58 243 (110 и 980)
Прогестерон (Нм/л)	43,05±19,69* 42,7 (3 и 84)	74,19±13,17* 75 (38,4 и 98)
Тестостерон (пМ/л)	1,98±1,07* 1,8 (0,22 и 4,4)	1,41±0,88* 1,2 (0,6 и 3,7)
Кортизол (нмоль/л)	644,2±242,77* 588,5 (148 и 1256)	387,74±97* 388 (214 и 589)

Уровень значимости * $p<0,05$.

Таблица 2

Перенесенные заболевания у женщин основной и контрольной групп

Преморбидный фон	Группа с РН, абс./% n = 50	Группа контроля, абс./% n = 31	Уровень значимости, $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР-органов	5/10	5/16	
Заболевания ЖКТ	9/18	3/10	
Заболевания почек	6/12	1/3	0,021
Заболевания эндокринной системы	11/22	2/6	0,001
Патология щитовидной железы	2/4	0/0	
Аллергические заболевания	6/12	1/3	0,015
Хирургические вмешательства на органах брюшной полости	6/12	2/6	
Хирургические вмешательства на органах малого таза	4/8	0/0	0,0001
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3/6	2/6	

Таблица 3

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с репродуктивными нарушениями при наличии и отсутствии инфекционного агента и у группы контроля

Показатель иммунитета	Пациентка с выделенным инфекционным агентом, п=16	Пациентка при отсутствии инфекционного агента, п=34	Группа контроля n=31
CD3+/CD45+	75,33±6,9	73,71±6,7	71,09±4,6
CD3+	2057,88 ±454,9*	2132±521,7*	1462±348,4*
CD3+CD8+/CD45+	30,33 ±5,02*	29,45±5,07*	22,25±3,4*
CD3+CD4+/CD45+	42,00 ±4,47	48,8±5,7	45,93±5,3
CD3+CD4+CD8+/CD45+	0,55 ±0,72	0,45±0,77	0,74±0,17
CD16+56+/CD45+	10,77±6,18	11,7±5,38	13,6±4,7
CD19+/CD45+	11,44 ±4,3	12,4±3,1	12,13±3,4
Phagocytosis	57,44 ±12,64*	53,8±10,1*	61,45±8,3*
NST-test sp.	5,55 ±4,44*	7,1±5,2*	9,29±7,7*
NST-test ind.	27,88±14,11	32,7±12,6	32,35±11,8
Ig G	12,85 ±3,89	14,3±4,9	14,26±4,2
Ig A	2,12±1,10	2,08 ±1,1	2,3±1,1
Ig M	2,30 ±0,82	1,88±0,9*	2,6±0,8*
Circ.immune complexes	38,33±11,13	41,4±16,6	40,74±14,1
T Help./ Suppres.	1,41±0,21	1,48±0,34	2,12±0,4

Примечание. В табл.3-4 * $p_{1-2} < 0,05$, ** $p_{1/a-1/6} < 0,05$.

Таблица 4

Концентрация цитокинов в ткани эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями и группы контроля в зависимости от наличия или отсутствия инфекционного агента

Показатель местного иммунитета	Пациентка с выделенным инфекционным агентом п=16	Пациентка при отсутствии инфекционного агента п=34	Группа контроля n=31
IL-1(β), pg/ml	34, 22± 37,72**(*)	44,46± 44,49**(*)	23,64±3,37*
IL-4, pg/ml	14,38 ± 12,98**	41,54 ± 81,22**(*)	13,71±1,93*
IL-6, pg/ml	83,85± 45,6**(*)	100,56 ± 98,13**(*)	39,53±3,81*
IL-8, pg/ml	99,55 ±102,56**(*)	81,31 ±71,82**(*)	23±2,42*
IL-10, pg/ml	70,4± 2,51*	76,51 ± 51,01*	26,67±4,61*
INF-γ, pg/ml	45,33± 70,01*	44,50± 50,21*	25,75±4,24*
TNF-α, pg/ml	16,33± 14,43	14,42 ± 20,24	9,48±0,85

При сравнении соответствующих показателей внутри группы, с учетом наличия инфекционного агента и его отсутствия, достоверных различий выявлено не было.

Состояние местного иммунитета оценивали по уровням цитокинов, определяемых в ткани эндометрия (табл. 4). В эндометриальной ткани у женщин основной группы выявлено повышение уровня IL-1(β) и INF-γ в 1,4 раза. В 2,5-3 раза отмечено повышение IL-6, 8, 10, а IL-4 увеличился только в группе при отсутствии инфекционного агента. Наличие инфекционного агента в сравниваемых группах сопровождалось снижением концентрации IL-1(β), 6 и увеличением IL-8.

С помощью дискриминантного анализа получены следующие маркеры: снижение прогестерона, кортизола, НСТ сп., повышение CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8, которые с высокой степенью вероятности позволили включить пациенток в группу с РН без хронического воспаления эндометрия.

Обсуждение. Многие исследователи указывают на то, что некоторые факторы, участвующие в имплантации, недостаточно изучены, и, возможно, эндометрий играет более значимую роль, чем другие общеизвестные факторы [9,11], так как существует множество взаимозависимых связей эндокринных и иммунных факторов на уровне эндометрия [12,16,17,19]. Зависимые циклические изменения субпопуляций лейкоцитов и их медиаторов, вероятно, играют значительную роль в имплантации [1,5,11,18, 20,21].

Повышение концентрации ИЛ-1 (β) в ткани эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями направлено на ограничение распространения и элиминацию патогенных микроорганизмов, и восстановление поврежденных тканей за счет стимулирующего влияния на метаболизм соединительной ткани и стимулирует специфический иммунный ответ за счет влияния на функциональную активность Т и В-лимфоцитов [10, 20].

Нами отмечено, что гипопрогестеронемия, в свою очередь, способствует усилению локального выделения цитокинов (IL-6, хемокина 8 и гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF)) и простагландинов (PG) [15], под управляющим действием транскрипционного фактора NF-κB [10].

Снижение секреции TGF-β (трансформирующий фактор роста бета (англ. Transforming growth factor beta, TGF-beta)) на фоне недостатка

гестагена нарушает процессы пролиферации, клеточной дифференцировки и другие функции в большинстве клеток, участвующих в иммунном ответе, что опосредованно вызывает усиление продукции ПРЛ и интегрин 3, необходимых для децидуализации [14].

Отмеченное нами достоверное повышение IL-10 и нормальную концентрацию IL-4 возможно объяснить супрессивным действием, ингибиру-

ющим реакции клеточного иммунитета за счет снижения цитотоксичности NK-клеток [14], наблюдаемой у пациенток с РН.

Закключение. Репродуктивные нарушения сопровождаются изменением реактивности иммунной системы у женщин на различных уровнях иммунного реагирования. Наличие возбудителя в эндометрии сопровождается значительной активностью провоспалительного цитокина IL-8 и

снижением уровня IL-1(β). Маркерами репродуктивных нарушений у женщин при отсутствии хронического воспаления эндометрия являются уменьшение концентраций прогестерона, кортизола, показателя НСТ спонтанного, и повышение CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8.

Литература

1. Данусевич И.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями/ И.Н. Данусевич //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015; 14(4). –С. 42-48.
2. Danusevich I.N. Cytokinehormonal interactions in chronic endometritis in women with reproductive disorders // Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2015; 14(4):42-48.
3. Нарушения репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири / Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыхина А.В. [и др.]// Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. - 2007; 2 (54): 41-43.
4. Disorders of reproductive health and reproductive potential in modern conditions of Eastern Siberia / Kolesnikova L.I., Sutura L.V., Labygina A.V. [et al.] //Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2007; 2 (54): 41-43.
5. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом / Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А. [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013; 9 (5): 829-832.
6. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis. Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A. [et al.] //Basic research. 2013; 9(5): 829-832.
7. Перекисная окисления липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия/ Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008; 57 (1): 52-56.
8. Kolesnikova L.I., Petrova V.A., Kornakova N.V. [and all.] Lipid peroxidation and antioxidant protection system in women with endocrine infertility factors. //Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2008; 57 (1): 52-56.
9. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе / Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А. [и др.] //Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020; 5 (4): 8-13.
10. Zhukovets I.V., Leshchenko O.Ya., Andrievskaya I.A. and at all. The role of cytokines in the development of early pregnancy losses in women with a history of metabolic disorders // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020; 5 (4): 8-13.
11. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практических врачей / Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. -М.: Мед. информ. агентство, 2010. -536 с.
12. Sidelnikova V.M., Sukhykh G.T. Miscarriage of pregnancy / Manual for practical doctors. - M.: Med. inform. agency, 2010; 536 p.
13. Birgit Gellersen and Jan J. Brosens. Cyclical Decidualization of the Human Endometrium. Endocrine Reviews, December 2014, 35(6):851–905 doi: 10.1210/er.2014-1045.
14. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al.// Am J Reprod Immunol 2016; 75 (1): 13– 22. doi: 10.1111/aji.12438.
15. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: A cohort study. BMC Womens Health 2016; 16 (1): 60. doi: 10.1186/s12905-016-0341-3.
16. Evans J, Salamonsen LA. Decidualized human endometrial stromal cells are sensors of hormone withdrawal in the menstrual inflammatory cascade.//Biol Reprod 2014; 90 (1): 14, 1-12. doi:10.1095/biolreprod.113.108175.
17. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al.// Fertil Steril. 2018; 110(1): 103-112. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
18. Immunohistochemical characterization of endometrial leukocytes in endometritis. Disep B., Innes B. A., Cochrane H. R. et al. Histopathol. 2004; 45 (6): 625-632. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.02052.x.
19. Jones RL, Kelly RW, Critchley HO. Chemokine and cyclooxygenase-2 expression in human endometrium coincides with leukocyte accumulation. Hum Reprod 1997; 12: 1300 – 1306. doi:10.1093/humrep/12.6.1300.
20. Joyce S. Natural T cell cranking up the immune system by prompt cytokine secretion . PNAS, 2000; 97 (13): 6933–6935. doi: 10.1073/pnas.97.13.6933.
21. Kayisli UA, Guzeloglu-Kayisli O, Arici A. Endocrine-immune interactions in human endometrium. Ann N Y Acad Sci 1034: 50 – 63, 2004. doi:10.1196/annals.1335.005.
22. Makieva S, Giacomini E, Ottolina J, Sanchez AM, Papaleo E, Viganò P. Inside the endometrial cell signaling subway: mind the gap(s). Int J Mol Sci 19: 2477, 2018. doi:10.3390/ijms19092477.
23. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. Hum Reprod Update 21: 748 –761, 2015. doi:10.1093/humupd/dmv038.
24. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium. Catalano RD, Critchley HO, Heikinheimo O, and all. Mol. Hum. Reprod. 2007; 13: 641– 654. doi:10.1093/molehr/gam021.
25. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ. Laird S. M., Mariee N., Wei L. et al. // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 1331-1337. https://doi.org/10.1093/humrep/der104
26. Response of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases messenger ribonucleic acids to ovarian steroids in human endometrial explants mimics their gene- and phase-specific differential control in vivo. Vassilev V, Pretto CM, Cornet PB, et all. // J Clin Endocrinol Metab 90: 5848 –5857, 2005. doi:10.1210/jc.2005-0762.
27. Smith OP, Jabbour HN, Critchley HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation.// Hum Reprod 22: 1450 –1456, 2007. doi:10.1093/humrep/del503.
28. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. //Am J Obstet Gynecol 2018; 218 (6): 602.e1–602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.

А.А. Григорьева, Е.К. Румянцев, В.М. Николаев,
Л.Д. Олесова, А.Н. Романова

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ СИМПТОМОВ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.21

УДК159.9.072:61.616-06

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с., Арктический медицинский центр ЯНЦ КМП, nastiagrigoryeva@gmail.com, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с. АМЦ, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н, директ-
тор ЯНЦ КМП.

Исследована связь перекисного окисления липидов с нарушением сна, тревогой и депрессией у жителей г. Якутска, переболевших COVID-19. Установлено, что окислительный стресс при COVID-19 из-за повышения уровня АФК в организме может привести к гипоксии и психоэмоциональным нарушениям, таким как тревога и депрессия.

Ключевые слова: COVID-19, малоновый диальдегид, перекисное окисление липидов, постковидные последствия, гипоксия, сон, тревога, депрессия, окислительный стресс.

The relationship of lipid peroxidation with sleep disturbance, anxiety and depression in Yakutsk residents who recovered from COVID-19 was studied. It has been established that oxida-

tive stress in COVID-19 due to an increase in the level of ROS in the body can lead to hypoxia and psycho-emotional disorders such as anxiety and depression.

Keywords: COVID -19, malondialdehyde, lipid peroxidation, post-COVID effects, hypoxia, sleep, anxiety, depression, oxidative stress.

Введение. Новая коронавирусная инфекция, вызывающая тяжелый острый респираторный синдром COVID-19, превратилась во всемирную пандемию с высоким уровнем заболеваемости и смертности [4, 5].

Воздействие вируса SARS-CoV-2 в организме человека приходится в первую очередь на легкие, что вызывает пневмонию. Проникая в нижние отделы дыхательных путей (мелкие бронхи и альвеолы), вирус начинает повреждение клеток легких, провоцируя при этом сильнейшую воспалительную реакцию, легкие не могут обеспечить все органы и системы достаточным количеством кислорода, что приводит к гипоксии. Исследования многих авторов свидетельствуют о существовании прямо пропорциональной зависимости между степенью тяжести заболевания COVID-19 и гипоксией [3,8,11].

Гипоксия приводит к чрезмерному производству и накоплению активных форм кислорода (АФК), следовательно, к инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитию окислительного стресса. АФК, продуцируемые в ходе клеточного метаболизма, играют важную роль в качестве сигнальных передатчиков [9]. От АФК во многом зависят активация клеток, обеспечивающих антимикробный иммунитет, нейтрофилов и макрофагов, продукция провоспалительных цитокинов [11]. Оптимальный уровень АФК в организме контролируется системой антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток, включающей ферментативные и неферментативные звенья. При недостаточной активности антиоксидантной защиты имеет место такое явление, как окислительный стресс, где маркером являются ТБК-активные продукты, в том числе малоновый диальдегид (МДА). Кроме того, гипоксия вызывает клинические признаки, такие как изменение свойств гемоглобина, снижение биодоступности оксида азота (NO), сужение сосудов, повышение синтеза лейкотриенов и простагландин, цитокинов и т.д. Длительное гипоксическое состояние во время заболевания, по нашему мнению, может быть причиной развития симптомов постковидного состояния, таких как тревога и депрессивные расстройства, инсомния и т.д.

Цель исследования – оценить связь перекисного окисления липидов с нарушением сна, тревоги и депрессии у лиц, переболевших COVID-19.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 164 жителя г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, переболевшие COVID-19. Из них женщин 96 (58,18%), мужчин 68 (41,46%). Средний возраст составил $51,07 \pm 0,97$ года.

У всех участников было получено информированное согласие на исследование (согласно протоколу локального этического комитета ЯНЦ КМП №52 от 24 марта 2021 г.). Все обследованные нами лица имели выписки, в которых были данные биохимического и морфологического анализов крови, компьютерной томографии.

Со всеми исследуемыми был проведен устный опрос, на основании которого была заполнена анкета о состоянии здоровья, сна, также проведен тест по шкале тревоги и депрессии HADS. Материалом исследования служила венозная кровь, которую брали натощак из локтевой вены. Инициацию свободнорадикального окисления оценивали в плазме крови по накоплению концентрации малонового диальдегида [1]. Измерения проводили с использованием прибора спектрофотометра AgilentCary 100 UV-Vis. Общий анализ

крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе BC-3600 Mindray.

Статистическую обработку собственных результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы IBM SPSS Statistics 24. Для проверки нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Исходные количественные переменные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25%-75%). Для сравнения двух независимых выборок использован критерий U-критерий Манна – Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе взаимосвязи признаков использовались метод корреляций Спирмена.

Результаты и обсуждение. Все участники исследования имели те или иные жалобы на состояние здоровья после перенесенного заболевания COVID-19 [2]. Полученные нами данные свидетельствуют, что показатели общего и биохимического анализа крови достоверно изменяются во время заболевания и после 8 мес. (табл. 1).

Изменения показателей общего анализа крови на момент заболевания коронавирусом и после истечения 8

Таблица 1

Некоторые показатели общего анализа крови переболевших COVID-19 (во время заболевания и после 8 мес. с момента выписки из стационара) и контрольной группы (не болевшие COVID-19)

Клетки крови	Контрольная группа	Во время COVID-19	После 8 мес.
	Медиана (Q1-Q3)		
Эритроциты	4,640 (4,270-4,990)	2,000 (2,000-4,430)	4,650 (4,360-4,975)
p		0,012	0,684
Гемоглобин	135,000 (120,000-151,000)	131,000 (118,000-142,000)	136,000 (128,000-146,000)
p		0,098	0,575
Лейкоциты	5,600 (4,800-6,600)	5,810 (4,810-8,190)	5,600(4,700-6,900)
p		0,160	0,758
Лимфоциты	33,400 (27,500-38,650)	33,650 (28,480-46,580)	30,000 (26,250-36,000)
p		0,464	0,001
СОЭ	10,000 (6,000-16,000)	18,500 (9,000-29,000)	16,000 (9,000-23,000)
p		0,000	0,000

Таблица 2

Показатели МДА по шкале тревоги и депрессии HADS у переболевших коронавирусной инфекцией

Коэффициент корреляции	Уровень тревоги и депрессии	Показатель МДА		
		1	2	3
$r=0,177$ $p=0,040$	Медиана тревоги	0,114 (0,068-0,256)	0,153 (0,100-0,229)	0,321 (0,153-0,500)
	p1-2	0,400		
	p1-3	0,017		
	p2-3	0,033		
$r=-0,021$ $p=0,805$	Медиана депрессии	0,140 (0,080-0,290)	0,137 (0,091-0,243)	0,168 (0,066-0,483)
	p1-2	0,881		
	p1-3	0,919		
	p2-3	0,665		

Примечание. 1 – норма, 2 – субклинически выраженная тревога и депрессия, 3 – клинически выраженная тревога и депрессия.

мес. по сравнению с контрольной группой свидетельствуют, что в организме пациентов во время заболевания наблюдаются воспалительные процессы и нехватка кислорода (табл.1). Во время активной борьбы организма с коронавирусом увеличивается содержание в крови лейкоцитов – в 1,1 раза, лимфоцитов – 1,1 раза и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – в 1,6 раза. Уровень эритроцитов снижается в 2,3 раза от показателей нормы (4,3-6,2*10¹²/л), также уменьшается содержание гемоглобина в 1 раз по сравнению с контрольной группой. Через 8 мес. после выписки из стационара основные показатели общего анализа крови нормализуются.

Результаты нашего исследования показывают, что в организме у жителей г. Якутска, при коронавирусной инфекции развивается гипоксия. Также в организме шли интенсивные воспалительные процессы, о чем свидетельствует увеличение количества лимфоцитов, лейкоцитов и СОЭ.

Из литературных источников известно, что при COVID-19 происходит диффузное повреждение эндотелия капилляров альвеол, приводящее к патологическому процессу – гипоксии, которая, по сути, является причиной полиорганной дисфункции и летального исхода больных вирусом SARS-CoV-2 [6]. Патогенез COVID-19 имеет следующую цепочку протекания в организме: 1 – внедрение возбудителя в альвеолярные клетки II типа легких, 2 – развитие диффузного альвеолярного повреждения, 3 – уменьшение площади «дышащих» альвеол, 4 – диффузное уплотнение легких, 5 – гипоперфузия в капиллярах легких и

образование сладжи эритроцитов, 6 – внутрибронхиальные и интраальвеолярные кровоизлияния, 7 – уменьшение диффузии кислорода в кровоток, 8 – гипоксемия и гипоксия клеток эндотелия ветвей легочных артерий и вен, 9 – гиперфибриногенемия и образование тромбов, 10 – воспаление [3]. По этой цепи событий видно, данная патогенетическая цепочка носит гипоксическую направленность, и большинство повреждений в организме являются следствием гипоксии, а воспаление закономерно сопровождается кислородным голоданием [8].

Известно, что длительная гипоксия влияет на центральную нервную систему человека, а неконтролируемая инициация свободнорадикальных процессов способна усугубить действие гипоксии, в связи с этим нами была рассмотрена концентрация МДА в плазме крови (является одним из конечных продуктов ПОЛ), по отношению к шкале тревоги и депрессии (HADS), разработанной A.S. Zigmond и R.P.Snalth в 1983 г. Тест отличается простотой применения и обработки, что позволяет использовать его в общемедицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов. Данные, проанализированные с помощью этого теста, представлены в табл. 2.

По данной шкале, выраженная тревожность наблюдалась у 6%, субклинически выраженная тревога – у 12 и норма была у 65% лиц с постковидным синдромом. Коэффициент корреляции показал достоверную зависимость между тревожностью и уровнем МДА в плазме крови. Достоверные отличия концентрации МДА нами были обнару-

Таблица 3

Отношения шансов частоты встречаемости нарушения сна, тревожности и депрессии с 95% доверительными интервалами у лиц, перенесших COVID-19, с показателями СОЭ и Hb

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)		
Сон	OR	2,000 (0,912-6,023)
	χ^2	3
	P	0,072
	F	0,054
Тревожность	OR	0,873 (0,397-1,920)
	χ^2	0,113
	P	0,736
	F	0,444
Депрессия	OR	1,710 (0,753-3,882)
	χ^2	1,668
	P	0,196
	F	0,137
Гемоглобин (Hb)		
Сон	OR	0,307 (0,096-0,982)
	χ^2	4,253
	P	0,039
	F	0,030
Тревожность	OR	1,341 (0,502-3,583)
	χ^2	0,344
	P	0,557
	F	0,364
Депрессия	OR	0,604 (0,216-1,690)
	χ^2	0,930
	P	0,334
	F	0,239

жены при сравнении клинически выраженной тревоги с нормой и субклинической тревожностью.

Клинически выраженная депрессия была отмечена у 4%, субклинически выраженная депрессия у 15 и норма – у 64% жителей. Оценка депрессии по шкале HADS не показала зависимости от концентрации МДА в плазме крови (табл.2).

При сравнении уровня МДА у переболевших COVID-19 без нарушения сна (0,158 (0,087-0,297)) с лицами, имеющими жалобы на нарушения ритмов жизнедеятельности (бессонница, инверсия сна, избыточная сонливость) (0,186 (0,115-0,296)), уровень МДА был выше на 15%.

Полученные нами данные подтверждают, что окислительный стресс при COVID-19 из-за повышения уровня АФК в организме может привести

к психоэмоциональным нарушениям. Об этом свидетельствуют работы, где сказано, что повышенный уровень окислительного стресса усугубляет тяжесть течения COVID-19 и в дальнейшем может вызывать неврологические нарушения как один из вариантов постковидного последствия [7,10,12]. Есть мнение, что у пациентов с COVID-19 могут наблюдаться делирий, депрессия, тревога и бессонница [13]. Коронавирусы могут вызывать психопатологические последствия путем прямой вирусной инфекции ЦНС или через иммунный ответ [14].

Также мы рассмотрели такое понятие, как отношение шансов переболевших COVID-19, у которых были нарушения сна, тревожность и депрессия, с показателями скорости оседания эритроцитов и гемоглобина в крови (табл. 3).

Анализ отношения шансов показал, что у лиц, переболевших коронавирусной инфекцией COVID-19 с высоким уровнем СОЭ в крови, достоверно часто встречается нарушение сна, а со снижением гемоглобина частота нарушения сна увеличивается ($p=0,030$). Изменения показателей СОЭ и Hb не достигали уровня статистической значимости при тревоге и депрессии.

Заключение. Полученные результаты подчеркивают важность окислительного стресса при COVID-19, особенно роль перекисного окисления липидов. По полученным нами данным, у жителей г. Якутска, переболевших коронавирусной инфекцией, обнаружено нарушение сна и повышено чувство тревоги, что впоследствии может привести к более серьезным расстройствам. Таким образом, рекомендуем проследивать состояние здоровья

после перенесенного COVID-19 до полного исчезновения постковидных симптомов.

Исследование проведено в рамках инициативного проекта Якутского научного центра комплексных медицинских проблем «Комплексная оценка здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19».

Литература

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тибарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, А.А. Кожемякина, А.А. Кишкун // Лаборатор. дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.
2. Andreeva L.I. Modification of the method for determining lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid / L.I. Andreeva, A.A. Kozhemyakina, A.A. Kishkun // Lab. - 1988. - No. 11. - P. 41-43.
3. Отдаленные симптомы COVID-19 у жителей г. Якутска / Л.Д. Олесова, В.А. Макарова, Я.И. Яковлева [и др.] // Якутский медицинский журнал. -2021. - 3 (75).-2-21. С. 66-69 doi 10.25789/YMJ.2021.75.17
4. Olesova L.D. Long-term symptoms of COVID-19 in residents of Yakutsk / L.D. Olesova, V.A. Makarova, Ya.I. Yakovleva [et al.] // Yakut medical journal 3 (75).-2-21. P. 66-69 doi 10.25789/YMJ.2021.75.17
5. О возможности использования препаратов сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19 / Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, О.В. Корпачева [и др.] // Общая реаниматология. -2021.- №17(3). - С. 78-98. doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
6. On the possibility of using succinate preparations in hypoxic conditions with COVID-19 / Yu.P. Orlov, N.V. Govorova, O.V. Korpacheva [et al.] // General resuscitation. -2021. - No. 17(3). - P. 78-98. doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
7. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development / Tarik Asselah, David Durantel, Eric Pasmant [et al.] // Hepatol. – 2021. – Vol.74(1). - P.168-184. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031
8. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19)

outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Wu Z, Mc Googan JM // Jama. – 2020. - 323(13). - P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

6. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms / T. Mokhtari, E. Hassani, N. Ghaffari [et al.] // Mol Histol. - 2020. -Vol. 51(6) - P.1-16. DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3

7. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence / N. Vindegaard, M. Eriksen Benros // Brain Behav Immun. -2020. - Vol.89. -P.531-542. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.

8. Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19 / B. Karkhaneh, E. TalebiGhane, F. Mehri // New Microbes New Infect. – 2021. – Vol.42:100897. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100897

9. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP / Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS // Nat. Rev. Immunol. – 2017. – Vol.17. - P. 608–620. doi: 10.1038/nri.2017.66

10. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen [et al.] // Brain Behav Immun. – 2020. -Vol.87. P.18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031

11. Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks / H. Sies // Academic Press – 2020. - P. 3-12. doi: 10.1016/B978-0-12-818606-0.00001-8

12. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) / L. Delgado-Roche, F. Mesta // Infection Archives of Medical Research -2020. -Vol.51, Issue 5. -P.384-387 doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019

13. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associate with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. / JP. Rogers, E. Chesney, D. Oliver, [et al.] // Lancet Psychiatry. -2020. - 7(7). – P. 611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

14. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences / D. Szcześniak, A. Gładka, B. Misiak, [et al.] // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2021. -Vol.104:110046. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110046.

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.22

УДК 616.988

С.А. Евсеева, В.В. Богдашин, Т.Е. Бурцева, Т.М. Климова,
А.М. Макарова, В.Б. Егорова, В.П. Шадрин, Г.А. Кричко

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни детей, госпитализированных в период с 23.03.2020 г.-27.12.2020 г. в ГБУ Республики Саха (Якутия) «Детская инфекционная клиническая больница» с диагнозом «коронавирусная инфекция», вызванная вирусом COVID-19 (коды МКБ-10 U07.1, U07.2). Описаны особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у детей. Накопление эпидемиологических и клинических данных позволит найти способы профилактики и лечения новой инфекции, учитывая особенности региона и популяции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), пневмония, дети, Север, Арктика, Якутия.

The article presents the results of retrospective analysis of the clinical histories of children hospitalized from March 23, 2020 to December 27, 2020 in the Republic of Sakha (Yakutia) 'Children's Infectious Clinical Hospital' with the diagnosis 'Coronavirus infection caused by COVID-19' (ICD-10 code U07.1, U07.2). The features of the clinical course of a new coronavirus infection in 358 children were described. Accumulation of epidemiological and clinical data will make it possible to find ways to prevent and treat the new infection, taking into account regional and population characteristics.

Keywords: coronavirus infection (COVID-19), pneumonia, children, North, Arctic, Yakutia.

Введение. По мнению многих авторов, клиническое течение COVID-19 у детей имеет свои особенности. Заболевание чаще протекает бессимптомно или с невыраженной клинической картиной [3,4,8]. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются кашель, фебрильная температура, катаральные явления [1]. По результатам масштабных клинико-эпидемиологических исследований основными клиническими проявлениями COVID-19 у детей являются поражение верхних дыхательных путей, пневмонии без или с дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-син-

дром, сепсис, септический шок [6-9]. Одним из наиболее тяжелых проявлений COVID-19 у детей считается возникновение мультисистемного воспалительного синдрома [5].

Обеспокоенность вызывает отсутствие средств этиотропного лечения и профилактики COVID-19 у детей. Доступны только симптоматическая терапия и инструментальные средства для ведения больных с тяжелыми проявлениями данного заболевания. Накоплен достаточно большой объем информации об особенностях патогенеза и клинического течения COVID-19 у детей. Однако в литературе мало работ, посвященных особенностям течения коронавирусной инфекции в суровых условиях циркумполярных регионов мира, что обуславливает актуальность дальнейшего обобщения и анализа результатов научных исследований, касающихся проблемы COVID-19 у детей в регионах Крайнего Севера.

Материалы и методы исследования. Работа проводилась на базе ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница» г. Якутска, головного учреждения для лечения детей с COVID-19 в Республике Саха (Якутия). В анализ были включены все 358 случаев госпитализации детей в ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница» с диагнозом «коронавирусная инфекция», вызванная вирусом COVID-19 (коды МКБ-10 U07.1, U07.2) в период с 23.03.2020 по

27.12.2020. Из историй болезни в базу данных были внесены данные анамнеза, жалобы, описание клинической картины, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, информация о лечении и исходы каждого случая.

Статистические расчеты были выполнены с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. При сравнении групп использовали критерий Пирсона χ^2 . Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха в формате Me (Q1-Q3). Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принималось равным 5%.

Результаты и обсуждения. В 2020 г., по данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), коронавирусной инфекцией заболело 24441 чел. (21151 взрослый и 3288 детей). Первичная заболеваемость составила 2531,0 на 100 тыс. населения (у взрослых – 3015,2, у детей – 1244,5). Среди детского населения наиболее высокие показатели заболеваемости на 100 тыс. населения наблюдались у подростков (1792,0), затем у детей до года (1444,7) и у детей 7-14 лет (1249,8).

Согласно схеме маршрутизации в период первой волны коронавирусной инфекции, все дети, имеющие

ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», sarda79@mail.ru; **БОГДАШИН Владимир Владимирович** – гл. врач ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница»; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», bourtsevat@yandex.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», biomedikt@mail.ru; **МАКАРОВА Августина Макаровна** – лаборант-исследователь ФГБНУ «ЯНЦ КМП»; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ШАДРИН Виктор Павлович** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, врач статист ГАУ РС(Я) «Республиканский центр медицинской реабилитации и спортивной медицины»; **КРИЧКО Галина Александровна** – врач ординатор ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница», galinakrichko@mail.ru.

Таблица 1

Характеристика пациентов по возрасту и полу

Возрастная группа	Мальчики N=201		Девочки N=157		Оба пола N=358	
	n	%	n	%	n	%
До 1 года	22	14,0	36	17,9	58	16,2
От 1 до 3 лет	21	13,4	22	10,9	43	12,0
От 3 до 7 лет	23	14,6	36	17,9	59	16,5
От 7 до 10 лет	22	14,0	25	12,4	47	13,1
От 10 до 14 лет	26	16,6	35	17,4	61	17,0
14-18 лет	43	27,4	47	23,4	90	25,1
P	0,762					

Примечание. P - достигнутый уровень значимости различий (критерий Пирсона χ^2).

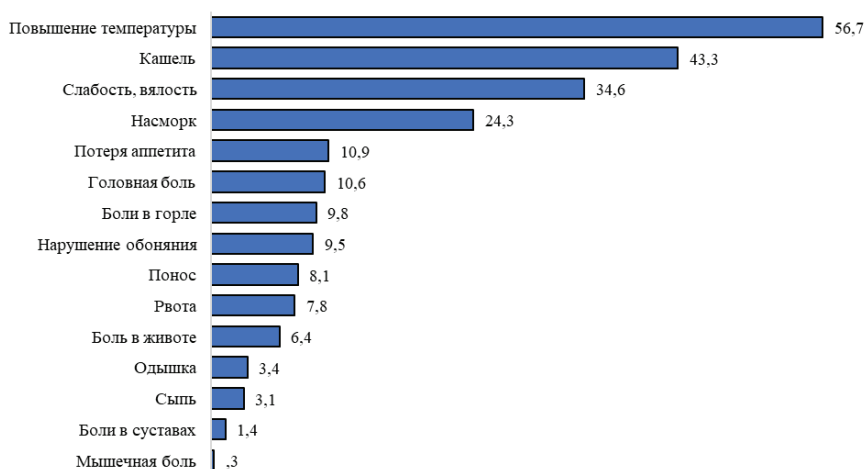


Рис.1. Частота жалоб пациентов при поступлении (%)

Таблица 2

Симптомы, выявленные при объективном осмотре при поступлении

Симптом	N (%)
Субфебрильная температура тела (37-38°C)	51 (14,2)
Фебрильная температура тела (38-39°C)	26 (7,3)
Пиретическая температура тела (39-40°C)	5 (1,4)
Отделяемое из носа	45 (12,6)
Бледность кожных покровов	23 (6,4)
Жидкий стул	20 (5,6)
Вздутие или болезненность при пальпации живота	17 (4,8)
Увеличение лимфоузлов	16 (4,5)
Патологический тонус мышц	11 (3,1)
Хрипы в легких	9 (2,5)
Гиперемия конъюнктивы	8 (2,2)
Цианоз	7 (2,0)
Увеличение печени	6 (1,7)
Одышка	4 (1,1)

клинику респираторной инфекции и ПЦР-положительные результаты на COVID-19, госпитализировались в ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница». В период с 23.03.2020 по 27.12.2020 здесь находились на стационарном лечении 358 детей с коронавирусной инфекцией (коды МКБ-10 U07.1, U07.2). Среди них 21 ребенок из районов республики и 2 из других регионов РФ.

Анализ возрастной структуры показал, что 25% из них были дети подросткового возраста (табл.1). Не установлено статистически значимых различий в возрастной структуре в зависимости от пола ($p=0,762$). В анамнезе контакт с больными имелся у 255 пациентов (71,2%). В 245 случаях это был семейный контакт, 7 – школьный, 3 – контакт в местах временного пребывания детей. Вирус был идентифицирован в 344 (96,1%) случаях (код МКБ-10: U07.1). Медианное значение продолжительности стационарного лечения составило 12 (10-13) койко-дней. 74 пациента провели в стационаре от 14 до 31 дня.

Наиболее частыми жалобами при поступлении (рис.1) были повышение температуры (203), кашель (155), насморк (87) и симптомы общей интоксикации: слабость, вялость (124), потеря аппетита (39), головная боль (38), боли в горле (35), нарушение обоняния (34). В 133 из 155 случаев кашля пациенты и их родители отмечали сухой кашель.

При поступлении состояние 259 (72,3%) детей было оценено как средней тяжести, 5 (1,4%) – как тяжелое. При осмотре у 82 (22,9%) детей наблюдалась повышенная температура тела (табл.2). У части детей отмечались признаки нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта: жидкий стул (5,6%), вздутие или болезненность при пальпации живота (4,8%). При этом в качестве сопутствующих заболеваний у 16 детей были установлены бактериальная кишечная инфекция (коды МКБ-10: A02.0; A04.0; A04.8; A04.9), у 14 – энтериты вирусной этиологии (коды МКБ-10: A08.0; B34.1; A08.1; A08.4; A08.2).

У 56% детей с COVID-19 были установлены признаки поражения дыхательных путей (табл.3). У 56 (16%) пациентов отмечалось поражение только верхних дыхательных путей. Наиболее часто наблюдался острый назофарингит (фарингит).

В 126 случаях было поражение только нижних дыхательных путей, в том числе бронхит (8), ларинготрахеит (4), пневмония (114). У 17 детей было

Таблица 3

Признаки поражения дыхательных путей у детей с COVID-19

Состояние/признак	N (%)
Частота отдельных состояний	
Острый ринит	13 (3,6)
Острый синусит	1 (0,3)
Острый назофарингит	48 (13,4)
Острый фарингит	9 (2,5)
Острый тонзиллит	5 (1,4)
Острый ларингит (ларинготрахеит)	4 (1,1)
Острый бронхит	8 (2,2)
Острая пневмония	130 (36,3)
Уровень поражения	
Признаки поражения только верхних дыхательных путей	56 (15,6)
Признаки поражения только нижних дыхательных путей	126 (35,2)
Сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей	17 (4,8)
Признаки поражения верхних или нижних дыхательных путей, или их сочетания	199 (55,6)

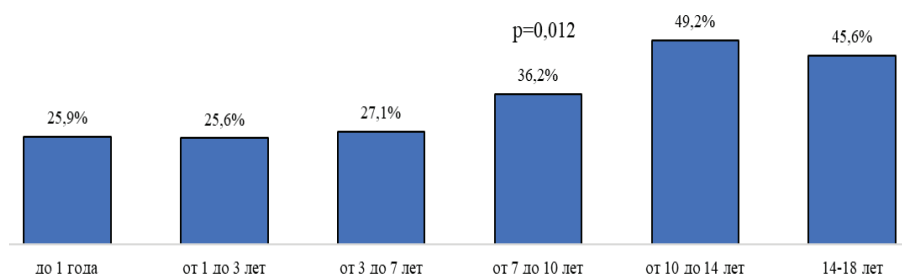


Рис. 2. Частота пневмоний в зависимости от возраста пациентов: p - достигнутый уровень значимости различий (критерий Пирсона χ^2)

обнаружено сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей.

По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки у 130 детей (36,3%) была установлена пневмония (рис.2). Пневмония чаще наблюдалась у детей старшего возраста, что, вероятно, связано с тем, что дети этого возраста госпитализировались при наличии более выраженных симптомов заболевания.

В 65 (50%) случаях пневмония была двусторонняя, 28 (21,5%) - левосторонняя, 37 (28,5%) - правосторонняя. Степень тяжести пневмонии у всех пациентов была определена как «средняя», без дыхательной недостаточности. У 120 (92,3%) пациентов с пневмонией вирус был идентифицирован.

У 2 детей наблюдался мультисистемный воспалительный синдром с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки. При этом у девочки 4 лет вирус COVID-19 был идентифицирован, на компьютерной томографии были выявлены признаки жидкости в плевральных полостях с обеих сторон на

фоне отсутствия свежих очаговых и инфильтративных изменений. Второй случай Кавасаки-подобного синдрома был выявлен у мальчика 6 месяцев, вирус COVID-19 не был идентифицирован. У ребенка наблюдалась клиника острого бронхита.

Анализ исходов показал, что 211 детей были выписаны с выздоровлением, 134 - с улучшением, 13 детей переведены в другие отделения (из них 5 детей в отделение для пациентов с легкой формой COVID-19, 8 - на лечение по основному заболеванию).

Заключение. По результатам нашего исследования у детей, госпитализированных в ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница» в период с 23.03.2020 по 27.12.2020 с диагнозом коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, основными клиническими симптомами заболевания являлись повышение температуры тела и признаки поражения верхних и нижних дыхательных путей. При поступлении в стационар частыми клиническими проявлениями были ка-

таральные явления, повышение температуры тела, явления общей интоксикации. Следует обратить внимание, что достаточно часто были выявлены гастроинтестинальные проявления: жидкий стул, рвота и абдоминальная боль или неприятные ощущения в области живота.

COVID-19 в 56% случаев протекал с поражением органов дыхания. Из них 16% составили поражения только верхних отделов дыхательных путей, 36,3% - пневмонии без дыхательной недостаточности. Выявлено 2 случая мультисистемного воспалительного синдрома с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки. В остальных случаях коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, протекала на фоне кишечных инфекций разной этиологии и сопутствующих заболеваний.

Пневмония у детей только в половине случаев была двусторонняя. По данным литературы, изменения на рентгенограмме или компьютерной томографии легких, наблюдаемые у детей, инфицированных SARS-CoV-2, включают в основном двустороннее поражение [3].

Полученные данные характеризуют течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у детей Республики Саха (Якутия) в период первой и второй волн COVID-19. Накопление эпидемиологических и клинических данных позволит найти способы профилактики и лечения новой инфекции, учитывающие особенности региона и популяции.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации: 1021062411641-9-3.2.3), в рамках госзадания Министрства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. Горелов А.В. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации / А.В. Горелов, С.В. Николаева, В.Г. Акимкин // Инфекционные болезни. - 2020. - Т. 18, № 3. - С. 15-20. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20

Gorelov A.V. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation/ A.V. Gorelov, S.V. Nikolaeva, V.G. Akimkin // Infectious diseases. - 2020. - Vol. 18. - No. 3. - P. 15-20. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20

2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» по Республике Саха (Якутия) за 2020 год. - Якутск,

2021. - С.155-156. <http://14.rosпотреbnadzor.ru/275>

The State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation" for the Republic of Sakha (Yakutia) for 2020.-Yakutsk, 2021.-pp.155-156. <http://14.rosпотреbnadzor.ru/275>

3. Налетов А.В. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторных проявлений (обзор литературы) / А.В. Налетов, И.С. Греков // Вестник неотложной и восстановительной хирургии.- 2020.- Т. 5, № 3.- С. 104-111.

Naletov A.V. Coronavirus infection (COVID-19) in children: epidemiology, features of clinical and laboratory manifestations (literature review)/A.V. Naletov, I.S. Grekov//Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery.- 2020. - Vol. 5.- No. 3.- P. 104-111.

4. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики

инфекции у взрослых и детей / А.А. Старшинова, Е.А. Кушнарева, А.М. Малкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии.- 2020.- Т. 19, № 2.- С. 123-131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105

New coronavirus infection: features of the clinical course, possibilities of diagnosis, treatment and prevention of infection in adults and children / A.A. Starshinova, E.A. Kushnareva, A.M. Malkova [et al.] // Issues of modern pediatrics.- 2020. - Vol. 19.- No. 2.- P. 123-131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105

5. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы / Ю.В. Лобзин, А.А. Вильниц, М.М. Костик [и др.] // Журнал инфектологии.- 2021.- Т. 13, № 1.- С. 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved problems/ Yu.V. Lobzin, A.A. Vilnits,

M.M. Kostik [et al.]//Journal of Infectology.- 2021.- Vol. 13.- No. 1.- P. 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

6. Riccardo C. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) infection in children and adolescents. JAMA Pediatr. 2020; 22: 110-115.

7. Zhang Y. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Chin J Epidemiol. 2020; 41: 145-150.

8. Zimmermann P. Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2020; 39: 469-477.

9. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2020; 5: 355-368.

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.23

УДК 616.12; 578.834.1

С.И. Софронова, В.М. Николаев, И.В. Кононова,
А.Н. Романова, Л.Д. Олесева

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

Проведено исследование жителей г. Якутска, перенесших новую коронавирусную инфекцию в период с марта по декабрь 2020 г. Выявлена высокая частота артериальной гипертензии, ожирения, липидно-метаболических нарушений. Показана взаимосвязь липидов, глюкозы и мочевой кислоты сыворотки крови, артериальной гипертензии, окружности талии с тяжестью перенесенной новой коронавирусной инфекции. Высокое распространение кардиоваскулярной патологии и ее факторов риска среди участников исследования требует длительного диспансерного наблюдения за пациентами с постковидным синдромом, способствующего предотвратить преждевременную смерть от болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: кардиоваскулярная патология, артериальная гипертензия, липидные нарушения, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, Якутск.

A study was conducted on 161 citizens of Yakutsk who had a new coronavirus infection in the period from March to December 2020. A high incidence of arterial hypertension, obesity, and lipid-metabolic disorders was revealed. The relationship of lipids, glucose and uric acid in blood serum, arterial hypertension, waist circumference with the severity of the new coronavirus infection was shown. The high prevalence of cardiovascular pathology and its risk factors among study participants requires long-term follow-up of patients with post-COVID syndrome, which prevents premature death from diseases of the circulatory system.

Keywords: cardiovascular pathology, arterial hypertension, lipid disorders, new coronavirus infection, COVID-19, Yakutsk.

Введение. Затянувшаяся вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 вызывает огромные социальные и экономические потери. На момент написания статьи 03.02.2022 г. в мире насчитывается 388 100 320 подтвержденных случаев заболевания,

погибло 5 713 256 чел. [3]. По России подтверждено 12 284 564 случаев, погибло 333 357 чел. [2]. Многочисленные исследования демонстрируют влияние сердечно-сосудистой патологии на тяжесть COVID-19, вызывая высокую смертность среди этих пациентов [6-8]. Имеются также подтверждения возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после перенесенного COVID-19. Пандемия повлияла на течение имеющейся патологии или способствовала ее появлению, вызывая отдаленные последствия в виде постковидного синдрома. Актуальность исследований состоит в выявлении отягощающих последствий COVID-19 для здоровья человека с целью разработки новых рекомендаций по ведению пациентов с постковидным

синдромом, способствующих предупреждению сердечно-сосудистых катастроф.

Целью исследования явилось изучение кардиоваскулярной патологии у жителей г. Якутска, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы исследования. В марте 2021 г. проведено пилотное одномоментное исследование жителей г. Якутска, перенесших заболевание новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в период март-декабрь 2020 г. (1-я волна), территориально прикрепленных к Клинике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Отклик составил 78%. Объектом исследования явился 161 чел., из них 68 мужчин (42,2%) и 93 женщины (57,8%). Средний возраст

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, sara2208@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0010-9850, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., в.н.с., Арктический медицинский центр ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0002-9243-6623, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.

мужчин составил 51 [44, 57] год, женщин - 54 [48, 57] года.

Критерии включения: взрослые жители г. Якутска от 30 до 70 лет, прикрепленные к Клинике ЯНЦ КМП, в анамнезе перенесшие COVID-19, добровольное согласие на исследование.

Критерии исключения: злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Программа обследования включала: опрос по анкете для оценки симптомов и качества жизни, антропометрическое исследование с измерением роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер, регистрацию ЭКГ в покое, проведение спирометрии, забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак для общеклинических, биохимических и иммунологических исследований, клинический осмотр врача кардиолога. Измерение артериального давления (АД) проводилось автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) двукратно в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт.ст. (ESH/ESC, 2018). У всех участников исследования было получено информированное согласие на проведение обследования, анкетирования, взятие крови для дальнейшего анализа результатов согласно протоколу локального этического комитета ЯНЦ КМП (протокол №52 от 24.03.2021 г.).

Абдоминальное ожирение (АО) определяли по ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин (Критерии ВНОК 2009).

За АГ принимался уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов. По степеням АГ разделяли: 1-й степени – АД 140-159/90-99 мм рт.ст., 2-й – АД 160-179/100/109 и 3-й – АД $\geq 180/\geq 110$ мм рт.ст. [4].

Лабораторные методы исследования включали определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), уровня глюкозы и мочевой кислоты, иммуноглобулинов класса М и G к коронавирусу SARS-CoV-2.

Для определения частоты нарушений липидного обмена использованы Российские рекомендации VII переиздания Российского кардиологического общества 2020 г., составленные

с учетом Европейских рекомендаций 2019 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл) с учетом риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, за повышенный уровень ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) при низком, $> 2,6$ при умеренном, $> 1,8$ при высоком, $> 1,4$ ммоль/л при очень высоком и экстремальном риске по шкале SCORE, за сниженный принимался уровень ХС ЛПВП $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Гипергликемию натощак устанавливали при уровне глюкозы $> 5,6$ ммоль/л. Также включены лица с данными нарушениями, получающие специализированное медикаментозное лечение по поводу этих состояний.

Степень поражения легких, тяжесть заболевания оценивали по результатам компьютерной томографии (КТ): КТ-0 – отсутствие вирусной пневмонии, КТ-1 – поражение легких менее 25%, КТ-2 – 25-50, КТ-3 – 50-75, КТ-4 – более 75% поражения легких в виде «матового стекла».

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью стандартного пакета SPSS 22.0. Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней величины признака (m), медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q1, Q3). Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Наибольшее количество респондентов (63,4%) перенесли инфекцию в легкой и среднетяжелой форме с поражением легких КТ-1 и КТ-2 (таблица).

После перенесенной новой коронавирусной инфекции наиболее частыми жалобами явились одышка, которая отмечалась у 43 чел. (26,7%), дискомфорт в области сердца ($n=32$ или 19,8%), 24 респондента жаловались на сердцебиение (14,9), 19 - на боли

в сердце (11,8), 18 чел. - на перебои в работе сердца (11,2%).

У большинства участников исследования выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (97 чел. или 60,2%), в основном представленные артериальной гипертензией (АГ) (96 чел. или 59,6%) и ИБС (27 чел. или 16,8%) (рис.1). После перенесенной COVID-19 впервые выявлена патология у 22 чел. (13,6%), в том числе АГ у 17 (10,6), у 4 - ИБС (2,5%). У 10 чел. (6,2%) зарегистрированы нарушения ритма сердца, представленные синусовой тахикардией, синусовой брадикардией, наджелудочковой экстрасистолью, из их числа впервые у 4 (2,5%). Механизм аритмий до сих пор не выяснен и остается спорным. Возможно, цитокиновое воспаление спровоцировало аритмии, либо они явились побочным действием препаратов, либо ранее, до перенесенной инфекции, не были должным образом диагностированы. То же касается относительно впервые выявленной артериальной гипертензии и ИБС.

Также следует отметить, что 23 респондента имели сахарный диабет (СД) 2-го типа (14,3% от общего числа), у 1 из них впервые зарегистрированы. Наши данные согласуются с проведенными исследованиями отечественных и зарубежных ученых. Так, у 56,6% из 5700 пациентов из Нью-Йорка, Лонг-Айленда и округа Вестчестер (США) имелась АГ, также у 509 (49%) из 1043 пациентов г. Милан (Италия) регистрировалась гипертензия и у 17% СД, у 30,5% из 416 госпитализированных пациентов г. Юхань (Китай) имелась гипертензия и у 14,4% СД [5, 8, 9]. Проведенное исследование международного регистра АКТИВ, включившего 5808 пациентов из Российской Федерации, Республика Беларусь, Армения, Казахстан и Кыргызстан, показал высокую частоту встречаемости АГ (55,41%), ИБС (20,6), СД 2 типа (17,5%) [1].

Проведен анализ взаимосвязи уровня глюкозы и мочевой кислоты у всех респондентов с КТ-картиной перенесенной новой коронавирусной инфекции. Показано, что уровни глюкозы крови ($r=0,162$, $p=0,041$) и мочевой кислоты ($r=0,160$, $p=0,043$) положительно

Характеристика пациентов по степени поражения легких

	КТ-0	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4
Абс. число	27	60	42	26	6
%	16,8	37,3	26,1	16,1	3,7

Примечание. КТ - компьютерная томография.

коррелировали с тяжестью перенесенной инфекции.

Проведено исследование взаимосвязи систолического АД (САД) со степенью тяжести перенесенной инфекции. Нами получена сильная корреляционная связь ($r=0,373$, $p=0,000$), то есть чем выше показатели САД, тем тяжелее течение COVID-19. Также уровень САД коррелировал с КП IgG ($r=0,307$, $p=0,000$), с КП IgM взаимосвязи не получено ($r=0,070$, $p=0,380$).

Проведен анализ сопряженности перенесенной инфекции с АГ. Выявлено, что лица с АГ были подвержены более тяжелому течению COVID-19 в анамнезе. Если легкое течение заболевания было зарегистрировано почти в равной степени как у гипертоников, так и у нормотоников, то среднее и тяжелое течение в основном отмечалось у гипертоников - от 71,4 до 84,6% ($\chi^2=18,49$, $p=0,001$) (рис. 2). Степень АГ также имела корреляционную связь с тяжестью перенесенного COVID-19 ($r=0,386$, $p=0,000$).

Проведено исследование нарушений липидного обмена у участников пилотного проекта. У более половины как мужчин, так и женщин выявлена ГХС – 54,5 и 59,4% соответственно, статистической разницы не отмечалось ($p=0,552$). Атерогенная ГХС наиболее часто регистрировалась у мужчин (65,4%) по сравнению с женщинами (56,3%) ($p=0,386$), сниженный уровень ХС ЛПВП выявлен также у более половины респондентов (55,6 и 58,9% соответственно), достоверной разницы не было ($p=0,687$). Статистически значимо превышали концентрации ТГ у мужчин (62,2%) по сравнению с женщинами (41,2%) ($p=0,028$).

Проведен анализ взаимосвязи липидного спектра с тяжестью перенесенного COVID-19. Средние значения липидов не имели статистической разницы между мужчинами и женщинами, кроме концентраций ХС ЛПВП ($0,90\pm 0,03$ у мужчин и $1,12\pm 0,04$ у женщин, $p=0,000$) и ХС ЛПОНП ($0,69\pm 0,05$ и $0,50\pm 0,03$ соответственно, $p=0,002$).

С тяжестью перенесенной инфекции (по КТ легких) в постковидном периоде выявлена средней силы корреляционная связь ОХС ($r=0,187$, $p=0,018$), ХС ЛНП ($r=0,142$, $p=0,073$), ТГ ($r=0,251$, $p=0,001$), ХС ЛВП ($r=0,056$, $p=0,479$). Сравнивая по гендерному признаку, выявлено, что у мужчин обнаружена взаимосвязь с тяжестью КТ картины средних значений ОХС ($r=0,278$, $p=0,022$), ХС ЛНП ($r=0,251$,

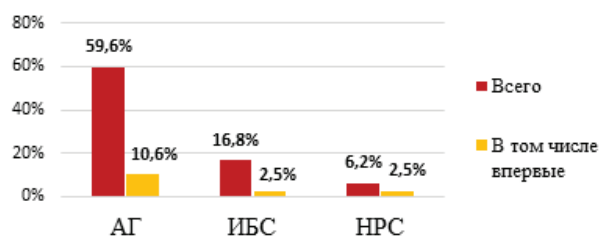


Рис. 1. Частота сердечно-сосудистой патологии у лиц, перенесших COVID-19

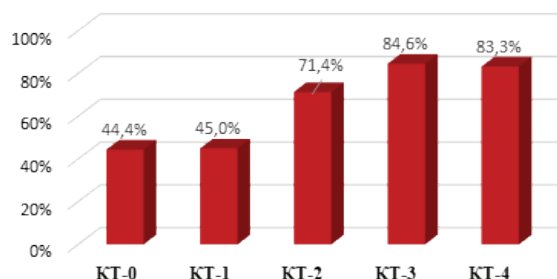


Рис. 2. Частота случаев артериальной гипертензии у перенесших COVID-19 в зависимости от степени поражения легких

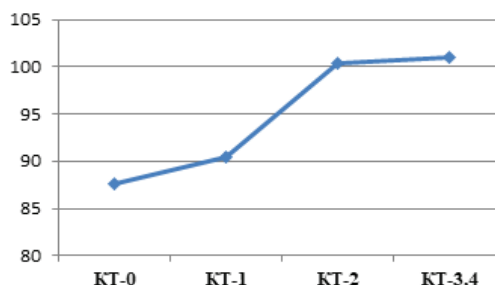


Рис. 3. Взаимосвязь объема талии с тяжестью перенесенного COVID-19 (по КТ картине), см

$p=0,039$), у женщин выявлена корреляция с уровнем ТГ ($r=0,294$, $p=0,004$). Нарушения липидного обмена часто сопровождают кардиоваскулярную патологию, наиболее распространенную у участников пилотного исследования с более тяжелым течением перенесенного COVID-19.

Немаловажную роль в развитии кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2-го типа играет АО. Отмечалась высокая частота АО как у мужчин (75%), так и у женщин (71%). Выявлена сильная корреляционная связь ОТ со степенью поражения легких при COVID-19 ($r=0,348$, $p=0,000$), чем больше ОТ, тем хуже протекало заболевание (рис. 3).

Таким образом, нами доказано сочетание артериальной гипертензии и новой коронавирусной инфекции, наиболее выраженное при тяжелом течении инфекции. Также показана взаимосвязь нарушений липидного, углеводного обмена и ожирения с тяжестью проявления заболевания. Са-

харный диабет возможно также явился фоновым коморбидным заболеванием, повлиявшим на течение и исход заболевания.

Заключение. Проведенное пилотное исследование прикрепленного населения г. Якутска с перенесенной новой коронавирусной инфекцией в анамнезе показало высокую вероятность долгосрочных ее последствий, которые явились возможным пусковым механизмом развития или осложнений имеющихся болезней сердечно-сосудистой системы. Выявлена высокая частота артериальной гипертензии, ожирения, липидно-метаболических нарушений. Показана взаимосвязь артериальной гипертензии, окружности талии, липидов, глюкозы и мочевого кислоты сыворотки крови с тяжестью перенесенной новой коронавирусной инфекции. Высокое распространение кардиоваскулярной патологии и ее факторов риска среди участников исследования требует длительного диспансерного наблюдения за паци-

ентами с постковидным синдромом, способствующего предотвратить преждевременную смерть от болезней системы кровообращения. Мероприятия включают выработку четких алгоритмов диспансеризации, организацию дистанционного способа консультирования пациентов, популяризацию здорового образа жизни, коррекцию модифицируемых факторов риска, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия и ожирение.

Литература

1. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Рос-

сийский кардиологический журнал. - 2021. - №4(26). - С.116-131. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.

International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-COV-2 survivors" (AKTIV SARS-COV-2): Analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19 / Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2021;4(76):116-131. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Карта распространения коронавируса. <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

Ministry of Health of the Russian Federation. Coronavirus spread map. <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (03.02.2022)

4. European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021-3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A. [et al.] Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Ad-

mitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.

6. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, Ibrionke O, Hanna A, Ranski A, Halalau A. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. J Intern Med. 2020;288(4):469-76. <https://doi.org/10.1111/joim.13119>.

7. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. J Community Health. 2020;45(6):1270-82. doi:10.1007/s10900-020-00920-x

8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020; ;323(20):2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

9. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

И.В. Аверьянова, Е.А. Луговая

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(ОН) ВИТАМИНА D У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.24

УДК 577.161.2 + 612.017.2

Проведено определение концентрации 25(ОН) витамина D с дальнейшим сравнительным анализом основных показателей физического развития, сердечно-сосудистой системы, биохимического и микроэлементного профиля организма у лиц с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D трудоспособного возраста, проживающих в Северном регионе.

Установлено, что для лиц с недостаточностью по уровню витамина D характерны нарушения со стороны показателей физического развития, сердечно-сосудистой системы, характеристик биохимического и микроэлементного профиля. В целом полученные результаты нашего исследования могут являться базой для формирования рекомендаций, направленных на коррекцию проявлений дефицита/недостаточности уровня витамина D у жителей Северо-Востока России.

Ключевые слова: мужчины трудоспособного возраста, 25(ОН) витамин D, Север, физическое развитие, сердечно-сосудистая система, биохимический профиль, микроэлементы.

The study examined the working-age population of the North region to determine 25 (OH) vitamin D concentrations and compared insufficient subjects (Group 1) with those having the proper/optimal vitamin D concentration (Group 2) in terms of main indicators of physical development, cardiovascular system, biochemical and trace element picture.

It is established that subjective vitamin D deficits develop disorders in physical development, cardiovascular system, as well as biochemical and trace element profiles. Our study can be applied for making recommendations on correcting vitamin D deficiency/insufficiency in residents of Russia's northeast.

Keywords: men of working age, 25 (OH) vitamin D, North, physical development, cardiovascular system, biochemical picture, trace elements.

Введение. Дефицит витамина D является проблемой общественного здравоохранения, поскольку он носит пандемический характер [24], затраги-

вая треть населения даже в тропических и субтропических регионах проживания [16]. Дефицит витамина D оценивают по концентрации в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D (25(ОН) витамина D), так как кровь является одним из инвазивных биомаркеров человека [27]. Помимо классического влияния витамина D на метаболизм кальция и фосфора и, в свою очередь, на здоровье костей и мышечной силы, современные научные исследования также показывают, что дефицит вита-

мина D может увеличить риск развития и «нескелетных» заболеваний, таких как сердечно-сосудистые [20], аутоиммунные заболевания, некоторые виды рака [19], повышения уровня артериального давления, депрессии, а также общей смертности [34]. Исследования последних лет показывают, что низкие концентрации в крови 25(ОН) витамина D были связаны с рядом хронических заболеваний, включая инсулино-резистентность [21] и сахарный диабет 2-го типа [18].

ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан: **АВЕРЬЯНОВА Инесса Владиславовна** – к.б.н., в.н.с., Inessa1382@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>, **ЛУГОВАЯ Елена Александровна** – к.б.н., доцент, директор, elena_plant@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6583-4175>

Недавние исследования показывают, что дефицит витамина D связан и с минеральным статусом пациента. Исходя из этого, важно оценить минеральный профиль организма с целью выявления скрытого минерального дисбаланса, связанный в том числе с дефицитом витамина D [37]. Микроэлементы играют важную роль в обменных процессах в организме; участвуют в регуляции обмена веществ, сосудистого тонуса, нервной деятельности, иммунного статуса, а также в функционировании всех органов и систем на ферментативном уровне.

Известно, что волосы – это определенный биомонитор, так как элементы постоянно откладываются в волосах по мере его роста и при этом снабжаются кровью [36]. Элементный состав волос (в отличие от крови или мочи) отражает длительное воздействие этих металлов, так как волосы являются индикатором прошлых изменений метаболизма и воздействия окружающей среды [1,7,13].

О роли химических элементов в связи с обменом витамина D достаточно хорошо известно [2]. Витамин D отвечает за уровень в крови таких минералов, как кальций и фосфор, он стимулирует минерализацию костной ткани и усиливает повторное усвоение кальция в почках. Слишком низкие уровни витамина D могут привести к нарушению метаболизма кальция и фосфата, а значит, провоцируют нарушения обмена веществ в костной ткани. В результате недостаточного усвоения кальция в кишечнике наблюдается усиленное высвобождение кальция из костей, что ведет к снижению плотности костной ткани и увеличивает риск переломов [8]. Дефицит ряда тиреоспецифических элементов в условиях зобной эндемии, таких как кобальт, железо, магний, селен, медь, цинк, часто сопутствует дефициту витамина D. «Северный дефицит» эссенциальных макро- и микроэлементов, обусловленный биогеохимией региона, бедными подзолистыми почвами, слабоминерализованными питьевыми водами, может являться одной из причин плохого усвоения витамина, даже поступающего в виде отдельной биодобавки. Особенность светового режима северных территорий – длительный темный период зимой, также приводит к угнетению функции усвоения витамина D и приводит к развитию хронического дефицита.

В целом, минеральный анализ волос – это неинвазивный, безболезненный, простой в сборе и не требующий

специальных условий хранения метод определения биомаркеров [39]. При этом необходимо учесть, что волосы также являются индикаторами дефицитных состояний в питании [11]. Исходя из вышесказанного, настоящее исследование является первым исследованием на территории Магаданской области, направленным на изучение основных показателей физического развития, сердечно-сосудистой системы, биохимического и микроэлементного профиля организма у лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D.

Материал и методы исследования. В исследованиях приняли участие 55 мужчин трудоспособного возраста (средний возраст $37,4 \pm 0,5$ года) из числа европеоидов, проживающих на территории Магаданской области, обследуемых в рамках программы научного мониторинга психофизиологического состояния лиц трудоспособного возраста в условиях Северо-Востока России «Арктика. Человек. Адаптация», проводимой в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Арктика» ДВО РАН (г. Магадан).

Исследование 25(OH) витамина D в сыворотке крови выполняли на автоматическом иммунохимическом анализаторе Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, США) с использованием технологии ACCESS-ИФА на субмикронных парамагнитных частицах в качестве твердой фазы и ферментативно усиленной хемилюминесценции как метода детекции. Для данного исследования в соответствии с критериями Клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (2016) использовали пороговые значения для оптимальной концентрации 25(OH) витамина D в сыворотке крови равной более 50 нмоль/л, а недостаточность концентрации 25(OH) витамина D в сыворотке крови определялась ниже 50 нмоль/л [5]. Исходя из этого, было сформировано две группы обследуемых: 1-я группа – мужчины с недостаточностью 25(OH) витамина D ($n=23$, 42%) и 2-я группа – лица с оптимальной концентрацией 25(OH) витамина D ($n=32$, 58%).

У двух обследуемых групп анализировали основные антропометрические характеристики: длину и массу тела с использованием медицинского ростомера и весов, из которых вычисляли индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). С использованием пакета программ «АИСТ» анализатора импедансного состава тела «Диамант-АИСТ» (ЗАО

«Диамант», Россия) определялось общее содержание жира (в % от массы тела) в организме. Показатели систолического (САД, мм рт.ст.) и диастолического (ДАД, мм рт.ст.) артериального давления, а также частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) измерялись на предплечье автоматическим тонометром Nissei DS-1862 (Япония).

Содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) определялось колориметрическим фотометрическим методом с использованием AU 680 (Beckman Coulter, США). Дислипидемию анализируемых характеристик определяли исходя из критериев Российских рекомендаций VII пересмотра 2020 г. [4] и на основе доклада экспертов NCEP [30].

Концентрацию витамина B12 (пмоль/л), тиреотропного гормона (ТТГ, мкМЕ/мл) определяли иммунохемилюминесцентным методом с использованием иммунохимического анализатора IMMULITE 2000 XPI Siemens Healthcare Diagnostics (США – Германия).

Оценку содержания химических элементов в организме проводили по изучению концентрации следующих микро- и макроэлементов (МЭ): Co, Cr, Fe, I, Mg, Mn, Se, V, Zn, Cu, P, Ca, в волосах с затылочной части головы спектрометрическим методом с индуктивно связанной плазмой на приборе NexION 300 ICP-MS (Perkin Elmer, Shelton, CT, USA) в лаборатории ООО «Микронутриенты» (г. Москва).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013) [40]. Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУН ИБПС ДВО РАН (№001/019 от 29.03.2019 г.). У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости (p) в работе при-

нимался равным 0.05; 0.01; 0.001 [2].

Результаты исследования. В табл. 1 представлены основные характеристики физического развития, сердечно-сосудистой системы, а также биохимического профиля организма у мужчин-северян с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D. Из приведенных данных видно, что из 26 проанализированных характеристик значимые отличия наблюдались по 17 показателям. При этом для группы мужчин со сниженной концентрацией 25 (ОН) витамина D были характерны значимо более высокие показатели массы тела, общего содержания жира в организме, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления, а также ЧСС с отсутствием возрастных отличий. Анализ основных показателей биохимического профиля выявил повышение концентрации витамина B12 и D в группе лиц с оптимальной концентрацией витамина D, что наблюдалось на фоне значимо более низких числовых величин относительно концентрации тиреотропного гормона, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов.

В табл. 2 представлены основные показатели микроэлементного профиля организма у лиц с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D. Полученные результаты указывают на то, что в целом для обследуемых 1-й группы характерен более выраженный дефицитный профиль микроэлементного состава.

На рисунке представлены корреляционные плеяды основных изученных параметров физического развития, сердечно-сосудистой системы, а также биохимического и микроэлементного профиля организма, которые характеризуются определенными различиями в зависимости от обеспеченности организма витамином D.

Из приведенных данных видно (табл. 1), что группа лиц со сниженными показателями витамина D характеризуется значимо более высокими показателями массы тела, общего содержания жира в организме, а также индекса массы тела. Известно, что индекс массы тела (ИМТ) является рекомендуемым во всем мире показателем для определения избыточного веса и ожирения. Помимо вышесказанного, ИМТ используется как важная характеристика пищевого статуса и, по ряду данных, сильно коррелирует с общим содержанием жира в организме, а также риском развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 1

Показатели физического развития, сердечно-сосудистой системы, биохимического профиля организма у лиц с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D

	Недостаточность витамина D	Оптимальная концентрация витамина D	Уровень значимости различий
Возраст, лет	37,2±1,2	37,5±1,0	p=0,82
Масса тела, кг	86,6±1,5	82,7±1,2	p<0,05
Общее содержание жира, %	20,2±0,8	17,7±0,7	p<0,05
ИМТ, кг/м ²	26,8±0,4	25,6±0,3	p<0,01
САД, мм рт.ст.	128,0±1,8	122,4±1,7	p<0,05
ДАД, мм рт.ст.	84,3±1,9	78,1±1,6	p<0,05
ЧСС, уд./мин	69,1±2,3	62,7±1,8	p<0,05
Витамин В ₁₂ , пмоль/л	189,80±9,71	251,10±18,30	p<0,05
Витамин D, нмоль/л	42,50±1,06	77,67±2,10	p<0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	2,75±0,15	2,31±0,10	p<0,05
Холестерин, ммоль/л	6,25±0,19	5,62±0,14	p<0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,05	1,42±0,07	p=0,91
ЛПНП, ммоль/л	4,26±0,16	3,73±0,18	p<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,80±0,19	1,16±0,12	p<0,01

Таблица 2

Показатели микроэлементного профиля организма у лиц с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D

Показатель, мкг/г	Недостаточность витамина D	Оптимальная концентрация витамина D	Уровень значимости различий	Референсные значения [6], мкг/г
Co	0,008±0,001	0,011±0,001	p<0,01	0,004-0,3
Cr	0,46±0,04	0,40±0,03	p=0,23	0,04-1
Fe	29,58±4,47	18,13±1,57	p<0,05	7-40
I	0,22±0,02	0,56±0,05	p<0,001	0,15-10
Mg	31,20±1,20	39,64±3,60	p<0,05	20-200
Mn	0,38±0,03	0,46±0,03	p=0,07	0,15-2
Se	0,50±0,03	0,61±0,05	p<0,05	0,25-2
V	0,03±0,00	0,02±0,00	p=0,10	0,005-0,1
Ca	280,0±26,6	301,8±27,0	p=0,54	200-2000
Zn	181,56±13,97	182,57±11,88	p=0,96	125-400
Cu	12,06±0,73	12,26±0,99	p=0,84	9-40
P	172,8±7,8	189,6±6,8	p=0,72	120-200

[32]. Вместе с тем указывается на то, что взаимосвязь между показателем ИМТ и общим содержанием жира в организме недостаточно сильна, для точной оценки важна выраженность ожирения в индивидуальном порядке, так как использование ИМТ при оценке ожирения не позволяет учитывать состав тела [38]. Исходя из этого, показатель общего содержания жира в организме является истинным фактором риска кардиометаболического здоровья и продолжительности жизни человека, тогда как применение ИМТ носит приблизительный характер и является недостаточным [32]. Показано, что

общее содержание жира в организме является более точным показателем метаболического фенотипа, чем ИМТ [22]. Полученные данные выявили, что в группе лиц с недостаточностью концентрации витамина D преобладают мужчины с ИМТ, превышающим нормативные диапазоны для нормальной массы тела (25кг/м²) и в сумме частота встречаемости варьирует в пределах 78% против 40% в группе лиц с оптимальной концентрацией витамина D, что согласуется с данными, представленными в работе Т.Л. Кароновой, где пациенты с нормальным ИМТ имели более высокий уровень 25 (ОН) вита-

мина D, чем пациенты с избыточной массой тела и ожирением ($52,5 \pm 2,8$ и $44,8 \pm 2,0$ нмоль/л, $p < 0,05$) [26]. Также показано, что ожирение способствует снижению концентрации витамина D в сыворотке крови, которая в результате избыточной массы тела распределяется в больших объемах [10]. Этот факт определяет снижение биодоступности витамина D, получаемого из пищи и синтезируемого в коже [26]. В целом, полученный результат анализа основных соматометрических характеристик может рассматриваться как признак ухудшения показателей физического развития в группе мужчин с недостаточностью 25 (ОН) витамина D.

У 49% добровольцев обнаружен дефицит ванадия (табл. 2). Недостаток ванадия может сопровождаться снижением уровня холестерина и повышением содержания триглицеридов, печеночных липидов и фосфолипидов в плазме крови, а также увеличением гематокрита, что может вызвать увеличение риска развития атеросклероза и сахарного диабета. В табл. 2 показаны статистически значимые отличия в содержании хрома у лиц двух групп. Дисбаланс хрома приводит к развитию атеросклероза, ожирения, снижению генеративной функции и работы щитовидной железы. Поскольку хром является медиатором инсулинового сигнала в инсулинозависимых тканях, дефицит этого элемента последовательно сопровождается нарушениями глюкозного и липидного обменов и снижением чувствительности к инсулину [31].

Анализ основных показателей сердечно-сосудистой системы выявил значимо более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления у мужчин с недостаточной концентрацией витамина D в сыворотке крови. Увеличение основных показателей сердечно-сосудистой системы, наблюдаемое у обследуемых мужчин 1-й группы, свидетельствует о напряжении в деятельности системы кровообращения. В некоторых исследованиях было отмечено, что снижение концентрации 25(ОН) витамина D в сыворотке крови коррелирует с повышением артериального давления [35].

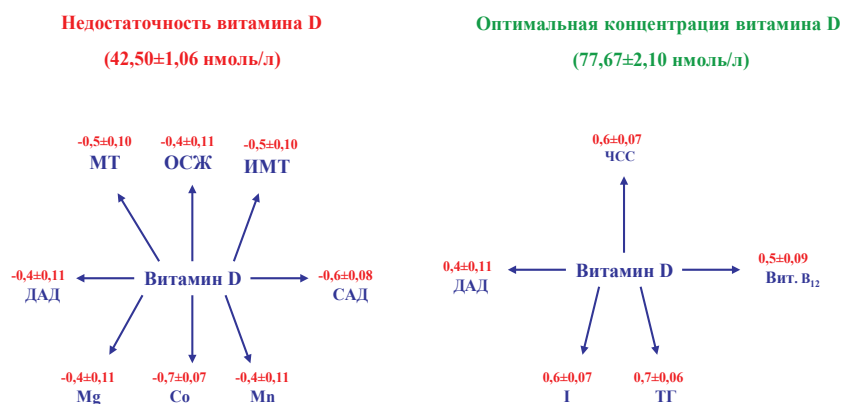
Наше исследование биохимических показателей липидного обмена выявило следующую картину: так, для группы лиц с недостаточностью концентрации 25 (ОН) витамина D были характерны значимо более высокие показатели общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что наблюдалось на фоне отсутствия

различий относительно концентрации липопротеидов высокой плотности. При этом для мужчин 1-й группы была характерна более высокая частота встречаемости нарушений липидограмм, которая проявлялась гипертриглицеридемией у 38% обследуемых, гиперхолестеринемией, выявленной в 69% случаев, повышением ЛПНП у 95% мужчин против выявленной гипертриглицеридемии у 10%, гиперхолестеринемией у 53% и повышением ЛПНП у 75% в группе с оптимальной концентрацией 25(ОН) витамина D. В целом, проведенные исследования выявили более атерогенный липидный профиль в группе мужчин с недостаточным проявлением относительно концентрации 25(ОН) витамина D, тогда как для обследуемых с оптимальной концентрацией 25(ОН) витамина D был характерен более благоприятный липидный профиль.

Дефицит витамина B12 является общемировой проблемой, особенно в развивающихся странах, где дефицит распространен во всех возрастных группах [25]. В развитых странах дефицит витамина B12 наиболее часто встречается в пожилом возрасте, однако распространенность в более молодых возрастных группах может быть выше, чем считалось ранее [25]. Известно, что дефицит этого витамина может привести к широкому спектру неврологических, гематологических и нервно-психических расстройств [23]. В дополнение к вышеупомянутым расстройствам дефицит витамина B12 также может оказывать косвенное влияние на показатели сердечно-сосудистой системы [15]. Концентрация витамина B12 определялась дефицитной и низкой, когда уровень в сы-

воротке крови был ниже 200 пг/мл (147 пмоль/л) и ниже 400 пг/мл (296 пмоль/л) соответственно [12]. Исходя из данных критериев, для группы мужчин с недостаточностью по уровню витамина D дефицит B12 был выявлен у 25% обследуемых, 69% характеризовались низким содержанием и только у 6% был отмечен оптимальный уровень концентрации витамина B12. Тогда как для мужчин с оптимальной концентрацией относительно витамина D дефицит содержания витамина B12 был зафиксирован у 12% выборки, недостаточность была характерна для 63% обследуемых и у 25% был отмечен оптимальный уровень витамина B12. При этом показано, что низкий уровень витамина B12 связан с высоким уровнем жировых отложений у здоровых взрослых, не страдающих ожирением [9], что в полной мере согласуется с нашими данными ввиду более высоких значений ИМТ и общего содержания жира у лиц со значимо низкими значениями витамина B12. В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что для групп мужчин с недостаточностью витамина D в большей степени характерны и дефицитные проявления относительно содержания витамина B12.

Необходимо отметить, что у 78% добровольцев обнаружен дефицит кобальта, что является общей характеристикой «северного» микроэлементного статуса. При дефиците кобальта нарушается синтез витамина B12, происходит эндемическое снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз), возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаются замедление развития у детей, анемия, расстройства ЦНС и депрессии.



Корреляционный анализ физического развития, сердечно-сосудистой системы, биохимического и микроэлементного профиля организма у лиц с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D: МТ – масса тела, кг; ОСЖ – общее содержание жира в организме, %; ИМТ – индекс массы тела, кг/м²; САД – систолическое артериальное давление, мм рт.ст.; ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.; ЧСС – частота сердечных сокращений, уд./мин; ТГ – триглицериды, ммоль/л

Функция щитовидной железы чаще всего контролируется путем измерения тиреотропного гормона (ТТГ). Субклинический гипотиреоз обычно определяется как уровень ТТГ выше референсного диапазона, в то время как уровень тиреоидных гормонов остается в пределах нормы [29].

Полученные в нашем исследовании уровни ТТГ у мужчин двух анализируемых групп значительно ниже используемого в настоящее время верхнего контрольного предела – 4,2 мКМЕ/л [17], но для группы с недостаточностью витамина D средние величины ТТГ находились значительно выше порогового значения, равного 2,5 мКМЕ/л, которое было предложено NACB для определения доклинического гипотиреоза [14]. При этом показано, что увеличение уровня ТТГ связано с повышением уровня липидов в сыворотке крови и риском развития атеросклероза [33], что соответствует результатам основных характеристик липидного профиля в группе обследуемых с недостаточностью витамина D. Дефицит йода, достоверно выраженный в группе с дефицитом витамина D, может приводить к гипотиреозу, нарушению работы сердечно-сосудистой системы, снижению репродуктивной функции, задержке физического и психического развития, снижению когнитивных функций, особенно в условиях ранее нами установленной зобной эндемии.

В табл. 2 представлены основные показатели минерального профиля у обследуемых мужчин-северян двух групп. Мы видим значимые отличия в содержании биоэлементов в обеих группах. Магний, марганец, ванадий и селен [31] играют важную роль в метаболизме углеводов и жиров, нарушение которых выявлено у лиц 1-й группы.

Корреляционный анализ основных изученных характеристик физического развития, сердечно-сосудистой системы, а также биохимического и микроэлементного профиля организма, представленный на рисунке, показал, что для лиц с недостаточностью относительно концентрации витамина D характерна более жесткая межсистемная корреляционная плеяда, имеющая отрицательный характер с включением анализируемых характеристик из числа показателей физического развития, сердечно-сосудистой системы и микроэлементного профиля. При этом отрицательный характер связей с показателями химических элементов на фоне их дефицитных проявлений может отражать дисрегуляторный

характер взаимосвязей. Чем менее устойчива система, тем больше связей внутри нее образуется. Сильные связи магния и марганца с недостаточностью витамина D могут свидетельствовать о риске развития неврологических состояний, нарушению обмена глюкозы, остеодистрофии, ломкости костей, особенно на фоне пониженных концентраций кальция и фосфора в этой группе. Для мужчин-северян с оптимальной концентрацией витамина D в крови отмечен иной характер корреляционной межсистемной плеяды, характеризующийся отсутствием связей с показателями физического развития, что может быть следствием более оптимальных величин ИМТ и общего содержания жира в организме обследуемых данной группы. Отрицательные корреляции между 25(ОН)D и ИМТ ($r=-0,17$, $p=0,03$) были отмечены и в работе Т.Л. Кароновой [26]. Также для лиц данной группы был отмечен прямой характер взаимосвязей с показателями систолического и диастолического артериального давления, а также с концентрацией витамина B12, уровня триглицеридов в крови и концентрацией йода в организме.

Заключение. Таким образом, сравнительный анализ основных характеристик функционального статуса, а также биохимического и микроэлементного профиля организма выявил ряд различий в зависимости от уровня витамина D у обследуемых мужчин-северян. Так, полученные исследования показали, что группа лиц, характеризующаяся недостаточностью по уровню витамина D в крови, имеет значительно более высокие показатели ИМТ, а также общего содержания жира в организме, что может рассматриваться как признак ухудшения показателей физического развития в данной группе обследуемых. В целом, проведенные исследования выявили более атерогенный липидный профиль в группе мужчин с недостаточным проявлением относительно концентрации 25(ОН) витамина D, что проявляется более высокой частотой встречаемости дислипидемии относительно ЛПНП, ОХС и концентрации триглицеридов. Тогда как для обследуемых мужчин-северян с оптимальной концентрацией 25(ОН) витамина D данные липидограмм отражают сдвиг в сторону «более здорового» липидного профиля.

Также полученные данные свидетельствуют о том, что для группы мужчин с недостаточностью витамина D в большей степени характерны и дефицитные проявления относительно

содержания витамина B12. Анализ основных показателей сердечно-сосудистой системы выявил значимо более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления у мужчин с недостаточной концентрацией витамина D в сыворотке крови, что свидетельствует о напряжении в деятельности системы кровообращения и наблюдается на фоне более высоких показателей тиреотропного гормона, величины которых отражают развитие доклинического гипотиреоза у представителей данной группы.

Корреляционный межсистемный анализ уровня концентрации витамина D с характеристиками физического развития, сердечно-сосудистой системы, а также показателями биохимического и микроэлементного профиля выявил дисрегуляторный характер ее проявления в группе лиц с недостаточным проявлением витамина D в организме, что отражалось в виде увеличения жесткости корреляционной плеяды и отрицательного характера всех выявленных корреляционных связей.

Результаты настоящего исследования могут быть полезны не только для фактической оценки обеспеченностью организма человека витамином D, но также по комплексу отклонений других функциональных параметров, не требующих инвазивных и затратных методов исследования, предположить наличие дефицита витамина D как на индивидуальном уровне, так и при исследовании групп трудоспособного населения (например, выезжающих на вахту, в море и т.д.), т.е. могут являться прогностическими маркерами дефицита витамина D.

В целом полученные результаты нашего исследования могут являться базой для формирования рекомендаций, направленных на коррекцию проявлений дефицита/недостаточности уровня витамина D у жителей Северо-Востока России.

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

Литература

1. Агаджанян Н.А. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации / Н.А. Агаджанян, А.В. Детков, В.Ю. Скальный // Экология человека. – 2013. – №11. – С. 3-12.
- Agadzhanian N.A. Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of nation health management / N.A. Agadzhanian, A.V.Skalnyj, V.Ju. Detkov // Human ecology. – 2013. – Vol.11. – P. 3-12
2. Боровиков В.П. Статистика. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов (2-е издание) / В.П. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
- Borovikov V.P. Statistica. The Art of Analyzing Data on a Computer: For Professionals. – SPb.: Piter, 2003. – 688 p.
3. Влияние алиментарной недостаточности кальция, магния и йода на витаминный статус крыс / О.А. Вржесинская, В.М. Коденцова, Н.А. Бекетова [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2021. – № 22(1). – С.52-59. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-1-52-59.
- Influence of alimentary insufficiency of calcium, magnesium and iodine on rat vitamin status / O.A. Vrzhesinskaya, V.M. Kodentsova, N.A. Beketova, O.V. Kosheleva, L.V. Shevyakova, S.N. Leonenko et al. // Microelements in medicine. – 2021. – Vol. 22(1). – P.52-59
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – №1(38). – С.7-40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. russian recommendations VII revision / V.V. Kuharchuk, M.V. Ezhov, I.V. Sergienko [et al.] // Atherosclerosis and dislipidemia. – 2020. – Vol. 1(38). – P.7-40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
5. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2016. – №4. – С. 60-61. doi: 10.14341/probl201662460-84.
- Russian association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults / E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya, Zh.E. Belaya [et al.] // Issues of endocrinology. –2016. – Vol.4. – P. 60-61. doi: 10.14341/probl201662460-84
6. Скальный А.В. Референтные значения концентраций химических элементов в волосах, полученные методом ИСП–АЭС (АНО Центр биотической медицины) / А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – №4 (1). – С. 55-56.
- Skalny A.V. Reference values of the concentration of chemical elements in the hair, obtained by the isp-npp method (ANO center for biotic medicine) / A.V. Skalny // Microelements in medicine. – 2003. – Vol.4 (1). – P.55-56.
7. Скальный А.В. Диагностика и коррекция элементного статуса человека как основа персонализированного превентивного подхода к снижению частоты социально значимых болезней цивилизации на территориях / А.В.Скальный // Терапевт. – 2020. – № 1. – С.81-87. DOI: 10.33920/MED-12-2001-11
- Skalny A.V. Diagnosis and correction of the elemental status as the basis of a personalized preventive approach to reducing the frequency of socially significant diseases of civilization in the territories / A.V. Skalny // Terapevt. – 2020. – Vol.1. – P.81-87.
8. Ушакова О.В. Метаболизм витамина D и его практическое применение в клинической практике / О.В. Ушакова, О.В. Поликарпова //Здравоохранение Дальнего Востока. – 2014. – №3(61). – С. 68-72.
- Ushakova O.V. Vitamin D metabolism and it's usage in everyday clinical practice / O.V. Ushakova, O.V.Polikarova // Far East health care. – 2014. – Vol. 3(61). – P. 68-72.
9. Alarcon-Ruiz C.A. Vitamin B12 Associated to Total Body Fat in Healthy Non-Obese Adults According to Insulin Resistance Status / C.A. Alarcon-Ruiz, B. Pantoja-Torres, M. Guarnizo-Poma, H. Lazaro-Alcantara, S. Paico-Palacios, M.G. Moscoso-Porras, et al.//Metabolism. – 2021. Vol. – 116. P.154619 https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154619
10. Al-Suhaimi E.A. Endocrine roles of vitamin K-dependent osteocalcin in the relation between bone metabolism and metabolic disorders. Rev/ E.A. Al-Suhaimi, M.A. Al-Jafari // Endocr. Metab. Disord. – 2019. – Vol. 21(1). – P. 117-125 https://doi.org/10.1007/s11154-019-09517-9
11. Apostoli P. Elements in environmental and occupational medicine / P. Apostoli //J. Chromatogr. – 2002. – Vol. 778(1-2). – P.63-97 https://doi.org/10.1016/s0378-4347(01)00442-x
12. Araujo J.R. Folate and aging: role in mild cognitive impairment, dementia and depression/ J.R. Araujo, F. Martel, N. Borges, J.M. Araujo, E. Keating //Ageing Res. Rev. – 2015. – Vol. 22. – P.9-19 https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.005
13. Ashraf W. Concentrations of selected metals in scalp hair of an occupationally exposed population segment of Pakistan/ W. Ashraf, M. Jaffar //Int. J. Environ. Stud. – 1997. – Vol. 51(4). – P. 313-321 https://doi.org/10.1080/00207239708711089.
14. Baloch Z. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z. Baloch, P. Carayon, B. Conte-Devoix, L.M. Demers, U. Feldt-Rasmussen, J.F. Henry et al. // Thyroid. – 2003. – Vol.13(1). – P.3-126. https://doi.org/10.1089/105072503321086962
15. Carmel R. Update on cobalamin, folate and homocysteine / R. Carmel, R. Green, D.S. Rosenblatt, D. Watkins // Hematology. – 2003. – Vol.1. – P.62-81 https://doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.62
16. Daly R.M. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: A national, population-based study / R.M. Daly, C. Gagnon, Z.X. Lu, D.J. Magliano, D.W. Dunstan, K.A. Sikaris et al. //Clin. Endocrinol. – 2012. – Vol. 77(1). – P. 26-35. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04320.x
17. Ebert C. Elecsys TSH, FT4, T4, T-up-take, FT3 and T3. Clinical results of a multicenter study / C. Ebert, C. Bieglmayer, J. Igari et al. //Wien Klin Wochensh. – 1998. – Vol. 110(3). – P.27-40 https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.08.391
18. Forouhi N.G. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies/ N.G. Forouhi, Z. Ye, A.P. Rickard, K.T. Khaw, R. Luben, C. Langenberg, N.J. Wareham //Diabetologia. – 2012. – Vol. 55(8). – P. 2173-2182. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2544-y
19. Garland C. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective / C. Garland, E.D. Gorham, S.B. Mohr, F.C. Garland //Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19(7). – P. 468-483. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.03.021
20. Ginde A.A. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults/ A.A. Ginde, R. Scragg, R.S. Schwartz, C.A. Camargo //J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – Vol.57(3). – P. 1595-1603. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x
21. Gloth F. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder/ F. Gloth, W. Alam, B. Hollis //J. Nutr. Health Aging. – 1999. – Vol.3. – P. 5-7.
22. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function /G.H. Goossens // Obes. Facts. – 2017. – Vol.10(3). – P. 207-215. https://doi.org/10.1159/000471488
23. Green R. Physiology, dietary sources, and requirements/ R. Green //Academic Press. –2013. – Vol. 4. – P.351-356 https://doi.org/10.1016/b978-0-12-375083-9.00056-8
24. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health/ M.F. Holick // Pubic Health Rev. – 2010. – Vol. 32(1). – P.267-283. https://doi.org/10.1007/bf03391602
25. Irevall T. B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms / T. Irevall, I. Axelsson, M. Naumburg // Acta Paediatr. – 2017. – Vol.106(1). – P.101-104 https://doi.org/10.1111/apa.13625
26. Karanova T. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study/ T. Karanova, A. Andreva, I. Nikitina, O. Belyaeva, E. Mokhova, O. Galkina et al // Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. –2016. – Vol. 164. – P. 230–234 https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
27. Kazi T.G. Estimation of toxic metals in scalp hair samples of chronic kidney patients/ T.G. Kazi, N. Jalbani, N. Kazi, M.B. Arain, M.K. Jamali, H.I. Afridi et al. // Biol. Trace Elem. Res. – 2009. – Vol.127(1). – P.16-27 https://doi.org/10.1007/s12011-008-8222-8
28. Lecube A. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects /A. Lecube, J.A. Baena-Fustegueras, J.M. Fort, D. Pelegrí, C. Hernández, R. Simó // PloS One. – 2012. – Vol. 7(6). – P.0599 https://doi.org/10.1111/cen.12216
29. Li Y. Estimated change in prevalence of abnormal thyroid-stimulating hormone levels in China according to the application of the kit-recommended or NACB standard reference interval /Y. Li, Z. Shan, W. Teng // EclinicalMedicine. – 2021. – Vol.32. – P.100723 https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100723
30. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report //Circulation. – 2002. – Vol. 106(25). – P. 3143-3421 https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143
31. Panchal S.K. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome / S.K. Panchal, S. Wanyonyi, L. Brown // Curr. Hypertens. Rep. – 2017. – Vol.19(3). – P. 32-56 https://doi.org/10.1007/s11906-017-0701-x
32. Rönnlund M. Midlife level and 15-year changes in general cognitive ability in a sample of men: The role of education, early adult ability, BMI, and pulse pressure / M. Rönnlund, A.

Sundström, S. Pudas// Intelligence. – 2017. – Vol.61. – P. 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2017.01.007>

33. Santos-Palacios S. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population/ S. Santos-Palacios, A. Brugos-Larumbe, F. Guillén-Grima, J.C. Galofré //Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – Vol.79(6). – P. 874-881 <https://doi.org/10.1111/cen.12216>

34. Schottker B. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / B. Schottker, D. Ball, C. Gellert, H. Brenner // Ageing Res Rev. – 2013. – Vol.12(2). – P.708-718. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.004>

35. Scragg R. Serum 25-hydroxyvitamin D,

ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell //Am J Hyperten. – 2007. – Vol. 20(7). – P. 713-719 <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017>

36. Sela H. Biomonitoring of hair samples by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS) /H. Sela, Z. Karpas, M. Zoriy, C. Pickhardt, J.S. Becker //Int. J. Mass Spectrom. – 2007. – Vol. 261(2-3). – P. 199-207 <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2006.09.018>

37. Shenkin A. Basics in clinical nutrition: Trace elements and vitamins in parenteral and enteral nutrition/ A. Shenkin // SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. – 2008. – Vol. 3(6). – P. 293-297 <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.07.011>

38. Stocker H. Secular Trends in BMI and Waist Circumference and the Prevalence of Overweight and Obesity in Austrian Candidates for Conscript from 2007 to 2016. / H. Stocker //International conference knowledge-based organization. – 2019. – Vol.25(2). – P. 361-367. <https://doi.org/10.2478/kbo-2019-0107>

39. Tan C. Screening of prostate cancer by analyzing trace elements in hair and chemometrics /C. Tan, H. Chen //Biol. Trace Elem. Res. – 2011. – Vol.144(1-3). – P.97-108 <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9038-5>

40. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol.310. – P. 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.25

УДК: 616.43, 616-06

Н.Э. Альтшулер, Е.И. Алещенко, М.Б. Куцый, Н.М. Кругляков

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ СТРЕССОРОВ НА НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Взаимосвязь между иммунной системой и ЦНС при воздействии стрессоров приводит к стереотипным ответам, включающим в себя вегетативные, эндокринные и поведенческие компоненты. Но, несмотря на крайне важную роль нейроэндокринных факторов в реализации критических состояний, детально их значение, а также показания и меры воздействия на них до сих пор не изучены. Дальнейшее изучение и создание концепции об эндокринопатиях критических состояний в перспективе может стать основанием для оценки эндокринного статуса пациента с целью принятия решения о необходимости проведения заместительной терапии.

Ключевые слова: критическое состояние, эндокринопатия, реактивность, тиреоидные гормоны, ТТГ, кортизол, АКТГ.

The relationship between the immune system and the central nervous system when exposed to stressors leads to stereotyped responses that include autonomic, endocrine and behavioral components. But, despite the extremely important role of neuroendocrine factors in the implementation of critical conditions, their significance, as well as indications and measures of influence on them, have not yet been studied in detail. Further study and the concept of endocrinopathies of critical conditions in the future will be the basis for assessing the endocrine status in order to resolve the issue of the need for substitution therapy.

Keywords: critical condition, endocrinopathy, reactivity, thyroid hormones, TSH, cortisole, ACTH.

Введение. Критическое состояние – это комплекс патофизиологических изменений в организме, требующих замещения функций жизненно важных

органов и систем для предотвращения неминуемой смерти. К тяжелым физическим стрессорам, вызывающим критическое состояние, относят множественную травму, церебральные инсульты, инфаркт миокарда, острую дыхательную недостаточность, сепсис, различные виды шока [15].

Совокупность сложных приспособительных реакций организма человека, направленных на устранение или максимальное ограничение действия различных факторов внешней или внутренней среды организма, представлена в виде гомеостатического алгоритма, который можно рассмотреть как поэтапное развитие физиологической и патологической реактивности [2]. Физиологическая реактивность организма обуславливает его тонкий дифференцированный ответ на действие факторов внешней среды, то есть определяет количественные и ка-

чественные особенности ответной реакции [2]. При этом под патологической реактивностью понимают особую форму реактивности, характеризующуюся относительно устойчивой, извращенной формой реагирования организма на соответствующей раздражитель. Это находит свое выражение в новых ответных реакциях, не имеющих места в условиях физиологической реактивности, в их необычной интенсивности и длительности [5]. Патологическая реактивность может быть спасательной операцией для организма, либо губительным механизмом, или является и тем, и другим одновременно.

Важнейшую роль в формировании развития физиологической, а впоследствии и патологической реактивности организма, при критических состояниях играют нейроэндокринная и нейроиммунная системы.

В понятие нейроэндокринной си-

АО «Европейский медицинский центр», Москва: **АЛЬТШУЛЕР Натаван Эльшад** – к.м.н., врач-эндокринолог, врач анестезиолог-реаниматолог, natavan.altshuler@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>, **АЛЕЩЕНКО Елена Игоревна** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением, <https://orcid.org/0000-0003-0193-5732>, **КУЦЫЙ Михаил Борисович** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, руковод. Операционного центра, <https://orcid.org/0000-0003-0096-905X>. **КРУГЛЯКОВ Николай Михайлович** – врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением, Государственный НЦ Российской Федерации-Федеральный медицинский биофизич. центр им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>.

системы входят множественные связи между эндокринной и центральной нервной системами (ЦНС), их взаимоотношения при контроле гомеостаза, а также при формировании ответа на воздействия стрессоров окружающей среды [5].

При этом стимуляция иммунной системы посредством чужеродных патогенов приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному взаимодействию во избежание развития критического состояния. Оно формируется посредством интеграции притока информации от блуждающего нерва, периферических цитокиновых взаимодействий с рецепторами в области органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в пределах ЦНС. Это приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному ответу при развитии критического состояния [12].

Ведущие системы мозга, участвующие в контроле гомеостаза. *Гипоталамус* является ключевым интегративным центром гомеостатической регуляции нейроиммуноэндокринного ответа. Гипоталамус способен анализировать информацию, получаемую от коры, гиппокампа, таламуса, базальных ганглий, ретикулярной формации, ядер продолговатого и спинного мозга, оценивать состав ликвора, крови и формировать координированные ответы путем изменения эфферентной иннервации ключевых регуляторных точек, к которым относятся аденогипофиз и нейрогипофиз, кора головного мозга, премоторные и моторные нейроны ствола головного мозга и спинного мозга, а также автономные преганглионарные нейроны [12].

Гипоталамус – небольшая область мозга, являющаяся частью нейронного континуума, простирающегося от среднего мозга до базальных областей конечного мозга и тесно связанных с филогенетически древней обонятельной системой [11].

Взаимодействие гипоталамуса с огромным количеством различных отделов нервной системы через афферентные и эфферентные связи необходимо для того, чтобы координировать все вегетативные процессы в организме [3, 19]. В свою очередь, вегетативная нервная система (ВНС), действуя в содружестве с эндокринной системой и различными ядрами ствола мозга, регулирует жизненно важные функции, необходимые для поддержания постоянства внутренней среды организма в узких границах [3]. Под влиянием ВНС в том числе находится

тимус – *центральный орган лимфоцитопоза и иммуногенеза*. Исключением являются селезенка, надпочечники, гладкая мускулатура сосудов кожи, потовые железы, так как они находятся под влиянием только симпатической нервной системой, что определяет их роль в незамедлительной стресс-реакции [3].

Лимбическая система. Главным биологическим предназначением *лимбической системы* является формирование поведения, увеличивающего шансы на выживание организма [3].

Одними из основных структур лимбической системы являются гиппокамп и миндалевидные тела. Миндалевидные тела обеспечивают важные поведенческие функции, такие как тревога и страх. Гиппокамп играет важную роль в формировании обучения и памяти и позволяет сравнить настоящий стресс с прошлым опытом, обеспечивая максимально адекватную реакцию в условиях стресса. Влияние гиппокампа и миндалевидных тел на гипоталамус и ВНС осуществляется через свод, который является главным эфферентным пучком гиппокампа. Наличие высокой плотности глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе дает ему возможность подавлять синтез кортикотропин-рилизинг-гормона. В то же время одно из биологических предназначений миндалевидных тел – активировать гипоталамо-гипофизарную систему [3].

Катехоламинергические нейроны. К одной из важных систем ствола мозга, участвующих в регуляции управления сознанием, относят катехоламинергические нейроны: дофаминергические, норадренергические и адренергические системы [9, 17].

Нейроны, содержащие норадреналин, сконцентрированы в стволе головного мозга. Основным местом их расположения является голубое пятно, включающее в себя также ядро одиночного тракта, дорсальное моторное ядро блуждающего нерва. Аксоны клеток голубого пятна направлены в сторону коры больших полушарий, гиппокампа, миндалевидных тел, таламуса и гипоталамуса [9].

Часть нейронов дофаминергической системы локализованы в гипоталамических ядрах, аксоны которых заканчиваются в срединном возвышении [37]. Аксоны другой части нейронов расположены в околожелудочковом пространстве в области третьего и четвертого желудочков и проецируются на ствол мозга и промежуточный мозг [9, 21].

Эфферентные пути адренергических нейронов находятся в продолговатом мозге и идут к дорсальному ядру блуждающего нерва, ядру одиночного пути, голубому пути, перивентрикулярному серому веществу варолиева моста и среднего мозга, гипоталамусу и паравентрикулярным ядрам [29].

Таким образом, вся система гомеостаза зависит от тесного взаимодействия лимбической системы, распознающей и анализирующей опасность с гипоталамической, норадренергической системами, напрямую модулирующими метаболические, иммунные и гемодинамические реакции.

«Окна» гематоэнцефалического барьера. Органы, окружающие желудочки головного мозга, служат важным связующим звеном между периферическими метаболическими сигналами и группами клеток головного мозга, регулирующими координированные эндокринные, вегетативные и поведенческие реакции. Это специализированные структуры, расположенные по средней линии головного мозга вдоль III и IV желудочков [12, 27, 35]. В их состав входит сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган, срединное возвышение, нейрогипофиз, субкомиссуральный орган и самое заднее поле. Данные структуры мозга лишены гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и являются «окнами для системы циркуляции крови», позволяющими таким молекулам, как белки, пептидные гормоны, цитокины, липополисахариды, относительно свободно проникать в ткань мозга. Таким образом, нейроны и глиальные клетки (микроглия и астроциты), расположенные в органе, окружающем желудочки мозга, имеют доступ к макромолекулам. Некоторые из органов, окружающих желудочки мозга, имеют нейрональные контакты с группами ядер гипоталамуса, регулирующие гомеостаз [12].

Взаимосвязь между иммунореактивностью и органами, окружающими желудочки мозга, осуществляется за счет экспрессии на их поверхности компонентов врожденной и адаптивной иммунных систем, таких как толл-подобные рецепторы и рецепторы цитокинов, включая рецепторы интерлейкина (IL) 1 β , IL6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α [22, 25, 32].

Гипоталамо-гипофизарная система – гуморальный компонент комплексной нервной и эндокринной систем, реагирующий на воздействие внутренних и внешних стрессоров. Активизация центрального симпати-

ческого тракта начинается в миндалевидных телах, являющихся зонами тревоги и стресса, а также в многочисленных ядрах гипоталамуса и ретикулярной формации. Этот путь, проходя средний мозг, дно IV желудочка, спускается в боковые рога спинного мозга – в первые нейроны симпатической нервной системы [3]. Усиление симпатической активности приводит к состоянию физического напряжения и готовности к стрессу. Воздействие физических стрессоров начинается с активизации мозгового слоя надпочечников, выделяющего норадреналин и адреналин, которые оказывают симпатическое влияние на периферическое сосудистое русло [3].

Секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом находится под контролем кортикотропин-рилизинг-гормона и в меньшей степени зависит от антидиуретического гормона. АКТГ стимулирует секрецию кортизола и других надпочечниковых стероидов, включая альдостерон. Кортизол имеет несколько важных физиологических влияний на метаболизм, сердечно-сосудистую функцию и иммунную систему [16]. Метаболические эффекты кортизола включают увеличение содержания глюкозы в крови вследствие активации ключевых звеньев глюконеогенеза в печени и ингибирования потребления глюкозы периферическими тканями. В гладких мышцах сосудов кортизол повышает чувствительность к вазопрессорным агентам, таким как катехоламины и ангиотензин II. Эти эффекты частично опосредуются через повышенную транскрипцию и экспрессию соответствующих рецепторов эндотелия [12].

Цитокины и афферентные пути блуждающего нерва активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в результате чего повышение секреции глюкокортикоидов подавляет активность иммунной системы.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Биологический эффект тиреоидных гормонов (ТГ) зависит от согласованной функции и взаимодействия всех компонентов системы *гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа – ткань-мишень* [1].

Тиролиберин, секретируемый нейронами гипоталамуса, через портальную систему гипофиза способствует синтезу и высвобождению тиреотропного гормона (ТТГ) в кровоток. Секреция как ТТГ, так и тиреолиберина регулируется механизмом отрицательной обратной связи со стороны тироксина

(Т₄) и трийодтиронина (Т₃). Секреция ТТГ также корректируется другими гормонами, в том числе глюкокортикоидами, соматотропными гормонами и подавляется цитокинами в гипофизе и гипоталамусе [3].

Эффекты тиреоидных гормонов на ткань-мишень являются следствием активации негеномных участков, таких как мембраны, цитоплазма и митохондрии. Но основное действие ТГ проявляется на геномном уровне. Тиреоидные гормоны контролируют образование тепла, скорость поглощения кислорода, участвуют в поддержании нормальной функции дыхательного центра, оказывают инотропный и хронотропный эффекты на сердце, увеличивают образование эритропоэтина, стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта, стимулируют синтез многих структурных белков организме [1]. ТГ также подавляют экспрессию и ингибирование транслокации в митохондрии нейрональной синтазы оксида азота -NOS (nNOS) [8].

Реактивность организма на физические стрессоры. Изучение механизмов, лежащих в основе влияния физических стрессоров на нейроиммуноэндокринный ответ, привело к открытию холинергического противовоспалительного пути с участием блуждающего нерва [44].

Хеморецепторы терминальной части блуждающего нерва чувствительны к изменению давления во внутренних органах и локальным изменениям химического состава среды, а именно колебанию концентрации интерлейкинов, простагландинов, ФНО- α . В ответ на повышенный уровень медиаторов воспаления в иннервируемых блуждающим нервом органах запускается так называемый «воспалительный рефлекс» [10]. Данный рефлекс основан на передаче информации в центральную нервную систему, а именно в ядро одиночного пути и затем в дорсальное моторное ядро. Все эти ядра получают информацию о состоянии иммунной системы через хеморецепторную триггерную зону самого заднего поля четвертого желудочка [10, 42].

Эфферентная активность блуждающего нерва проявляется высвобождением ацетилхолина в непосредственной близости от макрофагов в ретикулоэндотелиальной системе, что приводит к ингибированию высвобождения цитокинов [39]. В свою очередь симпатическое звено вегетативной нервной системы иннервирует селезенку и активирует Т-лимфоциты, что приводит к снижению выделения макрофагами

провоспалительных цитокинов ФНО- α и IL, при этом синтез противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, не изменяется. Так как блуждающий нерв иннервирует тимус и другие лимфоидные органы, то в случае развития системного воспаления Т-лимфоциты и макрофаги мигрируют из тимуса в селезенку, где взаимодействуют с симпатическими нервными окончаниями, стимулируя выброс норадреналина [10]. Норадреналин связывается с β 2-адренергическими рецепторами (β 2AR) Т-клеток (Т-хелперов), которые запускают высвобождение ацетилхолина, ингибирующего секрецию воспалительных цитокинов макрофагами посредством передачи сигналов через α 7-ацетилхолиновые рецепторы (α 7nAChR) [49].

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы холинергическим противовоспалительным путем. Афферентные волокна блуждающего нерва оканчиваются в дорсальном моторном ядре. Далее через гигантоклеточные ретикулярные ядра информация о нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами распространяется в голубое пятно моста, ядра шва, миндалевидные тела, паравентрикулярные ядра гипоталамуса, гиппокамп и префронтальную кору. Следствием активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси является повышение концентрации кортикостероидов в плазме крови [10, 33]. В свою очередь глюкокортикоиды оказывают мощный противовоспалительный эффект, снижая транскрипцию множественных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, IL-1 и IL-6. Этот эффект достигается подавлением транскрипционной активности ядерного фактора «каппа-би». Ядерный фактор «каппа-би» является универсальным фактором транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [14].

Глюкокортикоиды также вызывают уменьшение количества и изменение функции различных иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и эозинофилы в местах воспаления. Еще одним их эффектом является усиление процесса ингибирования миграции макрофагов, что вносит весомый вклад в регуляцию иммунного ответа на физические стрессоры [18]. Глюкокортикоиды также снижают активность индуцибельной синтазы оксида азота, обладающей нейтроцитотоксичностью [7, 30].

В то же время кортикотропин-рилизинг-гормон ингибирует стимулированную эндотоксинами выработку IL-1 и IL-6 моноцитами, а АКТГ подавляет выработку интерферона бета-1b лимфоцитами человека [46]. Тот факт, что маркеры воспаления могут активизировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, предполагает воздействие петли отрицательного обратного контроля для регуляции интенсивности воспаления. Но одновременно с этим данная реакция по типу обратной связи может иметь патофизиологические последствия, поскольку хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы провоспалительными цитокинами может привести к иммуносупрессии. В данном случае это яркое проявление воздействия патологической реактивности на организм с негативными последствиями [12, 36, 43].

Вместе с тем при критических состояниях наблюдается высокий уровень кортизола на фоне подавленного уровня АКТГ. Этот факт объясняется стимулирующим влиянием цитокинов на надпочечники. Гиперпродукция кортизола надпочечниками в свою очередь путём обратной отрицательной связи подавляет синтез и секрецию АКТГ. Однако прямых доказательств причин выявления высокого уровня кортизола на фоне снижения уровня АКТГ в настоящее время нет. Кроме того в некоторых случаях имеет место глюкокортикоидная резистентность, которая определяется как снижение или отсутствие чувствительности глюкокортикоидных рецепторов -α к кортизолу, несмотря на нормальное или повышенное содержание кортизола в крови [1, 28].

Активация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при воздействии физических стрессоров. Физические стрессоры являются факторами, определяющим секрецию ТТГ, вне зависимости от уровня тиреоидных гормонов [38]. Так, при синдроме эутиреоидной патологии низкое содержание Т3 и Т4 не вызывает компенсаторного повышения секреции ТТГ. Вероятно, это обусловлено негативным влиянием периферических и локальных цитокинов на гипоталамус, гипофиз, и как следствие снижение синтеза и секреции тиреотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, и ТТГ в гипофизе [24, 47].

В условиях стресса проявляется угнетающее воздействие также глюкокортикоидов на секреторную активность ТТГ в гипофизе. Это влияние осуществ-

ляется через экспрессию глюкокортикоидных рецепторов на поверхности гипофизотропных тиреотропин-секретирующих нейронов [20, 24].

Факторы, способствующие развитию патологической реактивности. Взаимосвязь между иммунной системой и ЦНС при воздействии физических стрессоров с целью возвращения гомеостаза в прежнее состояние приводит к стереотипным ответам, включающим в себя вегетативные, эндокринные и поведенческие компоненты. Длительное воздействие цитокинов на ЦНС, гипоксия тканей мозга, активация индуцибельной синтазы оксида азота вносят значимый вклад в развитие патологической реактивности организма [13].

Цитокины и ЦНС. Размеры различных цитокинов на периферии не позволяют им попасть в мозг путем пассивной диффузии. Описаны три основных механизма проникновения цитокинов в мозг. Первый путь осуществляется через участки, лишенные ГЭБ: самое заднее поле, шишковидное тело, нейроголофиз, сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный и субкомиссуральный органы.

При втором пути цитокины проходят через ГЭБ при помощи специфических носителей, в области сосудов, расположенных близко к ядрам гипоталамуса и голубому пятну. Липополисахариды также могут поступать в третий желудочек из спинномозговой жидкости, проникая через эпэндиму и действуя в проекции мелкоклеточных ядер гипоталамуса.

Третий путь проникновения цитокинов осуществляется посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Далее цитокины проникают в более глубокие области мозга, в основном в ядра гипоталамуса, гиппокампа, миндалевидные тела и вегетативные ядра ствола мозга и являются одними из активаторов стресс-реакции [13].

Цитокины могут передавать сигналы в ЦНС посредством стимуляции блуждающего нерва и активации областей ствола мозга [48]. Циркулирующие провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, ФНО-α являются основными активаторами микроглиальных клеток и астроцитов. Цитокины повреждают нейроны ЦНС, активируя микроглиальные клетки и астроциты [26]. Напрямую активируемые периферическими цитокинами микроглиальные клетки и астроциты, синтезируют собственные провоспалительные цитокины, тем самым вызывая порочный круг [45]. Стоит отметить, что взаимо-

действие между микроглией и астроцитами имеет первостепенное значение в регулировании воспалительного процесса в ЦНС и коммуникацией с нейронами [31].

Индукцибельная синтаза оксида азота. Экспрессия IL-1 в головном мозге стимулирует синтез оксида азота (NO) через индуцибельную изоформу синтазы NO [7]. Оксид азота блокирует дыхательную цепь митохондрий в нейронах, что может вызвать их преждевременную гибель. Нейротоксическое воздействие NO на микроглиальные клетки, подавляет активность нейроэндокринного ответа. Оксид азота вызывает также апоптоз нейронов в гипоталамических и вегетативных ядрах, что подавляет адекватную стресс-реакцию при критических состояниях в виде снижения кортикотропин-рилизинг гормона, адренкортикотропного гормона, вазопрессина.

Кроме того, в небольших концентрациях NO угнетает высвобождение катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний, приводя к ограничению стресс-реакции [41].

Гипоксия. Повреждение ядер ЦНС при стрессе носит многофакторную природу и не ограничивается лишь влиянием цитокинов и оксида азота. Существенную роль в патогенезе развития патологической реактивности играет ишемическое повреждение мозга, приводящее к нарушению синтеза нейромедиаторов – катехоламинов и ацетилхолина [3, 4, 27]. При этом одной из наиболее уязвимых зон головного мозга является древняя кора – лимбическая система, ведущая роль в которой принадлежит гиппокампу. Следовательно, повреждение пирамидных клеток гиппокампа приводит к нарушению формирования стратегии стресс-реакции [6, 23].

Заключение. На всех этапах управления постоянством внутренней среды существует согласованное продуктивное взаимодействие нейронов лимбической, гипоталамической и норадренергической систем. В частности, лимбическая система способна к распознаванию опасности, анализу, сравнению с прошлым опытом и выбору путей преодоления критического состояния. При этом гипоталамическая и норадренергическая системы напрямую модулируют метаболические, иммунные и гемодинамические реакции.

Физиологическая, а при воздействии физических стрессоров и патологическая, реактивность организма направлена к исходной точке равнове-

сия. Патологическая реактивность при воздействии физических стрессоров может оказывать как обратимое, так и разрушительное действие на организм. Ответ организма на стресс формируется на основании поступающей информации от блуждающего нерва, периферических цитокинов, взаимодействующих с рецепторами органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в ЦНС. Гематоэнцефалическому барьеру отводится важная роль в контроле воспалительного процесса в нейронах и глиальных клетках. Существует множество доказательств того, что при сепсисе происходит разрушение ГЭБ, при этом облегчается проникновение в мозг провоспалительных медиаторов и других нейротоксичных молекул (например, мочевины). Разрушение ГЭБ происходит под влиянием длительного воздействия IL-1, TNF и NO [34, 40]. Цитокины, являющиеся одними из главных пусковых механизмов стресс-реакции, стимулируют продукцию индуцибельной синтазы NO. Как следствие, повреждение ядер лимбической, гипоталамической и норадренергической систем приводит к нарушению нейроэндокринного ответа при критических состояниях. Дальнейшее повреждение ДНК-нейронов в гиппокампе, гипоталамусе, ядрах вегетативной нервной системы приводит к истощению защитной стресс-реакции, что в свою очередь приводит к критическому состоянию организма.

Несмотря на крайне важную роль нейроэндокринных факторов в реализации критических состояний, детально их значение, а также показания и меры воздействия на них до сих пор не изучены.

Дальнейшее изучение воздействия физических стрессоров на нейроэндокринную систему может иметь практическое применение для создания алгоритмов диагностики и лечения эндокринопатий критических состояний. Концепция об эндокринопатиях критических состояний в перспективе может стать основанием для оценки эндокринного статуса пациента с целью принятия решения о необходимости проведения заместительной терапии.

Литература

- Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология: руководство: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. — М.: Медицина, 2007. — 814 с. — ISBN: 5-225-03893-X.
- Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology: manual: textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. Moscow: Medicine. 2007. — 814 p. — ISBN: 5-225-03893-X.
2. Большая Российская энциклопедия. В 30 т. / научн. ред. Ю.С. Осипов [и др.] — М.: Большая Российская энциклопедия. — Т. 28: Пустырник — Румчрод / отв. ред. С. Л. Кравец. — 2015. — 766 с. — ISBN: 978-5-85270-365-1.
- The Great Russian Encyclopedia / US Osipov. Moscow: The Great Russian Encyclopedia. 2015. — 766 p. — ISBN: 978-5-85270-365-1.
3. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника / П. Дуус; под ред. М. Бер, М. Фроштер; ред. О.С. Левин. — М.: Практическая медицина, 2018. — 608 с. — ISBN: 978-5-98811-306-5.
- Duus P. Topical diagnosis in neurology. Anatomy. Physiology. Clinic / ed. OS Levin. Moscow: Practical medicine. 2018; 608 p. ISBN: 978-5-98811-306-5.
4. Леонтьев М.А. Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе / М.А. Леонтьев, А.В. Водова, С.В. Кравчук // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17, № 5. — С. 80-86. — DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86.
- Leontiev M.A., Vodova A.V., Kravchuk S.V. The significance of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(5):80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86.
5. Молотков О.В. Патофизиология в вопросах и ответах: учеб. пособие / О.В. Молотков, С.В. Ефременков, В.В. Решедько. — Смоленск: САУ, 1999. — 623 с. — ISBN 5-7977-0002-6.
- Molotov O.V., Efremenkov S.V., Reshed'ko V.V. Pathophysiology in questions and answers: a textbook. Smolensk: SAU. 1999. ISBN: 5-7977-0002-6.
6. Патологическая физиология / под ред. А. Д. Адо, М. А. Адо, В.И. Пыцкого [и др.]. — М.: Трида-Х, 2000. — 573 с. — ISBN: 5-8249-0023-X.
- Pathological physiology / ed. AD Ado, MA Ado, VI Pytsky et al. Moscow: Triad-X. 2000. ISBN: 5-8249-0023-X.
7. Сайфутдинов Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) / Р.Г. Сайфутдинов // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — Т. 2, № 3. — С. 48а-53. — ISSN: 2071-0240.
- Sayfutdinov R.G. The role of nitric oxide in diseases of internal organs (literature review). Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2009; 2(3):48a-53. ISSN: 2071-0240.
8. Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция: учеб. пособие / А.Н. Смирнов; под ред. В.А. Ткачука. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 368 с. — ISBN: 978-5-9704-1012-7.
- Smirnov AN. Endocrine regulation: a textbook / edited by akad. RAS and RAMS VA Tkachuk. M.: GEOTAR-Media; 2009. ISBN: 978-5-9704-1012-7.
9. Сухорукова Е.Г. Катехоламинергические нейроны головного мозга млекопитающих и нейромеланин / Е.Г. Сухорукова, О.С. Алексеева, Д.Э. Коржевский // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2014. — Т. 50, № 5. — С. 336-342. — ISSN: 0044-4529.
- Sukhorukova E.G., Alekseeva O.S., Korzhevsky D.E. Catecholaminergic neurons of the mammalian brain and neuromelanin. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2014; 50(5):336-342. ISSN: 0044-4529.
10. Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути / О.П. Тучина // Гены и Клетки. — 2020. — Т. 15, № 1. — С. 23-28. — ISSN: 2313-1829.
- Tuchina O.P. Neuro-immune interactions in the cholinergic anti-inflammatory pathway. Genes and Cells. 2020; 15(1):23-28. ISSN: 2313-1829.
11. Физиология человека с основами патофизиологии: в 2 т. / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна; пер. с нем. под ред. М. А. Каменской. — М.: Лаборатория знаний, 2019. — Т. 2. — 497 с. — ISBN: 978-5-906828-31-6.
- Human physiology with the basics of pathophysiology / ed. by RF Schmidt, F Lang, M Heckmann; trans. from it. edited by MA Kamenskaya. Moscow: Laboratory of Knowledge. 2019; 2: 497. ISBN: 978-5-906828-31-6.
12. Эндокринология по Вильямсу. Нейро-эндокринология / Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П.Р. Ларсен [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 472 с. — ISBN: 978-5-91713-033-0.
- Endocrinology according to Williams. Neuroendocrinology / Sh Melmed, KS Polonsky, PR Larsen [et al]; ed. by II Dedova, GA Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. ISBN: 978-5-91713-033-0.
13. Akroun, N. Mechanisms of brain signaling during sepsis / N. Akroun, T. Sharshar, D. Annane // Curr Neuroparmacol. — 2009. — Vol. 7 (4). — P. 296-301. — DOI: 10.2174/157015909790031175.
14. Bellinger, D.L. Autonomic regulation of cellular immune function / D.L. Bellinger, D. Lorton // Auton. Neurosci. Basic Clin. — 2014. — Vol. 182. — P. 15-41. — DOI: 10.1016/j.autneu.2014.01.006.
15. Boonen, E. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications / E. Boonen, G.V. den Berghe // J Clin Endocrinol Metab. — 2014. — Vol. 99, No 5. — P. 1569-1582. — DOI: 10.1210/jc.2013-4115.
16. Briegel, J.A. comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery / J. Briegel, G. Scheelling, M. Haller [et al.] // Intensive Care Med. — 1996. — Vol. 22. — P. 894-899. — DOI: 10.1007/BF02044113.
17. Brightwell, J.J. Noradrenergic neurons in the locus coeruleus contribute to neuropathic pain / J.J. Brightwell, B.K. Taylor // Neuroscience. — 2009. — Vol. 160, No 1. — P. 174-85. — DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.023.
18. Chatham, W.W. Glucocorticoid effects on the immune system [Electronic resource] / W.W. Chatham. — URL: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system/print> (date of request: 26.09.2021).
19. Choi, I.Y. Novel role of adrenergic neurons in the brain stem in mediating the hypothalamic-pituitary axis hyperactivity caused by prenatal alcohol exposure / I.Y. Choi, S. Lee, C. Rivier // Neuroscience. — 2008. — Vol. 155, No 3. — P. 888-901. — DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.081.
20. Cintra, A. Evidence for thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid receptor-immunoreactive neurons in various preoptic and hypothalamic nuclei of the male rat / A. Cintra, K. Fuxe, A.C. Wikstrom [et al.] // Brain Res. — 1990. — Vol. 506. — P. 139-144. — DOI: 10.1016/0006-8993(90)91210-8.
21. Ciofi, P. Plasticity in expression of immunoreactivity for neuropeptide Y, enkephalins and neurotensin in the hypothalamic tubero-infundibular dopaminergic system during lactation in mice / P. Ciofi, W.R. Crowley, A. Pillez [et al.] // J Neuroendocrinol. — 1993. — Vol. 5, № 6. — P. 599-602. — DOI: 10.1111/j.1365-2826.1993.tb00528.x
22. Dantzer, R. Cytokine-induced sickness behavior: a neuro-immune response to activation of innate immunity / R. Dantzer // Eur J Pharmacol.

- 2004. – Vol. 11. – P. 399-411. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.040.
23. Day, H.E. W. Distinct neurochemical populations in the rat central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: evidence for their selective activation by interleukin-1b / H. E.W. Day, E.J. Curran, Jr. S.J. Watson [et al.] // *J Comp Neurol.* – 1999. – Vol. 413. – P. 113-128.
24. Dubuis, J.M. Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats / J.M. Dubuis, J.M. Dayer, C.A. Siegrist-Kaiser [et al.] // *Endocrinology.* – 1988. – Vol. 123. – P. 2175-2181.
25. Engblom, D. Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood brain barrier / D. Engblom, M. Ek, S. Saha [et al.] // *J Mol Med.* – 2002. – Vol. 80. – P. 5-15. – DOI: 10.1007/s00109-001-0289-z.
26. Galiano, M. Interleukin-6 (IL6) and cellular response to facial nerve injury : effects on lymphocyte recruitment, early microglial activation and axonal outgrowth in IL6-deficient mice / M. Galiano, Z. Q. Liu, R. Kalla [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2001. – Vol. 14. – P. 327-341.
27. Ganong, W.F. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function / W.F. Ganong // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 422-427. – DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03259.x.
28. Gustafsson, J.A. Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor / J.A. Gustafsson, J. Carlstedt-Duke, L. Poellinger // *Endocr Rev.* – 1987. – Vol. 8, No 2. – P. 185-234. – DOI: 10.1210/edrv-8-2-185.
29. Hökfelt, T. Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain / T. Hökfelt, K. Fuxe, M. Goldstein [et al.] // *Brain Res.* – 1974. – Vol. 66. – P. 235-261. – DOI: 10.1016/0006-8993(74)90143-7.
30. Knowles, R.G. Anti-inflammatory glucocorticoids inhibit the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the lung, liver and aorta of the rat / R.G. Knowles, M. Salter, S.L. Brooks [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1990. – Vol. 172 (3). – P. 1042-1048. – DOI: 10.1016/0006-291x(90)91551-3.
31. Koulakoff, A. Neurons and brain macrophages regulate connexin expression in cultured astrocytes / A. Koulakoff, W. Mème, C.F. Calvo [et al.] // *Cell Commun Adhes.* – 2003. – Vol. 10. – P. 407-411.
32. Li, S. Intracerebroventricular interleukin 6, macrophage inflammatory protein 1b, and IL-18: pyrogenic and PGE(2)-mediated? / S. Li, S. Goorha, L.R. Ballou [et al.] // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 992. – P. 76-84. – DOI: 10.1016/j.brainres.2003.08.033.
33. Lu, J. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury / J. Lu, S.J. Goh, P.Y. Tng [et al.] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2009. – Vol. 14. – P. 3795-813. – DOI: 10.2741/3489.
34. Mayhan, W.G. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase / W. G. Mayhan // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 792. – P. 353-357. – DOI: 10.1016/j.brainres.2004.05.102.
35. McCann, S.M. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection / S.M. McCann, M. Kimura, S. Karanth [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 4-18. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05368.x.
36. McKenna, N.J. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology / N.J. McKenna, R.B. Lanz, B.W. O'Malley // *Endocr Rev.* – 1999. – Vol. 20, No 3. – P. 321-344. – DOI: 10.1210/edrv.20.3.0366.
37. Moore, R.Y. Noradrenaline-containing neuron systems. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Classical Transmitters in the CNS / R. Y. Moore, J. P. Card; eds A Björklund, T Hökfelt. – Elsevier : Amsterdam. – 1984. – Vol. 2, P. I. – P. 123-156.
38. Morley, J.E. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion / J.E. Morley // *Endocr Rev.* – 1981. – Vol. 2. – P. 396-436. – DOI: 10.1210/edrv-2-4-396.
39. Murray, K. The cholinergic anti-inflammatory pathway revisited / K. Murray, C. Reardon // *Neurogastroenterol Motil.* – 2018. – Vol. 30, No 3. – DOI: 10.1111/nmo.13288.
40. Papadopoulos, M.C. Faecal peritonitis causes edema and neuronal injury in pig cerebral cortex / M.C. Papadopoulos, F.J. Lamb, R.F. Moss [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 1999. – Vol. 96. – P. 461-466. – DOI: 10.1042/CS19980327.
41. Paterson, D. Nitric oxide and the autonomic regulation of cardiac excitability. The G.L. Brown Prize Lecture / D. Paterson // *Exp Physiol.* – 2001. – Vol. 86, No 1. – P. 1-12. – DOI: 10.1113/eph8602169.
42. Qian, Y.S. Effect of $\alpha 7$ nAChR mediated cholinergic anti-inflammatory pathway on inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation / Y.S. Qian, Q.Y. Zhao, S.J. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2018. – Vol. 98, No 11. – P. 855-859. – DOI: 10.3760/cma.j.isn.0376-2491.2018.11.013.
43. Reichlin, S. Neuroendocrinology of infection and the innate immune system / S. Reichlin // *Recent Prog Horm Res.* – 1999. – Vol. 54. – P. 133-181.
44. Reyes-Lagos, J.J. Neuroautonomic activity evidences parturition as a complex and integrated neuro-immune-endocrine process / J.J. Reyes-Lagos, C.I. Ledesma-Ramírez, A.C. Pliego-Carrillo [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2018. – Vol. 1437, No 1. – P. 22-30. – DOI: 10.1111/nyas.13860.
45. Sheng, J.G. Enlarged and phagocytic, but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain / J.G. Sheng, R.E. Mrak, W.S. Griffin // *Acta Neuropathol.* – 1998. – Vol. 95. – P. 229-234. – DOI: 10.1007/s004010050792.
46. Sita, L.V. Connectivity pattern suggests that incerto-hypothalamic area belongs to the medial hypothalamic system / L.V. Sita, C.F. Elias, J.C. Bittencourt // *Neuroscience.* – 2007. – Vol. 148, No 4. – P. 949-969. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.010.
47. Spath-Schwalbe, E. Endocrine effects of recombinant interleukin 6 in man / E. Spath-Schwalbe, H. Schrezenmeier, S. Bornstein [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 1996. – Vol. 63. – P. 237-243. – DOI: 10.1159/000126963.
48. Watkins, A.D. Hierarchical cortical control of neuroimmunomodulatory pathways / A.D. Watkins // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 1994. – Vol. 20. – P. 423-431.
49. Yamada, M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities / M. Yamada, M. Ichinose // *Curr Opin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 40. – P. 18-25. – DOI: 10.1016/j.coph.2017.12.003.

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.26

УДК [612.44-055.1:612.616.31]
(470.1/.2)(045)

И.Н. Молодовская

ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН

За последние несколько десятилетий гормоны щитовидной железы были хорошо изучены на предмет их значимости для мужского репродуктивного здоровья. Гипертиреоз и гипотиреоз влияют на функции яичек и нейроэндокринную регуляцию репродуктивных функций, что может привести к снижению уровня тестостерона, ухудшению качества спермы и поставить под угрозу мужскую репродуктивную функцию. Понимание этих процессов актуально как никогда, учитывая непрерывное снижение количества и качества сперматозоидов, наблюдаемое у людей в течение последних десятилетий. В обзоре литературы представлены краткая концепция регуляции мужской репродуктивной функции гормонами щитовидной железы и возможный механизм, с помощью которого дисфункция щитовидной железы влияет на функции яичек.

Ключевые слова: гормоны щитовидной железы, гипотиреоз, гипертиреоз, стероидогенез, сперматогенез, бесплодие.

Over the past few decades, thyroid hormones have been studied thoroughly for their relevance to male reproductive health. Hyperthyroidism and hypothyroidism affect testicular function and neuroendocrine regulation of reproductive functions, which can lead to decreased testosterone levels and poor sperm quality and compromise male fertility. Understanding these processes is more relevant than ever in view of the continuing decline in sperm count and quality that has been observed in humans over the past decades. The literature review presents a brief

МОЛОДОВСКАЯ Ирина Николаевна – к.б.н., с.н.с. ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, pushisti@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3097-9427

concept of the regulation of male reproductive function by thyroid hormones and a possible mechanism by which thyroid dysfunction affects testicular function.

Keywords: thyroid hormones, hypothyroidism, hyperthyroidism, steroidogenesis, spermatogenesis, infertility.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в росте, развитии и термогенезе млекопитающих. Хорошо изучена роль гормонов щитовидной железы в развитии центральной нервной системы, в регуляции метаболизма и физиологии сердца [1, 12, 20]. Однако присутствие рецепторов к гормонам щитовидной железы в большинстве типов клеток и эффекты, наблюдаемые исследователями, свидетельствуют о широком действии этих гормонов на ткани. Несколько клинических и экспериментальных исследований показали тесную связь между изменённым статусом щитовидной железы и репродуктивной недостаточностью [24, 45].

Ряд работ был посвящен изучению влияния гормонов щитовидной железы на развитие и функцию яичек [45], а также взаимосвязи между измененным статусом щитовидной железы и бесплодием [44]. Нормальная функция щитовидной железы важна для поддержания репродуктивной системы. Гормоны щитовидной железы, в первую очередь биологически более активный трийодтиронин (T_3), регулируют созревание и рост семенников, контролируя пролиферацию и дифференцировку клеток Сертоли и клеток Лейдига во время развития семенников и стимулируют стероидогенез у крыс и других видов млекопитающих [28, 41].

Как гипотиреоз, так и гипертиреоз связаны с изменениями концентрации секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) и половых гормонов (тестостерона и эстрадиола) у обоих полов, нарушениями овуляторной функции у женщин и эректильной дисфункцией у мужчин [13]. Гипертиреоз вызывает нарушения подвижности сперматозоидов, тогда как гипотиреоз связан с аномалиями морфологии сперматозоидов [24]. В то же время заместительная терапия гормонами щитовидной железы пациентов с гипотиреозом возвращает уровни СССРГ и тестостерона к нормальным концентрациям [21] и устраняет сексуальную дисфункцию [6].

Поскольку нормальная функция щитовидной железы важна для поддержания здоровья мужской репродуктивной системы, целью настоящего обзора было обсуждение соответствующей информации о влиянии гипер- и гипотиреоза на репродуктивную функцию у мужчин.

Механизм действия гормонов щитовидной железы. Долгое время считалось, что действие йодтиронинов регулируется преимущественно за счет модуляции концентраций их свободных фракций в крови, активности ядерных рецепторов и внутриклеточного разрушения дейодирующим ферментом. Однако в последнее десятилетие произошел некоторый отход от этой классической модели. Известно, что йодтиронины действуют как центрально, регулируя симпатический выброс, так и периферически, регулируя метаболизм в тканях-мишенях, при этом их центральное действие может одновременно изменять эффекты на периферические ткани. На современном этапе учёные признают, что помимо T_3 физиологической активностью обладают такие производные тиреоидных гормонов, как реверсивный T_3 (rT_3) и дийодтиронин (T_2), которые могут действовать как через традиционные геномные пути регуляции транскрипции, действуя на ядерные рецепторы, так и через более прямой, быстродействующий негеномный механизм [25].

Как производные аминокислот гормоны щитовидной железы нуждаются в транспортерах плазматической мембраны, чтобы достичь ядерных рецепторов. Так, T_3 , секретируемый щитовидной железой в кровотоке, проникает в клетку-мишень с помощью специфических транспортеров клеточной мембраны, среди которых транспортер *монокарбоксилат 8* (MCT8), также присутствующий и в тканях яичек, показывает самое высокое сродство к T_3 [15]. Мутации MCT8 у людей связаны с тяжелой психомоторной отсталостью и повышенными уровнями T_3 .

Установлено, что ядерные рецепторы тиреоидных гормонов экспрессируются в эмбриональных и зрелых клетках Сертоли [31]. Связывание трийодтиронина с его рецепторами в клетках семенников активирует транскрипцию генов и синтез белка, а также пролиферацию и дифференцировку клеток Сертоли [16]. Помимо геномных эффектов гормоны щитовидной железы демонстрируют и негеномные, к которым относят способность йодтиронинов связываться с неядерными рецепторами, влияя на структуру клетки, скорость метаболизма и пролиферацию клеток. Было продемонстрировано, что связывание с неядер-

ными рецепторами усиливает синтез циклического аденозинмонофосфата, высвобождение кальция и улучшение кинетики сперматозоидов [11].

Помимо ядерных рецепторов и транспортеров регуляцию действия тиреоидных гормонов в клетках обеспечивают различные паттерны метаболизма йодтиронинов. Йодтиронин дейодиназы составляют семейство селеноферментов, которые избирательно удаляют йодид из тироксина (T_4) и его производных, таким образом активируя или инактивируя эти гормоны [29]. Известно, что T_3 может образовываться в периферических тканях из T_4 , который вырабатывается щитовидной железой в большем количестве, чем T_3 , и считается прогормоном, поскольку его сродство к рецепторам тиреоидных гормонов в 10 раз меньше, чем у T_3 . Превращение T_4 в T_3 осуществляется дейодиназами 1-го и 2-го типа, чья активность определяет локальную доступность T_3 , а также вносит существенный вклад в уровень тиреоидных гормонов в крови [17]. Дейодиназа 2-го типа присутствует в сперматиде семенников развивающихся и взрослых крыс [43]. Дейодиназа 3-го типа превращает как T_3 , так и T_4 в метаболиты с очень низким сродством к рецепторам тиреоидных гормонов. Учитывая эту ферментативную активность, дейодиназа 3-го типа предназначена для уменьшения доступности T_3 в тканях, в которых он экспрессируется, и, следовательно, для снижения местного действия гормона щитовидной железы [35]. Дейодиназа 3-го типа играет важную роль в развитии семенников, поддерживая доступность тиреоидных гормонов в пределах уровней, которые соответствуют развитию [40].

Таким образом, действие T_3 зависит не только от циркулирующих уровней гормона, но и от набора ряда молекулярных детерминант, включая транспортеры, ферменты и рецепторы, присутствующие в конкретной клетке или ткани. Этот набор факторов имеет решающее значение для локальной биодоступности тиреоидных гормонов и может заметно усиливать или уменьшать местное действие гормонов щитовидной железы.

Влияние гипертиреоза на половые гормоны и параметры спермы. Дисфункция щитовидной железы - одно из наиболее распространенных

эндокринных нарушений, наблюдаемых в клинической практике. Распространенность дисфункции щитовидной железы зависит от возраста, пола, этнической принадлежности и района проживания из-за различий в потреблении с пищей йода. Нарушение функции щитовидной железы имеет серьезные последствия для здоровья людей, включая сердечно-сосудистую аритмию, нарушения метаболизма и психического здоровья [32]. Распространенность гипертиреоза среди населения в целом составляет 1,3% при соотношении мужчин и женщин 1:7. Бесплодные мужчины с гипертиреозом обычно имеют сниженное либидо, эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию или симптомы повышения эстрогенов, такие как гинекомастия [10].

Влияние изменений гормона щитовидной железы на репродуктивную систему широко изучалось на животных и в целом показало, что отклонения от нормальной функции щитовидной железы приводят к снижению сексуальной активности и фертильности. Индукция гипертиреоза у взрослых крыс с помощью L-тироксина вызывала значительное снижение сывороточных уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и тестостерона наряду со значительным увеличением сывороточного уровня эстрадиола по сравнению с эутиреоидными крысами [5]. Кроме того снизились количество сперматозоидов и их подвижность. После индукции гипертиреоза также было отмечено увеличение концентрации восстановленного глутатиона, малонового диальдегида и оксида азота, связанное со значительным снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы. Авторами было высказано предположение, что гипертиреоз может влиять на фертильность путем прямого воздействия на яички через механизмы окислительного стресса. Установлено, что гипертиреоз связан с усилением митохондриальной активности и одновременным высвобождением электронов из митохондриальной электронтранспортной цепи вследствие усиленной выработки тироксина [2].

В другом исследовании, проведенном на крысах, было продемонстрировано повышение не только уровней T_3 и T_4 , но и тестостерона после введения L-тироксина; а одновременное введение таких антиоксидантов, как фолиевая и аскорбиновая кислоты, показало, что уровни гормонов щитовидной железы, тестостерона, глутати-

она, а также маркёров окислительного стресса приблизились к значениям, очень близким к нормальным диапазонам [7].

В исследованиях на людях гипертиреоз был связан с повышением уровня СССГ, что приводило к увеличению циркулирующих уровней общего тестостерона и снижению скорости его метаболического клиренса [46]. Эти данные, вероятно, объясняются способностью тироксина увеличивать уровень мРНК СССГ путем стимуляции транскрипции ядерного фактора гепатоцитов 4 α (HNF4 α) [36]. У мужчин с гипертиреозом были повышены концентрации общего и свободного эстрадиола, уровни свободного тестостерона были даже ниже нормы и ниже значения индекса свободный тестостерон / свободный эстрадиол по сравнению с эутиреоидными субъектами [33, 38]. Повышение свободного эстрадиола у мужчин с гипертиреозом может способствовать снижению либидо и более высокой частоте гинекомастии [27].

Клинические исследования спермограммы показали, что повышение уровня гормонов щитовидной железы сопровождается астено-, олиго-, тератозооспермией и уменьшением объема семенной жидкости [17, 22]. Abalovich M. с соавт., исследуя влияние гипертиреоза на сперматогенез у 21 пациента, выявили следующую частоту аномальных параметров спермы: астеноспермия 85,7%, гипоспермия 61,9, олигоспермия 42,9, некротоспермия 42,9 и тератоспермия 19,0% [18].

Krassas G.E. и соавт. в проспективном исследовании с участием 23 мужчин с гипертиреозом изучали параметры спермы, сравнивая с данными 15 эутиреоидных мужчин, использованными в качестве контроля. Результаты показали небольшое снижение плотности сперматозоидов, изменения морфологии сперматозоидов и значительное снижение подвижности сперматозоидов по сравнению с контролем. Они продемонстрировали улучшение количества сперматозоидов и подвижности сперматозоидов после курса лечения одним метимазолом или в сочетании с радиоактивным йодом [3].

Влияние гипотиреоза на половые гормоны и параметры спермы. Гипотиреоз - это патологическое состояние пониженного уровня циркулирующих T_4 и T_3 и повышения уровня тиреотропного гормона. Гипотиреоз у мужчин встречается реже, чем у женщин, и имеет менее выраженное влияние на репродуктивную функцию [14]. Ги-

потиреоз поражает до 5% населения в целом, более 99% больных страдают первичным гипотиреозом. Во всем мире дефицит йода в окружающей среде является наиболее частой причиной всех заболеваний щитовидной железы, включая гипотиреоз [8].

Первичный гипотиреоз приводит к снижению концентрации СССГ, общего и свободного тестостерона [19], чьи концентрации могут повыситься после терапии L-тироксином [4]. Первичный гипотиреоз также связан с гиперпролактинемией и гипогонадотропным гипогонадизмом, которые обратимы при заместительной гормональной терапии гормонами щитовидной железы [27].

Среди мужчин с гипотиреозом, как и в случае с гипертиреозом, широко распространена эректильная дисфункция, а терапия гормонами щитовидной железы восстанавливала нормальную эректильную функцию [37]. Поэтому авторы клинических исследований рекомендуют всем мужчинам с нарушением эрекции проводить скрининг на дисфункцию щитовидной железы.

Любой дефицит гормона щитовидной железы на ранней стадии развития влияет на созревание яичек и воспроизводство в более позднем возрасте [42]. Так, тяжелый и продолжительный гипотиреоз, возникающий в раннем возрасте, приводит к умеренной недостаточности секреции гонадотропинов гипофизом, что, в свою очередь, может влиять на морфологию и функции яичек [26].

Аномалии сперматозоидов, связанные с гипотиреозом, частично аналогичны тем, о которых сообщается при гипертиреозе [19]. У крыс, щитовидная железа которых была заблокирована антигипотиреодными препаратами, наблюдается значительное снижение общего количества сперматозоидов в придатке яичка, что сопровождалось значительным повышением процента поврежденных сперматозоидов [9]. Отмечалось также значительное снижение веса семенных пузырьков и вентральной доли простаты по сравнению с эутиреоидным контролем. Гипотиреоз также уменьшал общее и суточное производство сперматозоидов и увеличивал время прохождения сперматозоидов через придаток яичка, в то время как прогрессивная подвижность сперматозоидов снижалась [30]. Это снижение жизнеспособности сперматозоидов может быть результатом дисбаланса между повышенным окислительным стрессом, вызванным, например, перекисным окислением

липидов, и сниженными антиоксидантными системами, такими как каталаза и супероксиддисмутаза. По мнению ряда авторов, гормоны щитовидной железы регулируют антиоксидантную защиту яичек, и любое изменение их уровня может повлиять на физиологию яичек из-за окислительного стресса. Так, снижение уровня гормонов щитовидной железы может нарушать функции яичек, особенно сперматогенез, за счет снижения уровня восстановленного глутатиона в яичках, который играет важную роль в пролиферации и дифференцировке сперматогенных клеток, защищая их от вредного воздействия активных форм кислорода [9].

У людей наиболее частым нарушением семенной жидкости у пациентов с гипотиреозом является тератозооспермия [23]. Также сообщалось о снижении доли сперматозоидов с прогрессивным движением [34, 39]. Подобно гипертиреозу, изменения спермы при гипотиреозе обратимы и в основном исчезают при достижении эутиреоза.

Заключение. Работы последних лет существенно продвинули наше понимание механизмов, регулирующих действие тиреоидных гормонов на тканевом и клеточном уровне. Исследования все чаще показывают, что действие гормонов щитовидной железы зависит не только от сыровоточных концентраций гормонов, но и от локального набора транспортеров, дейодиназ и рецепторов. Наличие рецепторов гормонов щитовидной железы в различных типах клеток яичек было продемонстрировано как у животных, так и у людей. Соответственно, гипертиреоз и гипотиреоз оказывают заметное влияние на функцию яичек и, в большей степени, на фертильность. Гипертиреоз и гипотиреоз связаны с изменениями, влияющими на эндокринную и репродуктивную функции. В частности, пациенты с гипертиреозом имеют более высокий уровень СССГ в сыворотке и более низкие концентрации свободного тестостерона, более высокий уровень астено-, олиго- и тератозооспермии, а также более высокую распространенность сексуальных нарушений, таких как преждевременная эякуляция. У пациентов с гипотиреозом часто наблюдается тератозооспермия и снижение доли сперматозоидов с прогрессивным движением, а гормональные изменения связаны со снижением концентраций СССГ, общего и свободного тестостерона. Гормоны щитовидной железы также помогают поддерживать окислительно-вос-

становительный статус тканей яичка, регулируя баланс между активными формами кислорода и элементами антиоксидантной защиты. Большинство пациентов с нарушениями функции щитовидной железы испытывают некоторые сексуальные дисфункции, которые можно устранить путем нормализации уровня йодтиронинов.

Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А19-119120990060-0).

Литература

1. Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы) // Г.М. Артыкбаева // Проблемы эндокринологии. – 2016. 2:46–51. Doi: 10.14341/probl201662246-52
2. Artykbaeva GM. Role of type 1 and 2 deiodinases in thyroid metabolism (review) // Issues of Endocrinology. 2016; 62(2):46–52. (In Russ) // Doi: 10.14341/probl201662246-52
3. Баженов И.В. Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия / Баженов И.В., Филиппова Е.С. // Эффективная фармакотерапия. – 2018; 29:50–8.
4. Bazhenov IV, Filippova YS. A role of oxidative stress in the male infertility pathogenesis // Effective Pharmacotherapy. 2018; 29:50–8.
5. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males / Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(8):3667–71. Doi: 10.1210/jcem.87.8.8714
6. Altered sperm parameters and subclinical hypothyroidism; A cross sectional study in Karachi, Pakistan / Rehman R, Zafar A, Fatima SS. [et al.] // International Journal of Clinical Practice. 2020; 74(9):e13555. Doi: 10.1111/ijcp.13555
7. Asker ME, Hassan WA, El-Kashlan AM. Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats // Andrologia. 2015; 47(6):644–54. Doi: 10.1111/and.12312
8. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of thyroid hormone derangements on sexual function in men and women // Sex Med Rev. 2020; 8(2):217–30. Doi: 10.1016/j.sxmr.2018.09.005
9. Beneficial role of ascorbic and folic acids antioxidants against thyroxine-induced testicular dysfunction in hyperthyroid rats / Beltagy DM, Mohamed TM, El Said AS. [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. 2016; 23(17):17246–54. Doi: 10.1007/s11356-016-6876-x
10. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going // Adv Ther. 2019; 36:47–58. Doi: 10.1007/s12325-019-01080-8
11. Choudhury S, Chainy GB, Mishro MM. Experimentally induced hypo- and hyper-thyroidism influence on the antioxidant defence system in adult rat testis // Andrologia. 2003; 35(3):131–40. Doi: 10.1046/j.1439-0272.2003.00548.x
12. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management / Mintziori G, Kita M,

Duntas L. [et al.] // J Endocrinol Invest. 2016; 39:849–53. Doi: 10.1007/s40618-016-0452-6

11. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone // Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(2):111–21. Doi: 10.1038/nrendo.2015.205

12. Fliers E, Kalsbeek A, Boelen A. Beyond the fixed setpoint of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis // Eur J Endocrinol. 2014; 171(5):R197–208. Doi: 10.1530/EJE-14-0285

13. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The impact of thyroid disease on sexual dysfunction in men and women // Sex Med Rev. 2019; 7(1):57–70. Doi: 10.1016/j.sxmr.2018.05.002

14. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study / Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N. [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83(5):717–25. Doi: 10.1111/cen.12787

15. Heuer H, Visser TJ. The pathophysiological consequences of thyroid hormone transporter deficiencies: Insights from mouse models // Biochim Biophys Acta. 2013; 1830(7):3974–8. Doi: 10.1016/j.bbagen.2012.04.009.

16. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis // Cell Tissue Res. 2005; 322(1):133–40. Doi: 10.1007/s00441-005-1082-z

17. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males / Abalovich M, Levalle O, Hermes R. [et al.] // Thyroid. 1999; 9(9):857–63. Doi: 10.1089/thy.1999.9.857

18. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis / Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC. [et al.] // Compr Physiol. 2016; 6(3):1387–428. Doi: 10.1002/cphy.c150027

19. Impact of thyroid disease on testicular function / La Vignera S, Vita R, Condorelli RA. [et al.] // Endocrine. 2017; 58:397–407. Doi: 10.1007/s12020-017-1303-8

20. Janssen R, Muller A, Simonides WS. Cardiac thyroid hormone metabolism and heart failure // Eur Thyroid J. 2017; 6:130–7. Doi: 10.1159/000469708

21. Krassas GE, Markou KB. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function // Hormones (Athens). 2019; 18(4):365–81. Doi: 10.1007/s42000-019-00156-y

22. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(2):183–95. Doi: 10.1016/j.beem.2004.03.003.

23. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health // Endocr Rev. 2010; 31(5):702–55. Doi: 10.1210/er.2009-0041

24. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality // Int J Immunopathol Pharmacol. 2018; 32:2058738418775241. Doi: 10.1177/2058738418775241

25. Little AG. Local regulation of thyroid hormone signaling // Vitam Horm. 2018; 106:1–17. Doi: 10.1016/bs.vh.2017.06.004

26. Male hypogonadism in hypothyroidism: A study of six cases / De La Balze FA, Arrillaga F, Mancini RE. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 1962; 22:212–22

27. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys // Thyroid. 2004; 14(1):S17–25. Doi: 10.1089/105072504323024552

28. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis // Indian J Exp Biol. 2005; 43(11):939–62.

29. Mondal S, Mughesh G. Biomimetic de-

iodination of thyroid hormones and iodothyronamines - a structure-activity relationship study // *Org. Biomol. Chem.* 2016; 14:9490–9500. Doi: 10.1039/C6OB01375A

30. New insights for male infertility revealed by alterations in spermatogenic function and differential testicular expression of thyroid-related genes. Romano RM, Gomes SN, Cardoso NC. [et al.] // *Endocrine.* 2017; 55(2):607–17. Doi: 10.1007/s12020-016-0952-3

31. Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis / Jannini EA, Crescenzi A, Rucci N. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(9):3453–7. Doi: 10.1210/jcem.85.9.6803

32. Prevalence and risk factors of thyroid dysfunction in older adults in the community / Diab N, Daya NR, Juraschek SP. [et al.] // *Sci Rep.* 2019; 9:13156. Doi: 10.1038/s41598-019-49540-z

33. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The health study of Nord-Trøndelag (HUNT) / Bjoro T, Holmen J, Krüger O. [et al.] // *Eur J Endocrinol.* 2000; 143(5):639–47. Doi: 10.1530/eje.0.1430639

34. Relationship between thyroid profile with reproductive hormones and semen quality / Vaghela K., Ozab H., Mishrac V. [et al.] // *American Scientific Research Journal for Engineering,*

Technology, and Sciences (ASRJETS). 2016; 21(1):250–8

35. Russo SC, Salas-Lucia F, Bianco AC. Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action // *Endocrinology.* 2021; bqab059. Doi: 10.1210/endo/bqab059

36. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha // *J Mol Endocrinol.* 2009; 43(1):19–27. Doi: 10.1677/JME-09-0025

37. The association between subclinical hypothyroidism and erectile dysfunction / Chen D, Yan Y, Huang H. [et al.] // *Pak J Med Sci.* 2018; 34(3):621–5. Doi:10.12669/pjms.343.14330

38. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis / Zähringer S, Tomova A, von Werder K. [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000; 108(4):282–9. Doi: 10.1055/s-2000-7756

39. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction / Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N. [et al.] // *Urol J.* 2012; 9(1):405–9.

40. The type 3 deiodinase is a critical determinant of appropriate thyroid hormone action in the developing testis / Martinez ME, Karaczyn A, Stohn JP. [et al.] // *Endocrinology.* 2016; 157(3):1276–88. Doi: 10.1210/en.2015-1910

41. Thyroid hormones, Sertoli cell proliferation and differentiation in progenies from carbamazepine-treated rat dams during pregnancy and lactation / Oliva SU, Andretta RR, Simas JN. [et al.] // *Andrologia.* 2021; 53(3):e13969. Doi: 10.1111/and.13969

42. Transient hypothyroidism: dual effect on adult-type Leydig cell and Sertoli cell development / Rijntjes E, Gomes MLM, Zupanič N. [et al.] // *Front Physiol.* 2017; 23(8):323. Doi: 10.3389/fphys.2017.00323

43. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in germ cells of adult rat testis / Wajner SM, dos Santos Wagner M, Melo RC. [et al.] // *J Endocrinol.* 2007; 194(1):47–54. Doi: 10.1677/JOE-07-0106

44. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function // *J Endocrinol.* 2008; 199(3):351–65. Doi: 10.1677/JOE-08-0218

45. Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53(8):976–82. Doi: 10.1590/s0004-27302009000800011

46. Winters SJ. SHBG and total testosterone levels in men with adult onset hypogonadism: what are we overlooking? // *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020; 6:17. Doi: 10.1186/s40842-020-00106-3

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.27

УДК 575.1:616.33

Ю.Р. Сагадатов, А.Г. Хасанов, И.Р. Гилязова,
А.Ф. Бадретдинов, Р.Р. Фаязов, И.Ф. Суфияров

ГЕНЫ-МАРКЕРЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Представлен анализ литературы по исследованиям, посвященным изучению генов-кандидатов язвенной болезни. Все материалы данных публикаций можно объединить в две большие группы: исследования, посвященные изучению генов-индукторов язвенной болезни, и исследования, посвященные генам-протекторам.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гены-маркеры язвенной болезни.

The review presents the analysis of the literature on genetic studies devoted to candidate genes for peptic ulcer disease. All the materials of these publications can be combined into two large groups: studies devoted to investigation of peptic ulcer inducer genes and studies devoted to protective genes. The main groups of ulcer inducer genes (ABO, HLA, PSCA, IL-1B, IL1RN, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, TGF-β1, B1,2,3, CYP2C19, MMP-2, MMP-3, MMP-9, Toll, TLR4, TLR9, MIF, MPO) and protectors (IL-1, IL-1RN, TNF, LTA, IL-1b, MMP-3) were identified, but most of the results obtained to date are inconsistent, poorly reproduced in ethnically diverse populations, which makes it relevant to study this problem among different groups living in the Russian Federation.

Keywords: peptic ulcer in women, peptic ulcer of the stomach and duodenum, genes, genes-markers of peptic ulcer disease, literature review.

Распространенность язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцати-

перстной кишки (ДПК), по данным мировой статистики, составляет 5-15% населения земного шара [25]. К тому же язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречается в 4-13 раз чаще, чем язвы желудка. В настоящее время наблюдается рост числа язвенной болезни среди женщин. Соотношение мужчин и женщин по заболеваемости ЯБ ДПК составляет 1,9 :1 в США, 2,2:1 в Европе и 3,6:1 в Китае. Однако осложненные формы язвенной болезни у женщин наблюдаются в 2-4 раза реже, чем у мужчин. Обращает на себя внимание тот факт, что пик заболеваемости ЯБ у мужчин приходится на 20 лет с постепенным снижением к 40 годам [8]. У женщин же

показатель заболеваемости, наоборот, повышается с увеличением возраста патологии [2].

Общеизвестно, что язвенный дефект слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки возникает за счет преобладания факторов агрессии над факторами защиты. Однако позже, в ходе многолетних исследований, ученые обнаружили неизвестную в то время бактерию, которая получила название *Helicobacter pylori* [2]. Микроорганизм впервые был выделен в 1982 г. Б. Маршаллом и Р. Уорреном. На своем примере они показали, что данная бактерия играет основную роль в формировании язвы слизистой оболочки желудка. Тем не менее, не-

Башкирский ГМУ, г. Уфа: **САГАДАТОВА Юлия Рязоновна** – аспирант, orcid.org/0000-0002-2922-7087, **ХАСАНОВ Анвар Гиниятович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, orcid.org/0000-0001-5870-8894, **БАДРЕТДИНОВ Азамат Фуатович** – к.м.н., доцент, orcid.org/0000-0003-2738-393X, **ФАЯЗОВ Радик Радифович** – д.м.н., проф., orcid.org/0000-0003-1890-2865, **СУФИЯРОВ Ильдар Фанусович** – д.м.н., проф., декан педиатрич. факультета, orcid.org/0000-0001-8688-8458. **ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна** – к.б.н., доцент, с.н.с. Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, orcid.org/0000-0001-9499-56322

смотря на то, что причина язвы была «установлена» и экспериментально доказана, вопрос о различиях в частоте возникновения язвы у той или иной категории людей оставался все еще открытым. Кроме инфекционной теории в качестве первопричины язвообразования рассматривались воспалительная, гастритическая, пептическая, сосудистая, спастическая, механическая, нейротрофическая, кортико-висцеральная теории. Однако ни одна из этих теорий не могла объяснить истинную природу язвы. Вопрос Крювелье (1835) «почему же язва возникает в одном месте, тогда как остальная часть слизистой остается интактной», и по сей день остается актуальным.

Возможность определения предрасположенности ко многим многофакторным заболеваниям стала реальностью благодаря развитию молекулярной генетики. Результаты лечения данных заболеваний могут определяться специфичным набором полиморфных вариантов генов. Изучение генетической основы данных заболеваний позволяет не только прогнозировать течение заболеваний, но и предотвратить возникновение осложнений. Некоторые генетические маркеры, такие как группа крови O (ген *ABO*, rs505922) [22], несекреторный статус, гиперпепсиногенемия (I/D) [19] и антигены HLA, полиморфные локусы гена *PSCA* (антиген стволовых клеток простаты, rs2294008) [19], были описаны как ассоциированные с язвенной болезнью, хотя до сих пор результаты были противоречивыми.

В связи с ростом заболеваемости язвенной болезнью и частым развитием осложнений изучение генов, участвующих в формировании язвенной болезни, является крайне важной задачей, решение которой позволит сформулировать более точные представления о патогенезе заболевания.

Целью данной работы является обобщение литературных данных о результатах генетических исследований по язвенной болезни и последующая их систематизация.

Обсуждение. За последнее десятилетие проведено около 50 научных исследований различных генов, вызывающих патологию желудочно-кишечного тракта, в том числе язву желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ как зарубежных, так и отечественных материалов по данной теме показал, что большая часть публикаций содержит сведения об изучении полиморфизма генов преимущественно с

точки зрения онкологической предрасположенности. Все материалы данных публикаций можно объединить в две большие группы: исследования, посвященные изучению генов-индукторов язвенной болезни, и исследования, посвященные генам-протекторам.

Гены-индукторы язвообразования. В настоящее время известно несколько десятков генов-кандидатов язвенной болезни: *ABO*, *HLA*, *PSCA*, *IL-1B*, *IL1RN*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNFA*, *TGF-b1*, *MMP*, *Toll*, *TLR4*, *TLR9*, *MPO*.

Известно, что способность иммунитета адекватно отвечать на имеющиеся патологические факторы напрямую зависит от генетической структуры макроорганизма. Огромную роль в поддержании равновесия в организме играют цитокины - группа полипептидных медиаторов. К ним относятся интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, группа фактора некроза опухолей и др. [21]. С помощью клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиоцитов цитокины регулируют адекватную реакцию местных защитных факторов организма на воздействие чужеродных агентов. Выявлено, что нарушение синтеза цитокинов посредством повреждения клеток приводит к развитию хронических гастродуоденальных заболеваний. В частности, высокий уровень цитокинов ведет к активации матричных металлопротеаз, коллагеназ, что ведет к усиленной деструкции углеводно-белковых компонентов соединительной ткани. Гены цитокинов обладают высокой степенью полиморфизма. Цитокины обладают способностью к активации и подавлению самих себя, других цитокинов и их рецепторов, участвуя в формировании цитокиновой сети. Гены, кодирующие провоспалительные (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-a*) и противовоспалительные цитокины (*IL-10*), непосредственно влияют на величину цитокинового ответа.

Интерлейкин - 1B (*IL-1B*). Как было упомянуто выше, цитокины активно участвуют в защите организма от воздействия чужеродных агентов. Таким агентом при язвенной болезни чаще всего является *Helicobacter pylori* (HP). В ответ на инфицирование HP организм реагирует в виде резкого выброса провоспалительных цитокинов. Но если макроорганизм имеет один из полиморфных вариантов гена *IL-1B* (гомо- или гетерозиготный по высокопродуцирующему аллелю), выброс цитокинов происходит в 2-4 раза сильнее, чем у обычных людей. *IL-1B* также

является одним из мощных ингибиторов секреции соляной кислоты – в 100 и более раз сильнее, чем ингибиторы протонной помпы, и в 6000 раз – чем антагонисты рецепторов H2. Большое количество цитокинов в организме потенцируют еще большее ингибирование кислотопродукции слизистой желудка и расширение колонизации *H. pylori* с дальнейшим развитием воспалительных изменений. Низкая кислотная продукция в перспективе формирует атрофию слизистой оболочки желудка. Несколько исследований показали, что лица с сочетанием *IL-1B-511*Т* и *IL-1B-31*С* или *IL-1RN *2/*2* (2 повтора длиной 86 пар нуклеотидов), которые относятся к категории высокопродуцирующих аллелей, более подвержены развитию желудочной атрофии, гастродуоденальной язвы и рака желудка, чем лица с *IL-1B-511*С*, *IL-1B-31*Т* или *IL-1RN*2* аллелями [27, 30]. Однако, по результатам исследования детей китайскими учеными, связи между полиморфизмами *IL-1* и инфекцией *H. pylori* или уровнем экспрессии слизистой оболочки желудка *IL-1* не было обнаружено. *IL-1B-511ТТ/31СС* встречался в основном у людей (60,7%), имеющих умеренно выраженный гастрит или тяжелый гастрит (язва желудка) [27].

Работы, посвященные изучению полиморфных вариантов генов *IL1β* (интерлейкин 1-бета) (3953C>T, rs1143634), *IL1RN* (рецепторный антагонист интерлейкина 1) (VNTR, rs71941886), *IL8*(-251T>A, rs4073), *IL10*(-627C>A, rs1800872) и *TNFA* (-308G>A, rs1800629) у больных ЯБЖ и ДПК, были проведены в Республике Башкортостан. Выявлена связь повышенного риска развития ЯБ только в отношении аллеля С (OR=2,87, p=0,006) и генотипа СС (OR=4,49, p=0,002) полиморфного варианта rs1143634 (+3953C>T) гена *IL1B* у башкир [1].

Интерлейкин -6 (*IL-6*). Интерлейкин-6 - разнонаправленный цитокин, играющий важную роль в защите хозяина как посредник между врожденной и приобретенной иммунными системами, стимулирующий продукцию ИФН-γ, дифференцировку и поддержание цитотоксических Т-клеток, а также способствующий секреции иммуноглобулина в активированных В-клетках [7]. Уровни *IL-6* в слизистой желудка повышаются при ассоциированном гастрите и снижаются после устранения инфекции [27]. Были идентифицированы три полиморфизма генов *IL-6*, которые расположены на хромосоме 7p21, *IL-6-174*, *-572* - [7]. Выявлено, что *IL-6-*

174 G и IL-6-572GG продуцируют более высокие уровни IL-6, чем носители генотипа C/C [28]. Однако связь между этим полиморфизмом и ЯБ остается неясной. В исследовании сообщается, что частота генотипа IL -6-572 G/G ($P = 0,027$) и аллеля IL -6-572 G была ниже у *H. pylori*-позитивных пациентов ($P = 0,003$) [27]. Кроме того, риск язвы желудка был значительно выше у носителей генотипа G/G ($OR = 58,86$) и аллеля G ($OR = 33,10$).

Интерлейкин-8 (IL-8). Интерлейкин-8 является провоспалительным цитокином, играющим значительную роль в патогенезе приобретенных заболеваний. Высокая продукция интерлейкина-8 была выявлена в эпителиальных клетках желудка во время инфекции, вызванной *cag*-PAI-положительным штаммом *H. pylori*. Он играет ключевую роль в инициации, модуляции и поддержании воспалительных реакций желудочно-кишечного тракта. Повышенный уровень IL-8 может усилить воспалительную реакцию на *H. pylori* путем активации нейтрофилов и моноцитов, что приводит к формированию гастрита [28]. Известно, что существуют полиморфные варианты в гене IL-8, ассоциированные с повышенной продукцией белка IL-8: - A/T, - T/G и - C/T. Мутация замены тимина на аденин может влиять на транскрипцию и секрецию IL-8 [18].

В нескольких исследованиях продемонстрирована ассоциация полиморфных вариантов гена IL-8 с язвенной болезнью. Так, показано, что *H. pylori*-позитивные пациенты с генотипом A/A гена IL-8 имеют повышенный риск развития ЯБ ($OR = 2,08$) [17]. Аналогичные результаты были получены в исследовании коллег из Европы и Кореи [24]. У японского населения генотип IL-8-251 A/A ассоциирован с более высоким риском развития ЯБЖ ($OR = 2,07$), чем генотип T/T. Тяжелая атрофия желудка также значительно чаще встречается в группах пациентов-носителей генотипов A/A или A/T, чем в группе пациентов-носителей генотипа T/T [18].

Интерлейкин-10 (IL-10). Интерлейкин-10 - противовоспалительный цитокин, подавляет синтез IL-1B, TNF- α , интерферона- γ и других провоспалительных цитокинов. Эффекты IL-10 на другие типы клеток включают ингибирование продукции провоспалительных цитокинов активированными моноцитами/макрофагами. Относительный дефицит IL-10 может привести к Th-1-обусловленной гипервоспалительной реакции на *H. pylori* с

прогрессирующим повреждением слизистой оболочки желудка. *H. pylori* может приводить к усилению IL-10 и подавлению иммунного ответа, что способствует выживанию бактерий [27]. Анализируя ген IL-10, Волевач Л.В и Габбасова Л.В. выяснили, что генотип rs1800872*AA и аллель rs1800872*A гена IL10 (-627C>A; rs1800872), $p=0,017$, $OR=0,091$ ($CI_{95\%}$ (0,011-0,751) и $p=0,025$, $OR=0,544$ ($CI_{95\%}$ (0,329-0,902)) сопровождаются высоким риском развития язвы двенадцатиперстной кишки у татар [4]. Дуоденальная язва с отягощенным наследственным анамнезом характеризуется более выраженной клинической картиной (болевой синдром) ($84,72 \pm 4,24\%$), прогрессирующим течением с частыми ежегодными обострениями (более 2-3 раз в год у $72,22 \pm 5,28\%$), высоким риском развития осложнений (13,89).

TNF- α . Фактор некроза опухоли (TNF) - ген, который кодирует мультифункциональный цитокин, образующийся в основном моноцитами и макрофагами. Инфекция *H. pylori* индуцирует TNF и вызывает апоптоз эпителиальных клеток желудка. Существующие исследования показали, что среди пяти биаллельных полиморфизмов в промоторной области TNF-A полиморфизмы TNF-A-238 G/A и -308 G/A связаны с высоким риском развития язвенной болезни [9]. Установлено, что как -1031C, так и -863A являются независимыми факторами риска развития ЯБ желудка и ДПК без кишечной метаплазии у людей, инфицированных *H. pylori* [18]. A. Essadik с соавт. (2015) исследовали 21 больного с ЯБ и 74 чел. из контрольной группы. В результате было установлено повышение риска развития ЯБ у марокканцев с генотипами AG и AA полиморфного варианта гена TNF α -193G/A ($OR=2,82$, $p=0,03$) [28].

TGF-beta1. Фактор роста-бета1 (TGF-beta1) - важный цитокин, который играет роль в пролиферации клеток, дифференциации, восстановлении травм тканей и заживления язв. В исследовании российских ученых [6] в 2006 г. выявлено, что комбинация 10L/L25R/R-509C/C более распространена в группе больных ЯБ желудка, а комбинация 10P/P25R/P-509C/T - у больных с дуоденальной патологией.

Матричные металлопротеиназы. Матричные металлопротеиназы - семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных расщеплять компоненты внеклеточного матрикса. Они участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и диффе-

ренциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Известно, что наличие инфекции *H. pylori* повышает активность металлопротеиназ, которые участвуют в процессах разрушения тканей.

Изучение полиморфного варианта -468G/A гена MPO (миелопероксидаза) среди населения о-ва Тайвань, включавшее 115 больных ЯБ ДПК и 182 здоровых человека, установило ассоциацию аллеля A гена MPO с развитием заболевания ($OR=2,3$, $p=0,008$).

Гены Toll-подобных рецепторов. Наиболее активно исследуемыми полиморфными вариантами гена Toll-подобных рецепторов являются TLR4+896A/G (rs4986790) и +1196C/T (rs4986791).

Так, ученые из Ирана исследовали однонуклеотидные замены гена Toll-подобных рецепторов 4-го типа TLR4+896A/G (rs4986790) (Asp299Gly), +1196C/T (rs4986791) (Thr399Ile) и +3725G/C (rs11536889). Выявлено, что ЯБ развивается у носителей генотипов CT+TT (rs4986791).

Согласно данным других авторов, риск развития ЯБ ДПК связан с полиморфизмом другого гена сигнальных пептидов: TLR9+2848G>A (rs352140). Аллель A rs352140 ассоциирован с повышенным риском развития ЯБ ДПК ($OR=2,13$, $p=0,04$) [11].

Гены пищеварительных ферментов. О роли гиперпепсиногенемии в развитии язвенной болезни известно давно. Однако лишь во 2-й половине 20 в. американским гастроэнтерологом M. Samloff установлено, что концентрация проферментов пепсина в сыворотке крови связана с уровнем кислотопродукции желудка [24].

Гены - протекторы развития ЯБ. Анализируя литературу, мы обнаружили, что изучению «защитных» генов посвящено меньше работ. Возможно, данное обстоятельство связано со сложностями в подборе материала для исследования. В качестве генов-протекторов язвенной болезни можно выделить: IL-1, IL-1RN, MMP-3.

Объяснение этого открытия может заключаться в том, что носительство аллеля 2 каждого из этих полиморфизмов было связано с высокой продукцией IL-1b, который благодаря своему ингибирующему действию кислоты на желудок может снизить риск развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Однако это может увеличить риск развития рака желудка. В исследовании иранских ученых [14] говорится о генах IL-1B и IL-1RN в каче-

стве независимых защитных факторов при ЯБ и ДПК. В исследовании Шаймардановой Э. (2014) показано, что аллель Т (rs1143634) гена *IL-1B* играет протективную роль язвенной болезни (OR=0,35, p=0,006) [цит. по 6].

Также в роли защитных генов рассматриваются гены матричных металлопротеиназ, в частности стромелизин-1 (*MMP-3*). У больных с ЯБЖ регистрируются повышенные уровни *MMP-3*. Считается, что данная эндопептидаза играет защитную роль [2, 16]. В другом исследовании говорится, что мелатонин подавляет синтез *MMP*, приводя к заживлению язвы [16].

Заключение. Обобщая все данные, можно сказать, что генетическая основа язвенной болезни изучена недостаточно. Выделены основные группы генов индукторов (*ABO*, *HLA*, *PSCA*, *IL-1B*, *IL1RN*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNFA*, *TGF-b1*, *MMP*, *Toll*, *TLR4*, *TLR9*, *MPO*) и протекторов (*IL-1*, *IL-1RN*, *MMP-3*) язвенной болезни. Большая часть полученных на сегодняшний день результатов является противоречивой, плохо воспроизводится в этнически различных популяциях, что делает актуальным изучение данной проблемы среди различных групп, проживающих в РФ.

Литература

1. Ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни в республике Башкортостан / А.Х. Нурғалиева, Э.Х. Шаймарданова, И.М. Хидиятова. [и др.] // Генетика. – 2014. – Т. 50. – № 12. – С. 1455.
2. Associations of polymorphic variants of cytokine genes with the risk of developing peptic ulcer disease in the Republic of Bashkortostan / A.H. Nurgalieva, E.H. Shaimardanova, I.M. Hidiyotova. [et al.] // Genetics. – 2014. – V. 50. – No 12. – p. 1455.
3. Валова Я.В. Факторы риска развития язвенной болезни. Актуальные вопросы экологии человека / Я.В. Валова // Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х томах. – 2015 – С. 41-46.
4. Valova Y.V. Risk factors in the development of ulcer disease. Topical issues of human ecology / Y.V. Valova // Collection of scientific articles of participants of the All-Russian Scientific and practical conference with international participation: in 3 volumes. – 2015 – P. 41-46.
5. Садыкова К.Ж., / Генетические предикторы осложненного течения язвенной болезни / К.Ж. Садыкова, Б.Ж. Рахимбеков // Интернаука. – 2020 – Т. 19 - № 1(148). – С. 65-66.
6. Sadykova K.G., / Genetic predictors of the complicated course of peptic ulcer disease / K.G. Sadykova, B.G. Rakhimbekov // Internayka. – 2020. – V.19. – No 1(148). – P. 65-66.
7. Характеристика наследственной предрасположенности при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л.В. Волевач, Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5.
8. Characteristics of hereditary predisposition in duodenal ulcer / L.V. Volevach, L.V. Gabbasova, O.A. Kuramshina. [et al.] // Modern problems of science and education. – 2017. – No 5.
9. Язвенная болезнь у женщин. / Ю.Р. Сагдатова, А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №8. – С. 160-166. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-160-166
10. Pulcer disease in women. / Yu.R. Sagadatova, A.G. Khasanov, I.F. Sufiyarov [et al.] // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2021. – №8. – P. 160-166. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-160-166
11. Яриев А.А. / Полиморфизм RS1800471 гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хроническому гастриту / А.А. Яриев, Х.Я. Каримов, А.Т. Бабаев // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3. – № 3. – С. 289-297.
12. Yariyev A.A. / Polymorphism RS1800471 of the *TGFB1* gene in the formation of predisposition to duodenal ulcer and chronic gastritis / A.A. Yariyev, H.Ya., Karimov, A.T. Babaev // Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery. – 2018. – V. 3. – No 3. – P. 289-297.
13. A primer on cytokines / P. Chauhan, A. Nair, A. Patidar [et al.] // Cytokine. 2021;145:155458. DOI: 10.1016/j.cyt.2021.155458
14. American College of Gastroenterology and Canadian Association of Gastroenterology guidelines on the management of dyspepsia // P. Moayyedi, B.E. Lacy, C.N. Andrews [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2017. – V.112. – P.988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154
15. An updated association between *TNF-α*-238G/A polymorphism and gastric cancer susceptibility in East Asians/ H. Zhao, L. Liu, B. Liu, [et al.] // Bioscience reports. – 2018. – V.38. – No 3. – BSR20181231 DOI: 10.1042/BSR20181231
16. Association between *IL-1B* gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis/ Ren H.Y., Wen L.S., Geng Y.H. [et al.] // Microbial pathogenesis. – 2019. – V. 137. – P. 103769. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103769
17. Association of a single nucleotide polymorphism in the *TLR2* gene (rs3804099), but not in the *TLR4* gene (rs4986790), with *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer/ E. Mirkamandar, M. Nemati, M. Hayatbakhsh [et al.] // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 2018. – V. 29. – No 3. – P. 283–291. DOI: 10.5152/tjg.2018.17484
18. Association of *Helicobacter pylori* infection with Toll-like receptor-4 Thr 399Ile polymorphism increased the risk of peptic ulcer development in North of Iran / M. Tourani, M. Habibzadeh, J. Shokri- Shirvani [et al.] // Journal of Pathology, Microbiology and Immunology. – 2017. – V.126. – No 1. – P.76–84. DOI: 10.1111/apm.12779
19. Association of heterogeneity of *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island with peptic ulcer diseases and gastric cancer / Khatoun, J., Prasad, K. N., Prakash Rai [et al.] // British journal of biomedical science. – 2017. – V. 74. – No 3. – P. 121-126.
20. Association of *IL-1B*+3954 and *IL-1RN* Polymorphisms in Chronic Gastritis and Peptic Ulcer / R. N Motamedi, M. Rezaeishahmirzadi, S. Shakeri [et al.] // Iran J Public Health. – 2018. – V.47. – No 9. – P. 1364-1370.
21. Association of the *IL-1RN* variable number of tandem repeat polymorphism and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis/ J. Zhang, X. Sun, J. Wang, [et al.] // PloS one. 2017. – V.12. – No 4. – e0175052. DOI: 10.1371/journal.pone.0175052
22. Correlation between expression of *MMP-9* and *MMP-3* in *Helicobacter pylori* infected patients with different gastroduodenal diseases/ N. Bagheri, M. Sadeghiani, G. Rahimian [et al.] // Arab journal of gastroenterology. – 2018. – T. 19. – No 4. – С. 148-154. DOI: 10.1016/j.ajg.2018.11.001
23. Frank S. A. Immunology and evolution of infectious disease / S.A. Frank // Princeton University Press. – 2020. DOI: 10.1515/9780691220161
24. Gonzalez-Hormazabal P. *IL-8*-251T> A (rs4073) polymorphism is associated with prognosis in gastric cancer patients/ P. Gonzalez-Hormazabal, S. Romero, M. Musleh [et al.] // Anticancer research. – 2018. – V. 38. – No 10. – P. 5703-5708. DOI: DOI: 10.21873/anticancer.12907
25. Impact of *PSCA* polymorphism on the risk of duodenal ulcer / Y. Usui, K. Matsuo, I. Ozeet [et al.] // Journal of epidemiology. – 2019 DOI: 10.2188/jea.JE20190184 (65)
26. Interleukin-1β and Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in pediatric patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis / S.H. Barakat, M.A. Meheissen, S.M. El-Gendi [et al.] // Journal of Tropical Pediatrics. – 2021. – V.67. – P. 3. DOI: 10.1093/tropej/fmab061
27. Kany S. Cytokines in inflammatory disease/ S. Kany, J. T. Vollrath, B. Relja // International journal of molecular sciences. – 2019. – V.20. – No 23. – P. 6008. DOI:10.3390/ijms20236008
28. Lanar S. Peptic ulcer disease / A. Lanar, F. K.L. Chan // The Lancet. – 2017. – V.390. – No 10094. – P. 613-624. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
29. Low pepsinogen I/II ratio and high gastrin-17 levels typify chronic atrophic autoimmune gastritis patients with gastric neuroendocrine tumors/ R. Magris, V. De Re, S. Maiero, [et al.] // Clinical and Translational Gastroenterology. – 2020. – V.11. – No 9. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000238
30. Management of *Helicobacter pylori* infection– the Maastricht V / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Florence Consensus Report. – 2017. – V.66. – №1. – P. 6–30.
31. Miftahussurur, M. *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease./ M. Miftahussurur, Y. Yamaoka // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – V. 9. – No 12. – P. 1535-47. doi: 10.1586/17474124.2015.1095089.
32. Mynyaylo, O. Functionally significant polymorphisms of the *MMP-9* gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia / O. Mynyaylo, I. Ponomarenko, E. Reshetnikov // Scientific reports. – 2021. – V. 11. – No 1. – P. 1-8.
33. Polymorphisms of the *IL-6*, *IL-8* and *IL-10* genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori*/ I.B. Ramis, J.S. Vianna, C.V. Gonçalves [et al.] // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2017. – V.50. – No 2. – P. 153-159. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.03.002
34. Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha in Moroccan Patients with Gastric Pathology: New Single- Nucleotide Polymorphisms in *TNF-α* (–193) (G/A) / A. Essadik, H. Jouhadi, T. Rhouda // Mediators of Inflammation. – 2015. – 143941. DOI: 10.1155/2015/143941.
35. The *IL-1B* genetic polymorphism is associated with aspirin-induced Peptic Ulcers in a Korean Ethnic Group. / J. H. Cho, J. S.Choi, S. W. Chun // Gut and Liver. – 2016. – V. 10. – №3. – P. 362.
36. Zeyaulah, M. Association of *Helicobacter pylori* Infection and Host Cytokine Gene Polymorphism with Gastric Cancer/M. Zeyaulah, A. M., AlShahrani, I. Ahmad // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – DOI: 10.1155/2021/8810620

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.28

УДК 616 – 053. 2 (571.56)

М.С. Саввина, Т.Е. Бурцева, А.А. Мунхалов

Коронавирусная инфекция у детей

Представлен обзор литературы зарубежных и российских исследований по течению новой коронавирусной инфекции у детей (SARS-CoV-2). Проведенные исследования в течение последних двух лет показали отличие течения COVID-19 у детей. Весьма разнообразна клиническая картина коронавирусной инфекции у детей: от симптомов респираторной инфекции до мультисистемного воспалительного синдрома. Установлено, что у детей частота тяжелого течения коронавирусной инфекции ниже. Для полного понимания особенностей течения и лечения новой коронавирусной инфекции требуется проведение масштабных эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, детское население.

A review of the literature of foreign and Russian studies on the course of a new coronavirus infection in children (SARS - CoV -2) is presented. The studies conducted over the past two years have shown a difference in the course of COVID -19 in children. The clinical picture of coronavirus infection in children is very diverse: from symptoms of a respiratory infection to multisystem inflammatory syndrome. It has been established that among children there is lower frequency of severe course of coronavirus infection. For complete understanding of features and treatment of the new coronavirus infection, large-scale epidemiological studies are required.

Keywords: SARS - CoV -2, COVID -19, child population.

Введение. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) – разразившийся в декабре 2019 г. тип атипичной пневмонии, возбудитель которой был выделен и назван тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2) [1,3,5,9]. Из-за быстрого распространения COVID-19 Всемирная организация здравоохранения и страны по всему миру опубликовали соответствующие руководства по принципам профилактики. Заражены сотни миллионов человек в более чем 200 странах, и, похоже, тенденция увеличения числа инфицированных будет сохраняться в течение длительного времени [1,2,4,11,12].

Коронавирусы (Coronaviridae) представляют собой большое семейство РНК-содержащих вирусов, которые могут инфицировать людей и некоторых животных. У людей коронавирусы вызывают целый ряд нарушений: от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS) [2,3,13,14]. Согласно результатам серологического и филогенетического анализов коронавирусы делят на альфа-, бета- и гаммакоронавирус [17].

SARS-CoV-2 относится к бетакоронавирусному роду вирусов, к которому относятся также вирусы тяжелого острого респираторного синдрома и ближневосточного респираторного синдрома [7].

Максимальное выделение вируса

от больного происходит в первые 3 дня от начала болезни. Выделение вируса обычно продолжается до 12-14 дней при легком и среднетяжелом течении и более 2 недель при тяжелом течении [19].

В начале распространения коронавирусной инфекции дети считались невосприимчивыми к COVID-19, но, согласно данным опроса, опубликованным центрами по контролю заболеваний (CDC) в апреле 2020 г., в США и Китае дети составили 2% от общего числа заболевших [11,16]. А к концу 2021 г. дети составляют 17% всех случаев COVID-19. Кроме того, дети имеют атипичные симптомы инфекции и не могут четко описать свое состояние, что создает серьезные проблемы для диагностики и лечения этой группы населения. Детские инфекции и особенности клинических проявлений при COVID-19 у детей потребовали более тщательного изучения клинических, лабораторных и визуальных особенностей течения коронавирусной инфекции у детей [6,10,15]. По результатам исследования некоторых авторов, дети, которые не имеют такие хронические заболевания, как, например, болезни дыхательной системы, или иммуносупрессию, имеют низкий риск развития тяжелой формы COVID-19. Авторы связывают это с анатомо-физиологическими особенностями детского организма и образом жизни детей. Однако некоторые дети тяжело болеют коронавирусной инфекцией. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний, они могут нуждаться в госпитализации, лечении в отделении интенсивной терапии или в аппарате искусственной вентиляции легких. Кроме того, дети с другими заболеваниями, такими как ожирение,

диабет и астма, могут подвергаться более высокому риску тяжелого течения COVID-19. Дети с врожденными пороками сердца, генетическими заболеваниями, болезнями нервной системы и обмена веществ также могут заболеть тяжелой формой COVID-19 [5,8,11,19,20].

Дети в возрасте до 1 года также подвергаются высокому риску тяжелого течения коронавирусной инфекции. Это, вероятно, связано с незрелостью иммунной системы и короткими дыхательными путями, которые являются причиной развития проблем с дыханием при респираторных вирусных инфекциях [2,3,23,25,33].

В то время как дети и взрослые испытывают сходные симптомы COVID-19, симптомы у детей, как правило, мягче и похожи на сезонное вирусное заболевание. Большинство детей выздоравливают в течение 1-2 недель [1,4]. Возможные симптомы могут включать в себя: лихорадку, кашель, который становится продуктивным, потерю вкуса и запаха, изменения на кожных покровах, такие как обесцвечивание участков кожи на руках и ногах, боль в горле, желудочно-кишечные симптомы – тошноту, рвоту, боли в животе, диарея, мышечные боли, слабость, головную боль, заложенность носа [11,24,25].

Предыдущие исследования показали, что COVID-19 может передаваться от человека к человеку воздушно-капельным и контактным путем. Основной восприимчивой популяцией являются лица в возрасте старше 50 лет [6,27,29]. Основными симптомами являются лихорадка, кашель, миалгия, головная боль и слабость. Лабораторные тесты обычно показывают лимфопению и лейкоцитоз [14,17,26,32].

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, maya_savvina@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, bourtsevat@yandex.ru; **МУНХАЛОВ Алексей Андреевич** – студент ИЗФИР СВФУ им. М.К. Аммосова.

По результатам исследования некоторых авторов, лимфоцитопения, которая является важной особенностью взрослого COVID-19 и считается одним из показателей для прогнозирования тяжести заболевания, была редкой у детей с COVID-19. Исследования, проведенные в 2020 г., показали, что SARS-CoV2 будет вызывать ряд иммунных реакций после внедрения в организм, что вызовет воспалительную реакцию, приводящую к увеличению показателей воспалительного процесса и снижению числа лимфоцитов [31,33]. А в недавно проведенных исследованиях лейкопению, высокий уровень С-реактивного белка, повышение скорости оседания эритроцитов и высокий ALT указывали редко, что, возможно, показывает, что иммунный ответ у детей с COVID-19 слабый [22,31]. Данные компьютерной томографии у 36% детей с COVID-19 не выявили серьезных патологических изменений в легких [28,30].

По результатам исследований, проведенных в 2021 г., можно сказать, что данные по клиническим симптомам вместе с результатами лабораторных анализов и инструментальных исследований детей с COVID-19 показывают, что течение болезни у них проходит относительно легко. Возможными причинами легкого течения авторы указывают более здоровые дыхательные пути детей, потому что они не подвергаются воздействию сигаретного дыма и загрязненного воздуха в течение длительного времени, так как эти факторы способствуют тяжелому течению COVID-19 [13,19,20]. Также у детей обнаружено множество других видов вирусов в верхних дыхательных путях и легких, которые могут ограничивать рост SARS-CoV2 посредством прямого взаимодействия и конкуренции между вирусами [18]. Еще одним фактором легкого течения у детей некоторые исследователи считают низкое число зрелых ангиотензинпревращающих ферментов-2 (ACE2) в рецепторах легких [14,21]. SARS-CoV2 использует рецепторы ACE2 на клеточной поверхности для проникновения в эпителиальные клетки дыхательных путей человека, а ограниченное количество рецепторов ACE2 повышает устойчивость детей к COVID-19 [14,28].

Как известно, иммунная система детей незрелая. Поэтому инфекция SARS-CoV2 не будет вызывать большое количество воспалительных факторов, сильного повреждения аутоиммунитета легких, сердца, пече-

ни и других органов, также снизится возможность возникновения цитокинового шторма, который является основной причиной летального исхода пациентов с тяжелым течением COVID-19 [8,30,32,33]. Поэтому количество лимфоцитов в крови у детей с COVID-19 редко бывает снижено, а показатели воспаления обычно в пределах нормы или незначительно повышены.

Исследования также указывают на то, что поскольку дети занимаются относительно ограниченными видами активного отдыха, они, как правило, заражаются в своих семьях и вирулентность этих инфекций второго или третьего поколения может быть ниже [9].

Совокупность всех указанных факторов, по мнению исследователей, приводит к легкому течению COVID-19 у детей. Тем не менее, дети являются носителями вируса и из-за скрытого легкого или бессимптомного течения могут быть ключевым звеном в передаче COVID-19 в сообществе. Таким образом, раннее выявление и лечение детей с коронавирусной инфекцией имеет большое значение для предотвращения распространения заболевания [15].

Наибольшее количество опубликованных зарубежных исследований было проведено в США и Китае. В российских медицинских изданиях наибольшее количество публикаций по COVID-19 было в 2020 г. Так, российскими авторами отмечено, что исследований по течению COVID-19 у детей меньше, чем у взрослых. Примечательно, что все проведенные исследования по течению COVID-19 у детей подтверждают схожесть симптоматики и лабораторных данных. В клинической картине у детей доминировали проявления респираторной вирусной инфекции легкой или умеренной степени тяжести. Также для пациентов грудного возраста с COVID-19 характерно атипичное течение заболевания.

Для дальнейшего изучения течения коронавирусной инфекции у детей и для определения лучшей стратегии профилактики и лечения необходимо проводить масштабные эпидемиологические исследования.

Литература

1. Горелов А.В. Новая коронавирусная инфекция COVID - 19: особенности течения у детей в Российской Федерации / А.В. Горелов, С.В. Николаева, В.Г. Акимкин

// Педиатрия. – 2020. – 99 (6). – С. 57-62.
Gorelov A.V. New coronavirus infection COVID - 19: features of the course in children in the Russian Federation / A.V. Gorelov, S.V. Nikolaeva, V.G. Akimkin // Pediatrics. – 2020. – 99 (6) – P. 57-62.

2. Клинические особенности течения инфекции COVID -19 у госпитализированных детей различного возраста / С.В. Бычкова, Г.Б. Мальгина, Н.Н. Плюснина [и др.] // Педиатрия. – 2021. – 100 (6). – С. 31-38.

Clinical features of the course of COVID - 19 infection in hospitalized children of various ages / S.V. Bychkova, G.B. Maligna, N.N. Plyusnina et al. // Pediatrics. – 2021. – 100 (6) – P. 31-38.

3. Коронавирусная инфекция у детей / Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин, А.Ю. Ртищев [и др.] // Педиатрия. – 2020. – 99 (2). – С. 270-278.

Zvereva N.N. Coronavirus infection in children / N.N. Zvereva, M.A. Saifullin, A.Yu. Rtischev et al. // Pediatrics. – 2020. – 99 (2) – P. 270-278.

4. К вопросу о COVID -19, вирусе и болезни / А.А. Коренькова, Е.М. Майорова, В.В. Бахметьев [и др.] // Педиатрия. – 2020. – 99 (6). – С. 15-31.

On the issue of COVID - 19, viruses and diseases / A.A. Korenkova, E.M. Mayorova, V.V. Bakhmetev et al. // Pediatrics. – 2020. – 99 (6) – P. 15-31.

5. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID -19) у детей / Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2020. – 17 (2). – С. 85-94.

Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID -19) in children / L.S. Namazova-Baranova // Pediatric pharmacology. – 2020. – 17 (2) – P. 85-94.

6. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID -19 и дети / Е.Г. Фурман // Педиатрия. – 2020. – Т.99, №3. – С. 245-251.

Furman E.G. Coronavirus infection COVID -19 and children / E.G. Furman // Pediatrics. – 2020. – 99 (3) – P. 245-251.

7. Alsharrah D. Clinical characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Kuwait / D. Alsharrah, F. Alhaddad, M. Alyaseen, et al. // J. Med Virol. – 2020. – 10. 1002/jmv. 26684.

8. Chen J. The clinical and immunological features of pediatrics COVID-19 patients in China / J. Chen, Z.Z. Zhang, Y.K. Chen et al. // Genes Dis. – 2020. – 7. – 535. – 41 p.

9. Chen T. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study / T. Chen, Z. Dai, P. Mo et al. // J. Gerontol a Biol Sci Med Sci. – 2020. – 75. – 1788-95 p.

10. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong et al. // Lancet. – 2020. – 395 – 507-13 p.

11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children – United States // MMWR Morb mortal Wkly Rep. – 2020. – 69. – 422-6 p.

12. Cai J.H. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai / J.H. Cai, X.S. Wang, Y.L. Ge, et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. – 58. – 86-7 p.

13. Cao Y. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations / Y. Cao, L. Li, Z. Feng, et al. // Cell Discov. – 2020. – 6. – 11 p.

14. Dong Y. Epidemiology of COVID-19 Among children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu, et al. // Pediatrics. – 2020. – 145 p.

15. Du W. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province / W. Du, J. Yu, H. Wang, et al. // China infection. – 2020. – 48. – 445-52 p.
16. Du H. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status / H. Du, X. Dong, J.J. Zhang, et al. // Allergy. – 2021. – 76. – 510-32 p.
17. Emami A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, et al. // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2020. – 8. – 35 p.
18. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // Zhonghua Liu Xing Za Zhi. – 2020. – 41. – 145-51 p.
19. Fu L. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan, et al. // J. Infect. – 2020. – 80. – 656-65 p.
20. Fang F. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives / F. Fang, X.P. Luo // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. – 58. – E007.
21. Feng K. Analysis of CT features of 15 children with 2019 novel coronavirus infection / K. Feng, Y.X. Yun, X.F. Wang, et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. – 58. – E007.
22. Guan W.J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, et al. // N Engl J Med. – 2020. – 382. – 1708-20 p.
23. Han M.S. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea / M.S. Han, E.N. Choi, S.H. Chang, et al. // JAMA Pediatr. – 2021. – 175. – 73-80 p.
24. Hu Tuo F.L. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection in children and family prevention and control (in Chinese) / F.L. Hu Tuo, Wang Junling, Ye Jingping // Med J Wuhan Univ. – 2020. – 41. – 357 – 61 p.
25. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // Lancet. – 2020. – 395. – 497-506 p.
26. Li Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, et al. // N Engl J Med. – 2020 Mar 26. – 382 (13). – 1199-1207 p.
27. Kumar A. A review of modern technologies for tackling COVID-19 pandemic / A. Kumar, PK Gupta, A. Srivastava // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – 14 (4). – 569-573 p.
28. Ponti G. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini et al. // Grit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2020. – 57 (6). – 389-399 p.
29. Sorayaa G.V. Crucial Laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated metaanalysis / G.V. Sorayaa, Z.S. Ulhaq // Med. Clin. (Barc). – 2020. – 155 (4). – 143-151 p.
30. Tan C. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early / C. Tan, Y. Huang, F. Shi et al. // J. Med. Virol. – 2020. – 92 (7). – 856-862 p.
31. Wu H. Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. JAMA Netw Open. – 2020. – 3 p.
32. Zhou Y. Clinical features and chest CT findings of coronavirus disease 2019 in infants and young children / Y. Zhou, G.D. Yang, K. Feng, et al. // Chin. J. Contemp. Pediatr. – 2020. – 22. – 215 – 20 p.

И.А. Синякин, Т.А. Баталова

НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИОНОВ И ЖИДКОСТИ В ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.29

УДК 612.1/8: 612.25:616.24-002:577.29:578.23

В статье рассмотрены научные данные, основанные на современной литературе о нарушении транспорта ионов и жидкости в легких при COVID-19. Авторы исследования считают, что ингибирование TRPV4 (осмотически активируемого канала, связанного с ваниллоидным рецептором 4) имеет важное терапевтическое значение у пациентов с COVID-19, в частности мощные перспективы для защиты альвеоларно-капиллярного барьера и даже для регенерации поврежденного барьера. Клиническое испытание I фазы с использованием селективного ингибитора TRPV4 продемонстрировало благоприятный профиль безопасности у здоровых добровольцев группы контроля и у пациентов, страдающих кардиогенным отеком легких. Защита альвеоларно-капиллярного барьера селективным ингибитором TRPV4 также была бы полезна для устранения возможного легочного фиброза как позднего последствия COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ENaC, GPCR, SARS-CoV-2, TRPV4.

The article discusses scientific data on impaired transport of ions and fluids in the lungs with COVID-19. The authors of the study believe that inhibition of TRPV4 has important therapeutic benefits in COVID-19 patients in particular, powerful prospects for the protection of the alveolar-capillary barrier and even for the regeneration of a damaged barrier. A phase I of the clinical trial using a selective TRPV4 inhibitor demonstrated a favorable safety profile in healthy control volunteers and in patients with cardiogenic pulmonary edema. The protection of the alveolar-capillary barrier with a selective TRPV4 inhibitor would also be useful in eliminating possible pulmonary fibrosis as a late consequence of COVID-19.

Keywords: COVID-19, ENaC, GPCR, SARS-CoV-2, TRPV4.

Введение. Глобальная пандемия COVID-19 продолжает набирать обороты и инфицировать все больше населения Земли. Клиническая картина новой коронавирусной инфекции очень разнообразна: от расстройств обонятельной дисфункции (аносмии и гипосмии) [1] до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС), требующего искусственной вентиляции легких [4,16,26,35,46]. У некоторых пациентов заболевание протекает в очень тяжелой форме, связанной с гиперактивацией провоспалительных цитокинов, называемой “цитокиновым штормом” из-за нарушения регуляции иммунного ответа, что в конечном итоге может привести к полиорганной недостаточности и смерти [27,36]. Говоря о тяжести заболевания, в первую очередь необходимо помнить о людях в группе риска. В группу риска тяжелого течения COVID-19 попадают пациенты, у которых наблюдаются высокая экс-

прессия ангиотензинпревращающего фермента-2 в различных тканях (сахарный диабет (СД), заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)) [2].

Отек легких является главным клиническим симптомом ОРДС, характеризующимся нарушением альвеоларно-капиллярного барьера, белковой экссудацией и миграцией в очаг воспалительных клеток [18]. Верхний и нижний дыхательный эпителий выстлан тонким слоем жидкости, называемой жидкостью на поверхности дыхательных путей и жидкостью вы-

стилки альвеол соответственно [32]. Их состав поддерживается за счет регулируемых процессов секреции и реабсорбции, опосредованных ионными каналами и насосами клеток дыхательного эпителия. Повреждение легких вызывает изменения в альвеоларно-капиллярном барьере, нарушение регуляции эпителиальной Na^+ , K^+ -АТФазы, эпителиального натриевого канала (ENaC) и регулятора проводимости мембраны муковисцидоза (CFTR), что приводит к накоплению альвеоларной жидкости и нарушению ее клиренса [5,6,28,32,33,43]. В данной статье мы критически обсуждаем имеющиеся данные о роли трансэпителиального транспорта ионов при инфекции дыхательных путей SARS-CoV-2.

Авторы публикации Abdel Hameid R. и др. [3] предполагают, что SARS-CoV-2 может изменять эволюционно сложившиеся сигнальные каскады мессенджера посредством активации рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), или прямой модуляции передачи сигналов G-белка. Основываясь на хорошо известной взаимосвязи между ENaC и CFTR [29,37], ученые предполагают, что стимуляция передачи сигналов GPCR приводит к активации CFTR-опосредованного транспорта ионов хлора, который может подавлять абсорбционные пути, такие как ENaC-зависимое Na^+ поглощение. Этот процесс, возможно, запустил бы патофизиологический каскад реакций, приводящих к развитию отека легких, который наблюдается в тяжелых случаях у пациентов с COVID-19 и ОРДС. CFTR регулируется с помощью активации цАМФ/протеинкиназа А [30], которые, как известно, могут быть вовлечены в процесс патогенеза при инфицировании холерным вибрионом, активируя аденилатциклазу и запуская секрецию ионов хлора через CFTR [7]. Авторы также предлагают роль кандидата белка (обменный фактор непосредственно активированного цАМФ 1) - EPAC1, который является альтернативным эффектором цАМФ, взаимодействующим с CFTR через Na^+/H^+ антипортер 3-регулятор-1 (NHERF1) [25]. Ранее сообщалось, что путь EPAC1 играет определенную роль в инфекциях БВРС-КоВ (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) и ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром) [41]. Однако хорошо известно, что вирусные инфекции вызывают ингибирование ENaC механизмами, не включающими

ми активацию GPCR. Например, белок M2 гриппа, который функционирует как протонный ионный канал, снижает активность ENaC и CFTR, вызывая деградацию этих транспортных белков [24]. В этом случае только ENaC будет способствовать нарушению гомеостаза жидкости. Главным существенным недостатком данной работы является отсутствие доказательств авторами какой-либо связи между инфекцией SARS-CoV-2 и уровнями функции и/или экспрессии CFTR.

В исследовании Kryvenko V. и Vadász [21] основное внимание уделяется влиянию Na^+/K^+ -АТФазы на повреждение легких, включая инфекцию COVID-19. Имеются значительные доказательства того, что снижение регуляции Na^+/K^+ -АТФазы связано с нарушением альвеоларного барьера в экспериментальных моделях повреждения легких, поскольку этот переносчик ионов и необходим для нормальной функции альвеоларного эпителия [5,13,33,42-44]. Поэтому авторы предполагают, что снижение содержания концентрации Na^+/K^+ -АТФазы на плазматической мембране клеток альвеоларного эпителия способствует нарушению функции альвеоларного эпителия вследствие инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, ученые предполагают, что нарушение альвеоларно-капиллярного барьера приводит к стойкому повреждению легких, что коррелирует с внелегочными проявлениями COVID-19. В нескольких зарубежных публикациях сообщается о снижении уровня мРНК и белковых субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы в клетках, инфицированных SARS-CoV-2, и в посмертных аутопсийных образцах легочной ткани у пациентов с COVID-19 [8,9,12,19]. Эти данные свидетельствуют о снижении транскрипции и трансляции Na^+/K^+ -АТФазы при инфицировании SARS-CoV-2. Кроме того, убедительный анализ клеточных процессов, на которые влияет инфекция SARS-CoV-2, показал, что может происходить нарушение созревания молекул Na^+/K^+ -АТФазы и их доставка к плазматической мембране клетки. В частности имеются данные о том, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает стресс эндоплазматического ретикула (ЭР) [10,19,22,38] и нарушает фолдинг трансмембранных белков с помощью шаперона, включая ключевую молекулу Na^+/K^+ -АТФазы, в просвете ЭР. Кроме того, молекулярный докинг показал, что спайковый белок

SARS-CoV-2 сильно гликозилирован и нарушает механизм гликозилирования и гликан-зависимого фолдинга белков хозяина. Это может нарушить формирование Na^+/K^+ -АТФазы, которое критически зависит от гликозилирования одной из его субъединиц [45]. Кроме того, возбудитель SARS-CoV-2 нарушает сигнальные каскады, которые обычно регулируют содержание Na^+/K^+ -АТФазы в плазматической мембране, способствуя проникновению патогена по клатрин-зависимому эндоцитозу.

Роль цитокинового шторма в повреждении легочного эпителия. В статьях [31,39] авторы обсуждают потенциальный вклад белков ионного транспорта в патофизиологию острого повреждения легких и ОРДС у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Однако они не указывают, что в тяжелых случаях COVID-19 развивается так называемый цитокиновый шторм, который может привести к увеличению гибели клеток (апоптозу), вызывая состояние по типу "дырявого" эпителия [31,39]. В литературе было описано, что концентрация таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6 и TNF α (фактор некроза опухоли альфа), повышается в легких пациентов с COVID-19 и могут приводить к дестабилизации CFTR, ENaC и Na^+/K^+ -АТФазы [37].

В медицине уже на протяжении десятилетий используется глюкокортикостероид дексаметазон, который обладает множеством фармакологических эффектов: противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, противошоковое. В связи с таким широким фармакологическим спектром дексаметазон по настоящее время применяют в лечении COVID-19, так как его использование в многоцентровых исследованиях показало улучшение исхода у пациентов [20]. Известно, что дексаметазон регулирует белки ионного транспорта, включая ENaC, CFTR и Na^+/K^+ -АТФазы [11,14,34], что указывает на роль механизмов ионного транспорта в патофизиологии и исходе пациентов с ОРДС на фоне инфицирования SARS-CoV-2.

Как упоминалось выше, во время вирусного пневмонита и ОРДС происходит повреждение альвеоларного эпителиального барьера, связанное с генерализованной гибелью альвеолоцитов и эпителиоцитов, а также нарушением регуляции транспорта ионов в легких [40]. Таким образом, можно сделать вывод, что инфекция

SARS-CoV-2 изменяет клеточные процессы, которые нарушают функцию белков ионного транспорта, таких как CFTR, ENaC и Na⁺/K⁺-АТФаза. Это нарушение приводит в дальнейшем к гипоксии и гиперкапнии, что еще больше ухудшает механизмы ионного транспорта [31,39].

Перспективная роль ингибитора TRPV4 в лечении COVID-19. В исследовании [23] авторы изучали роль TRPV4 (осмотически активируемого канала, связанного с ваниллоидным рецептором 4) в патогенезе развития COVID-19. Исследователи указывают, что ингибирование TRPV4 является защитным в различных доклинических моделях отека легких и что гиперактивация TRPV4 потенциально повреждает альвеоло-капиллярный барьер с летальным исходом. TRPV4 - это активированные мультимодальные Ca²⁺ чувствительные ионные каналы, которые были идентифицированы как важные регуляторы альвеоларно-капиллярного барьера. Эти каналы находятся в тесной связи с альвеолоцитами I и II типов, а также альвеоларными капиллярными эндотелиоцитами [47]. Кроме того, TRPV4 экспрессируются и регулируют активацию клеток врожденного иммунитета, таких как альвеоларные макрофаги и нейтрофильные гранулоциты, которые способствуют разрушению альвеоларно-капиллярного барьера за счет высвобождения протеаз, цитокинов и активных форм кислорода [15].

Таким образом, ингибирование TRPV4 имеет мощные перспективы для защиты альвеоларно-капиллярного барьера у пациентов с COVID-19 и даже для регенерации поврежденного барьера. Клиническое испытание I фазы с использованием селективного ингибитора TRPV4 продемонстрировало благоприятный профиль безопасности у здоровых добровольцев группы контроля и у пациентов, страдающих кардиогенным отеком легких [23]. Также в клинической практике известно о поздних последствиях COVID-19 в виде развития легочного фиброза, который, как предполагается, зависит от усиления функции TRPV4 в легочных фибробластах [17]. Таким образом, защита альвеоларно-капиллярного барьера селективным ингибитором TRPV4 также была бы полезна для устранения возможного легочного фиброза как позднего последствия COVID-19.

Выводы. В настоящее время все приведенные данные носят исклю-

чительно гипотетический характер. В отсутствие соответствующих методов для измерения трансэпителиального транспорта ионов и жидкости у пациентов с диагнозом COVID-19 и экспериментальных моделей на животных функциональные последствия инфекции SARS-CoV-2 для гомеостаза эпителиальной жидкости в дыхательных путях и альвеоларном пространстве остаются нерешенными. Несмотря на это, клиническая картина тяжелого течения других респираторных вирусов, включая SARS-CoV и MERS, которые могут изменять сигнальные пути GPCR и нарушать регуляцию ENaC и CFTR, указывают на вполне реальную возможность аналогичной молекулярной перестройки при инфекции SARS-CoV-2. Возникающий в результате дисбаланс между абсорбционными и секреторными путями может соответствующим образом способствовать образованию альвеоларного отека. Функциональное значение приведенных в данной статье молекулярных мишеней и их значение в патофизиологии COVID-19 требуют дальнейшего изучения, в том числе для лечения респираторной патологии COVID-19.

Литература

1. Синякин И.А. Обонятельная дисфункция как ключевой симптом COVID-19: обзор, основанный на современных исследованиях / И.А. Синякин, А.А. Панова, Т.А. Баталова // Якутский медицинский журнал. - 2021. - № 2(74). - С. 104-108. doi: 10.25789/YMJ.2021.74.27.
2. Павленко В.И. Обонятельная дисфункция как ключевой симптом COVID-19: обзор, основанный на современных исследованиях / И.А. Синякин, А.А. Панова, Т.А. Баталова // Якутский медицинский журнал. - 2021. - № 2 (74). - С. 104-108. - doi: 10.25789 / YMJ.2021.74.27.
3. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при Covid-19 / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. - 2021. - N1. - С. 11-17. doi:10.24412/2311-5068-2021-1-11-17.
4. Pavlenko V.I., Kulik E.G., Naryshkina S.V. Chronic obstructive pulmonary disease as a comorbid state in Covid-19. *Amur Medical Journal*, 2021; No 1, pp.11-17. doi:10.24412/2311-5068-2021-1-11-17.
5. Abdel Hameid R, Cornet-Boyaka E, Kuebler WM, Uddin M, Berdiev BK. SARS-CoV-2 may hijack GPCR signaling pathways to dysregulate lung ion and fluid transport. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 320: L430-L435, 2021. doi:10.1152/ajplung.00499.2020.
6. Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, Manerikar A, Shilatfard A, Tomic R, Politanska Y, Abdala-Valencia H, Yeldandi AV, Lomasney JW, Misharin AV, Budinger GRS. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med* 12: eabe4282, 2020. doi:10.1126/scitranslmed.abe4282.

5. Brazee PL, Morales-Nebreda L, Magnani ND, Garcia JG, Misharin AV, Ridge KM, Budinger GRS, Iwai K, Dada LA, Sznajder JI. Linear ubiquitin assembly complex regulates lung epithelial-driven responses during influenza infection. *J Clin Invest* 130: 1301-1314, 2020. doi:10.1172/JCI128368.
6. Brazee PL, Soni PN, Tokhtaeva E, Magnani N, Yemelyanov A, Perlman HR, Ridge KM, Sznajder JI, Vagin O, Dada LA. FXR5 is an essential mediator of the inflammatory response during. *Front Immunol* 8: 623, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00623.
7. Barrett KE. Rethinking cholera pathogenesis: no longer all in the same "camp". *Virulence* 7: 751-753, 2016. doi:10.1080/21505594.2016.1212156.
8. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 181: 1036-1045.e9, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
9. Bojkova D, Klann K, Koch B, Wiedera M, Krause D, Ciesek S, Cinatl J, Münch C. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature* 583: 469-472, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2332-7.
10. Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, Honson DD, Chen LM, Chow A, Bhat P, Ollikainen N, Quinodoz SA, Loney C, Thai J, Miller ZD, Lin AE, Schmidt MM, Stewart DG, Goldfarb D, De Lorenzo G, Rihn SJ, Voorhees RM, Botten JW, Majumdar D, Guttman M. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell* 183: 1325-1339.e21, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.10.004.
11. Barquin N, Ciccolella DE, Ridge KM, Sznajder JI. Dexamethasone upregulates the Na-K-ATPase in rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 273: L825-L830, 1997. doi:10.1152/ajplung.1997.273.4.L825.
12. Chen F, Zhang Y, Sugang R, Ramani S, Corry D, Kheradmand F, Creighton CJ. Meta-analysis of host transcriptional responses to SARS-CoV-2 infection reveals their manifestation in human tumors. *Sci Rep* 11: 2459, 2021. doi:10.1038/s41598-021-82221-4.
13. Dada LA, Chandel NS, Ridge KM, Pedemonte C, Bertorello AM, Sznajder JI. Hypoxia-induced endocytosis of Na,K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC-zeta. *J Clin Invest* 111: 1057-1064, 2003. doi:10.1172/JCI16826.
14. Dagenais A, Fréchette R, Clermont ME, Massé C, Privé A, Brochiero E, Berthiaume Y. Dexamethasone inhibits the action of TNF on ENaC expression and activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: L1220-L1231, 2006. doi:10.1152/ajplung.00511.2005.
15. Dutta B, Arya RK, Goswami R, Alharbi MO, Sharma S, Rahaman SO. Role of macrophage TRPV4 in inflammation. *Lab Invest* 100: 178-185, 2020. doi:10.1038/s41374-019-0334-6.
16. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, The NU SCRIPT Study Investigators, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* 590: 635-641, 2021. doi:10.1038/s41586-020-03148-w.
17. Grove LM, Mohan ML, Abraham S, Scheraga RG, Southern BD, Crish JF, Naga Prasad SV, Olman MA. Translocation of TRPV4-PI3K complexes to the plasma membrane drives myofibroblast transdifferentiation. *Sci Signal* 12: eaau1533, 2019. doi:10.1126/scisignal.aau1533.
18. Herrero R, Sanchez G, Lorente JA. New

insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med* 6: 32–32, 2018. doi:10.21037/atm.2017.12.18.

19. Jha PK, Vijay A, Halu A, Uchida S, Aikawa M. Gene expression profiling reveals the shared and distinct transcriptional signatures in human lung epithelial cells infected with SARS-CoV-2, MERS-CoV, or SARS-CoV: potential implications in cardiovascular complications of COVID-19. *Front Cardiovasc Med* 7: 623012, 2021. doi:10.3389/fcvm.2020.623012.

20. Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of COVID-19. *BMJ* 370: m2648, 2020. doi:10.1136/bmj.m2648.

21. Kryvenko V, Vadász I. Molecular mechanisms of Na,K-ATPase dysregulation driving alveolar epithelial barrier failure in severe COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. In press. doi:10.1152/ajplung.00056.2021.

22. Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzaska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1 α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10430–10435, 2000. doi:10.1073/pnas.190332597.

23. Kuebler WM, Jorcht SE, Liedtke WB. Urgent reconsideration of lung edema as a preventable outcome in COVID-19: inhibition of TRPV4 represents a promising and feasible approach. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(6):L1239–L1243. doi:10.1152/ajplung.00161.2020

24. Lazrak A, Iles KE, Liu G, Noah DL, Noah JW, Matalon S. Influenza virus M2 protein inhibits epithelial sodium channels by increasing reactive oxygen species. *FASEB J* 23: 3829–3842, 2009. doi:10.1096/fj.09-135590.

25. Lobo MJ, Amaral MD, Zaccolo M, Farinha CM. EPAC1 activation by cAMP stabilizes CFTR at the membrane by promoting its interaction with NHERF1. *J Cell Sci* 129: 2599–2612, 2016. doi:10.1242/jcs.185629.

26. Mangalmurti NS, Reilly JP, Cines DB, Meyer NJ, Hunter CA, Vaughan AE. COVID-19–associated acute respiratory distress syndrome clarified: a vascular endotype? *Am J Respir Crit Care Med* 202: 750–753, 2020. doi:10.1164/rccm.202006-2598LE.

27. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID. *Immunity* 53: 19–25, 2020. doi:10.1016/j.immuni.2020.06.017.

28. Mutlu GM, Adir Y, Jameel M, Akhmedov AT, Welch L, Dumasius V, Meng FJ, Zabner J, Koenig C, Lewis ER, Balagani R, Traver G, Sznajder JI, Factor P. Interdependency of beta-adrenergic receptors and CFTR in regulation of alveolar active Na⁺ transport. *Circ Res* 96: 999–1005, 2005. doi:10.1161/01.RES.0000164554.21993.AC.

29. Matalon S, Bartoszewski R, Collawn JF. Role of epithelial sodium channels in the reg-

ulation of lung fluid homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 309: L1229–L1238, 2015. doi:10.1152/ajplung.00319.2015.

30. Monterisi S, Casavola V, Zaccolo M. Local modulation of cystic fibrosis conductance regulator: cytoskeleton and compartmentalized cAMP signalling. *Br J Pharmacol* 169: 1–9, 2013. doi:10.1111/bph.12017.

31. Olbei M, Hautefort I, Modos D, Treveil A, Poletti M, Gul L, Shannon-Lowe CD, Korcsmaros T. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front Immunol* 12: 629193, 2021. doi:10.3389/fimmu.2021.629193.

32. Peteranderl C, Sznajder JI, Herold S, Lecuona E. Inflammatory responses regulating alveolar ion transport during pulmonary infections. *Front Immunol* 8: 446, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00446.

33. Peteranderl C, Morales-Nebreda L, Selvakumar B, Lecuona E, Vadasz I, Morty RE, Schmoldt C, Bernalow J, Wolff T, Pleschka S, Mayer K, Gattenloehner S, Fink L, Lohmeyer J, Seeger W, Sznajder JI, Mutlu GM, Budinger GR, Herold S. Macrophage-epithelial paracrine cross-talk inhibits lung edema clearance during influenza infection. *J Clin Invest* 126: 1566–1580, 2016. doi:10.1172/JCI83931.

34. Prota LFM, Cebotaru L, Cheng J, Wright J, Vij N, Morales MM, Guggino WB. Dexamethasone regulates CFTR expression in Calu-3 cells with the involvement of chaperones HSP70 and HSP90. *PLoS One* 7: e47405, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0047405.

35. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gittlin J, Hajjzadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP; The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 323: 2052–2059, 2020. [Erratum in *JAMA* 323: 2098, 2020]. doi:10.1001/jama.2020.6775.

36. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol* 39: 2085–2094, 2020. doi:10.1007/s10067-020-05190-5

37. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier BC, Boucher RC. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 269: 847–850, 1995. doi:10.1126/science.7543698.

38. Siu KL, Chan CP, Kok KH, Woo PC, Jin DY. Comparative analysis of the activation of unfolded protein response by spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus HKU1. *Cell Biosci* 4: 3, 2014. doi:10.1186/2045-3701-4-3.

39. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 509: 280–287, 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.06.017.

40. Short KR, Kroeze EJ, Fouchier RA, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis* 14: 57–69, 2014. doi:10.1016/S1473-3099(13)70286-X.

41. Tao X, Mei F, Agrawal A, Peters CJ, Ksiazek TG, Cheng X, Tseng CT. Blocking of exchange proteins directly activated by cAMP leads to reduced replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 88: 3902–3910, 2014. doi:10.1128/JVI.03001-13.

42. Tokhtaeva E, Sun H, Deiss-Yehiely N, Wen Y, Soni PN, Gabrielli NM, Marcus EA, Ridge KM, Sachs G, Vazquez-Levin M, Sznajder JI, Vagin O, Dada LA. The O-glycosylated ectodomain of FXR5 impairs adhesion by disrupting cell-cell trans-dimerization of Na,K-ATPase β 1 subunits. *J Cell Sci* 129: 2394–2406, 2016. doi:10.1242/jcs.186148.

43. Vadasz I, Sznajder JI. Gas exchange disturbances regulate alveolar fluid clearance during acute lung injury. *Front Immunol* 8: 757, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00757.

44. Vagin O, Dada LA, Tokhtaeva E, Sachs G. The Na,K-ATPase α 1 β 1 heterodimer as a cell adhesion molecule in epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 302: C1271–C1281, 2012. doi:10.1152/ajpcell.00456.2011.

45. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science* 369: 330–333, 2020. doi:10.1126/science.abb9983.

46. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8: 475–481, 2020. [Erratum in *Lancet Respir Med* 8: e26, 2020]. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

47. Yin J, Michalick L, Tang C, Tabuchi A, Goldenberg N, Dan Q, Awwad K, Wang L, Erfindanda L, Nouailles G, Witzenth M, Vogelzang A, Lv L, Lee WL, Zhang H, Rotstein O, Kapus A, Szaszi K, Fleming I, Liedtke WB, Kuppe H, Kuebler WM. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in neutrophil activation and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 54: 370–383, 2016. doi:10.1165/rcmb.2014-0225OC

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/UMJ.2022.77.30

УДК 616.517: 612.017.1

А.А. Барило, С.В. Смирнова

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАК НОВЫЕ ТРИГГЕРЫ РАЗВИТИЯ ПСОРИАЗА

Вопрос о причинно-следственной взаимосвязи аллергии и псориатической болезни и особенностях спектра сенсibilизации к аллергенам при псориазе является актуальным. При оценке спектра сенсibilизации к бытовым и пыльцевым аллергенам у больных псориазом установлена наибольшая частота встречаемости сенсibilизации к смеси аллергенов домашней пыли и смеси пыльцы деревьев. Таким образом, в проведенном исследовании выявлены новые триггеры псориаза. Полученные в ходе настоящего исследования данные подтверждают концепцию о том, что atopические механизмы характерны для псориаза, но в меньшей степени, чем для atopического дерматита, и являются протективными в отношении развития аутоиммунных механизмов.

Ключевые слова: псориаз, atopический дерматит, сенсibilизация, аллергены, иммуноглобулин Е, иммунопатогенез.

The issue of the causal relationship between allergy and psoriatic disease and the features of the spectrum of sensitization to allergens in psoriasis is considered to be relevant. When assessing the spectrum of sensitization to household and pollen allergens in patients with psoriasis, the highest frequency of occurrence of sensitization to a mixture of house dust allergens and a mixture of tree pollen was established. Thus, in the study, new triggers of psoriasis were identified. The data obtained in the course of this study support the concept that atopic mechanisms are characteristic of psoriasis, but to a lesser extent than for atopic dermatitis and are protective against the development of autoimmune mechanisms.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, sensitization, allergens, immunoglobulin E, immunopathogenesis.

Введение. Псориаз (ПС) и atopический дерматит (АтД) являются хроническими воспалительными заболеваниями кожи, в патогенезе которых ключевая роль отводится клеткам иммунной системы [3, 4, 10]. ПС и АтД объединяют признаки системного воспалительного процесса с поражением не только кожи, но и других органов и систем с формированием тяжелых форм заболевания, так называемой «псориатической болезни» и «атопического марша» [1, 2, 7]. ПС и АтД – генетически детерминированные заболевания, развитие и течение которых связано с влиянием многочисленных факторов окружающей среды: механические и физические воздействия, инсоляция, микроорганизмы, аллергены и другие [3, 4, 6]. Дефекты эпидермального барьера при псориазе и atopическом дерматите способствуют проникновению различных антигенов через эпидермис с развитием сенсibilизации и последующим включением аллергических механизмов повреждения кожи [7, 14].

Стоит обратить внимание, что связь между аутоиммунными заболеваниями и atopией активно обсуждается в современных исследованиях. Ранее считалось, что заболевания, вызванные взаимной контррегуляцией иммунопатологических ответов Th1- и

Th2 типа, не могут одновременно возникнуть у одного и того же человека. Однако в современных исследованиях все чаще встречаются данные о сочетании псориаза и atopии [10, 12, 15].

Атопический дерматит является классическим примером atopии, при котором отмечено преобладание Th2-типа иммунного ответа и доказана ключевая роль IgE-опосредованных механизмов [6]. Тогда как псориаз, в отличие от atopического дерматита, характеризуется формированием Th1/Th17-типа иммунного ответа [4]. Долгое время считалось, что наличие псориаза у больного является «протективным» в отношении развития аллергии. Следовательно, аллергия может являться одним из триггеров псориаза. Доказательством в пользу этого предположения служат результаты исследований, свидетельствующие, что длительное течение воспалительных реакций при ПС приводит к увеличению концентрации В-клеток в псориатических бляшках с девиацией иммунного ответа с Th1- на Th2-тип [9]. В литературе есть данные о подтвержденной роли Th17- и Th1-лимфоцитов как при псориазе, так и при некоторых формах АтД [6]. В исследованиях сообщается о повышении продукции В-лимфоцитами иммуноглобулина Е под влиянием IL17a – ключевого цитокина, принимающего участие в развитии ПС [11].

Таким образом, фундаментальная научная задача, на решение которой направлено настоящее исследование, заключается в изучении роли atopических иммунопатологических механизмов аллергических реакций в развитии псориатической болезни на основании

анализа концентрации специфических IgE к пыльцевым, бытовым, грибковым, эпидермальным аллергенам. Проведение сравнительного анализа данных специфического аллергологического обследования больных псориазом и atopическим дерматитом направлено на выявление новых специфических маркеров псориатической болезни, которые могут использоваться для персонифицированного подхода к диагностике и терапии псориатической болезни.

Цель исследования - анализ спектра сенсibilизации к пыльцевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам больных псориазом для определения новых триггеров псориатической болезни.

Материалы и методы исследования. Обследованы больные псориазом (1-я группа, n=41). Возраст больных ПС - от 18 до 66 лет, средний возраст - 40,0±2,1 года. В качестве группы сравнения обследованы больные atopическим дерматитом (2-я группа, n=20), поскольку АтД является классическим примером аллергического заболевания atopического генеза. Средний возраст больных АтД составил 30,5±2,7 года. В обеих группах больных чаще встречались женщины: в группе больных ПС – в 60,9% (n=25) случаев, в группе больных АтД – в 60,0% (n=12). Контрольную группу составили практически здоровые, сопоставимые по полу и возрасту (3-я группа, n=19). Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол обследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера. Степень тяжести клинического

течения ПС оценивалась с помощью подсчета индекса PASI (Psoriasis area and severity index). Среднее значение индекса PASI в группе больных ПС составило 9,9 [5,8; 14,3].

Специфическое аллергологическое обследование включало сбор аллергологического анамнеза, определение спектра сенсibilизации с помощью анализа концентрации общего иммуноглобулина Е (IgE), эозинофильного катионного протеина и аллерген-специфических IgE к пыльцевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Thermo Scientific Multiskan FC. Использованы реагенты для определения аллерген-специфических IgE к следующим аллергенам: смесь луговых трав (ежа сборная, овсяница луговая, райграс многолетний, тимopheвка луговая, мятлик луговой), смесь аллергенов деревьев (клен ясенелистный, ольха серая, береза бородавчатая, лещина, дуб, платан кленолистный, ива, тополь трехгранный), смесь сорных трав (полынь обыкновенная, подорожник, марь белая, золотарник, крапива двудомная), смесь грибковых аллергенов (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata*), смесь аллергенов домашней пыли (домашняя пыль, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, таракан прусак), смесь эпидермальных аллергенов (эпителий кошки, эпителий собаки, перхоть лошади, перхоть коровы). Согласно инструкции производителя («АлкорБио», Россия), концентрация IgE $\geq 0,35$ кЕ/л свидетельствовала о положительной реакции.

Подсчет и анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. При сравнительном анализе качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ качественных признаков проводился с помощью оценки относительной частоты признака (распространенность) Р и определения средней ошибки доли т.

Результаты и обсуждение. Анализ данных аллергологического анамнеза показал, что в 43,9% (n=18) случаев больные ПС ранее отмечали эпизоды пищевой, инсектной и лекарственной аллергии, проявляющиеся крапивницей и дерматитом. Сезонные проявления аллергии отмечались у 9,8% (n=4)

больных ПС. Отягощенный наследственный аллергологический анамнез (наличие аллергических реакций и/или заболеваний у близких родственников) выявлен у 17,1% (n=7) больных ПС. Отягощенный наследственный анамнез (наличие псориаза у близких родственников) отмечен в 39,0% (n=16) случаев. Согласно данным аллергологического анамнеза, в группе больных atopическим дерматитом в 95% (n=19) случаев отмечались эпизоды пищевой, инсектной и лекарственной аллергии, проявляющиеся крапивницей и дерматитом. Сезонные проявления аллергии отмечались у 60% (n=12) больных АтД. Отягощенный наследственный аллергологический анамнез (наличие аллергических реакций и/или заболеваний у близких родственников) был выявлен в 55% (n=11) случаев. Следовательно, в настоящем исследовании установлено, что частота встречаемости отягощенного аллергологического анамнеза у больных ПС реже в сравнении с АтД, но чаще в сравнении с контролем, что согласуется с данными литературы [14].

Продолжительность симптомов заболевания в группе больных псориазом составила 11,0 $\pm$ 1,8 года, дебют псориаза в возрасте 25,0 $\pm$ 2,5 года, дебют суставного синдрома 46,0 $\pm$ 3,0

года. Продолжительность заболевания в группе больных atopическим дерматитом составила 10,0 $\pm$ 1,7 года, дебют заболевания в детском возрасте в виде экссудативно-катарального диатеза, нейродермита с трансформацией в АтД в возрасте 20,0 $\pm$ 2,7 года. В группе больных АтД в 100% (n=20) случаев наблюдалось сочетание высыпаний на коже и аллергического ринита (дермато-респираторный синдром). Средний возраст дебюта аллергического ринита составил 21,0 $\pm$ 3,3 года.

Концентрация общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови была статистически значимо выше в группе больных atopическим дерматитом в сравнении с группой больных псориазом и контрольной группой: 210,4 МЕ/мл [56,2; 1000,0] относительно 63,0 МЕ/мл [30,4; 133,8] и 45,1 МЕ/мл [23,4; 144,0] соответственно, $p_{1,2}=0,005$, $p_{2,3}=0,001$, $p_{1,3}=0,4$. В группе больных АтД высокий уровень общего IgE установлен в 60,0% (n=12) случаев, в группе больных ПС – в 34,1% (n=14) случаев. Концентрация эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови была статистически значимо выше в группе больных atopическим дерматитом в сравнении с группой больных псориазом и контрольной группой: 28,7 нг/мл [13,9; 37,1] относительно 8,6 нг/мл [4,8;

Сравнительная характеристика спектра сенсibilизации к пыльцевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам больных псориазом и atopическим дерматитом, % (n)

Аллерген	1-я группа ПС (n=41)	2-я группа АтД (n=20)	p
Наличие сенсibilизации к изученным аллергенам	36,6 $\pm$ 7,5 (n=15)	75,0 $\pm$ 9,9 (n=15)	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}<0,001$
Смесь луговых трав	7,3 $\pm$ 4,1* (n=3)	35,0 $\pm$ 11,8 (n=7)	$p_{1,2}=0,006$ $p_{1,3}=0,2$ $p_{2,3}=0,003$
Смесь аллергенов деревьев	9,8 $\pm$ 4,6 (n=4)	35,0 $\pm$ 11,8 (n=7)	$p_{1,2}=0,02$ $p_{1,3}=0,1$ $p_{2,3}=0,003$
Смесь сорных трав	4,9 $\pm$ 3,4* (n=2)	40,0 $\pm$ 11,2 (n=8)	$p_{1,2}=0,0005$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,001$
Смесь аллергенов домашней пыли	12,2 $\pm$ 5,1 (n=5)	45,0 $\pm$ 11,4 (n=9)	$p_{1,2}=0,004$ $p_{1,3}=0,1$ $p_{2,3}=0,0006$
Смесь грибковых аллергенов	4,9 $\pm$ 3,4* (n=2)	15,0 $\pm$ 8,2* (n=3)	$p_{1,2}=0,2$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,07$
Смесь эпидермальных аллергенов	4,9 $\pm$ 3,4* (n=2)	35,0 $\pm$ 11,8 (n=7)	$p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,003$

Примечание. % (n) – относительное и абсолютное количество сенсibilизированных больных. * $p > 0,05$. В группе контроля сенсibilизации к изучаемым аллергенам не выявлено.

17,2] и 7,9 нг/мл [4,6; 27,1] соответственно, $p_{1,2}=0,005$, $p_{2,3}=0,003$, $p_{1,3}=0,8$.

Определены особенности спектра сенсibilизации больных псориазом и атопическим дерматитом. В группе больных псориазом сенсibilизация к пыльцевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам была статистически значимо реже в сравнении с группой больных АД: 36,6% случаев относительно 75,0% случаев, $p_{1,2}=0,005$ (таблица), что согласуется с данными литературы [5].

При оценке спектра сенсibilизации к бытовым аллергенам больных ПС установлена наибольшая частота встречаемости сенсibilизации к смеси аллергенов домашней пыли в сравнении с другими видами аллергенов. При изучении пыльцевой сенсibilизации у больных ПС преобладала сенсibilизация к смеси деревьев в сравнении с другими видами пыльцевых аллергенов. Наибольшая концентрация аллерген-специфических IgE при псориазе определена к аллергенам домашней пыли. В группе больных АД наибольшая частота встречаемости сенсibilизации выявлена к пыльце сорных трав – 40% случаев. Сенсibilизация к пыльце деревьев и луговых трав отмечалась в 35% случаев. Наличие сенсibilизации к эпидермальным аллергенам больных АД выявлено в 35% случаев. Установлена наименьшая частота встречаемости аллерген-специфических IgE в группе больных АД к смеси плесневых аллергенов – 15% ($n=3$) случаев.

В группе больных АД статистически значимо чаще выявлена сенсibilизация к пыльцевым, бытовым грибковым и эпидермальным аллергенам в сравнении с группой больных псориазом, $p_{1,2}=0,005$. При сравнительном анализе спектра сенсibilизации к пыльцевым аллергенам между группами больных отмечено, что при АД статистически значимо чаще выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев, луговых и сорных трав в сравнении с псориазом, $p_{1,2}=0,02$, $p_{1,2}=0,006$, $p_{1,2}=0,0005$ соответственно. Кроме того, в группе больных АД статистически значимо чаще обнаружена сенсibilизация к домашней пыли и эпидермальным аллергенам в сравнении с ПС, $p_{1,2}=0,004$, $p_{1,2}=0,002$. Межгрупповых различий относительно сенсibilизации к плесневым аллергенам не выявлено.

В группе больных ПС статистически значимо чаще отмечена моновалентная сенсibilизация в сравнении с группой больных АД: 93,3% ($n=14$) и 26,7% ($n=4$) соответственно, $p_{1,2}<0,001$.

В свою очередь, в группе больных АД статистически значимо чаще выявлена поливалентная сенсibilизация к аллергенам в сравнении с группой больных ПС: 53,3% ($n=8$) и 0% соответственно, $p_{1,2}=0,0009$.

Данные о характере сенсibilизации больных ПС немногочисленны и противоречивы. Так, сообщается о повышении уровня специфических IgE к ингаляционным аллергенам у больных ПС в сравнении с группой здоровых людей и больными псориазическим артритом [10]. В другом исследовании у больных ПС обнаружена сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы, тимopheвки, ржи, картофеля и моркови [5]. Есть данные об отсутствии статистически значимых различий относительно концентрации специфических IgE к бытовым аллергенам (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) в сыворотке крови в группах больных ПС относительно группы здоровых людей [9]. Данные литературы относительно концентрации общего IgE у больных ПС противоречивы. В одних исследованиях выявлен повышенный уровень общего IgE в сравнении с контролем [8, 9, 11, 12]. В другом исследовании, напротив, не выявлено статистически значимых различий в концентрации общего IgE в группах больных ПС и контроле [15]. Ранее проведенные нами исследования на основании кожного тестирования показали особенности спектра сенсibilизации к пищевым, бытовым, пыльцевым, грибковым аллергенам больных псориазом. Так, в группе больных псориазом более чем в 50% случаев методом prick-тестирования выявлена сенсibilизация к пыльцевым и грибковым аллергенам.

Заключение. Таким образом, в проведенном исследовании выявлены новые триггеры псориаза. Установлены особенности спектра сенсibilизации к пыльцевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам больных псориазом. Полученные в ходе настоящего исследования данные на основании изучения концентрации общего и специфических IgE о меньшей частоте встречаемости (36,6%) сенсibilизации к пыльцевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам при ПС могут быть связаны с тем, что при псориазической болезни, возможно, принимают участие либо реакины другого класса (IgG4), либо в основе лежат другие иммунопатологические механизмы запуска аллергии (II, III, IV тип согласно классификации Gell &

Coombs). Полученные в ходе настоящего исследования результаты подтверждают концепцию, что атопические механизмы характерны для псориаза, но в меньшей степени, чем для атопического дерматита, и являются протективными в отношении развития аутоиммунных механизмов. Следовательно, дальнейшее изучение псориаза и аллергии с позиции коморбидности должно проводиться в направлении исследования как атопических, так и неатопических механизмов запуска аллергических реакций, принимающих участие в иммунопатогенезе псориазической болезни.

Исследование выполнено при поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (МК-396.2020.7).

Литература

1. Коротаева Т.В. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазическим артритом / Т.В. Коротаева, Д.С. Новикова, Е.Ю. Логинова // Терапевтический архив. – 2016. – Vol.88, №5. – С.102-106.
2. Korotaeva TV. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis / TV Korotaeva, DS Novikova, EYu Loginova // Therapeutic archive. 2016. – Vol.88, №5. – P.102-106. DOI:10.17116/terarkh2016885102-106.
3. Оптимизация терапии гепатобилиарных нарушений у пациентов с псориазом / И.В. Козлова, Ю.Н. Мясина, Л.П. Липина, А.Л. Бакулев // Там же. – 2017. – Vol.89, №12-2. – С. 204-210. Optimization of therapy for hepatobiliary disorders in psoriatic patients / IV Kozlova, YuN Myalina, LP Lipina, AL Bakulev // Ibid. - 2017. – Vol.89, №12-2. – P. 204-210. DOI:10.17116/terarkh20178912204-210.
4. Проблемы эпидемиологии псориаза / И.В. Хамаганова, А.А. Алмазова, Г.А. Лебедева, А.В. Ермаченко // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Vol.14, №1. – С.12-21. Psoriasis epidemiology issues / IV Hamaganova, AA Almazova, GA Lebedeva, AV Ermachenko // Journal of Clinical Dermatology and Venereology. - 2015. – Vol.14, №1. – P.12-21. DOI:10.17116/klinderma2015112-16.
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом / А.Л. Бакулев, Л.Ф. Знаменская, М.М. Хобейш, О.Ю. Олисова. – М., 2013. – 68с.
6. Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriasis / AL Bakulev, LF Znamenskaja, MM Hobeish, OJu. Olisova. - M., 2013. – 68 p.
7. Analysis of selected allergic reactions among psoriatic patients / M. Weryńska-Kalamba, A. Filipowska-Grońska, M. Kalamba, A. Krajewska, A. Grzanka, A. Bożek, J. Jarząb // Postępy Dermatol. Alergol. – 2016. – Vol.33, №1. – P.18-22. DOI:10.5114/pdia.2014.44015.
8. Cabanillas B. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine / B. Cabanillas, A. Brehler, N. Novak // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol.17, №4: – P. 309–315. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000376.
9. Czarnowicki T. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march / T. Czarnowicki, J.G. Krueger, E. Guttman-Yassky // J Allergy Clin Im-

munol. – 2017. – Vol. 139, №6. – P.1723-1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.

8. Ding Y. Serum IgE levels are increased in patients with generalized pustular psoriasis / Y. Ding, X. Yi, N. Yu // Clin Exp Dermatol. – 2013. – Vol.38, №5. – P.549-552.

9. Güner R.Y. Variations of Total-Aeroallergen Specific IgE and Eosinophil Levels in Psoriasis. International Journal of Academic Medicine and Pharmacy / R.Y. Güner // Int J Acad Med Pharm. – 2020. – Vol.2, №3. – P.273-277. DOI:10.29228/jamp.45530.

10. Hajdarbegovic E. Atopy in cutaneous and arthropathic psoriasis / E. Hajdarbegovic, A. West-

geest, H.B. Thio // J Transl Med. – 2010. – Vol.8, №1. – P.15. DOI: 10.1186/1479-5876-8-s1-p15.

11. Interleukin-17A Promotes IgE Production in Human B Cells / M. Milovanovic, G. Drozdenko, C. Weise, M. Babina, M. Worm // Journal of Investigative Dermatology. – 2010. – Vol.130, №11. – P.2621-2628.

12. Kasumagic-Halilovic E. Total Serum Immunoglobulin E Levels in Patients with Psoriasis / E. Kasumagic-Halilovic // Mater Sociomed – 2020. – Vol.32, №2. – P. 105–107. DOI: 10.5455/msm.2020.32.105-107.

13. Paparo S.B. High IgE levels in patients affected by psoriasis: review of the literature

and personal observations / S.B. Paparo, M.A. Guaragna, M. Albanesi // Clin Ter. – 2014. – Vol.165, №2. – P.91-93.

14. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis / E.S. Ünal, Ü. Gül, A.B. Dursun, F. Öner Erkekci // Turk J Med Sci. – 2017. – Vol.47, №2. – P.577-582. DOI:10.3906/sag-1601-133.

15. Total serum IgE concentration in patients with psoriasis: a case-control study / V. Lajevardi, M. Ghiasi, A. Goodarzi, S. Mohtasham, M. Ansari, K. Hedayat, F. Nassiri // Acta Med Iran. – 2014. – Vol.52, №7. – P. 515-518.

О.В. Гребенюк, Т.В. Казенных, М.В. Светлик,
В.М. Алифиров, Л.Д. Рахмазова, Н.А. Бохан

ЧАСТОТА ИНТЕРИКТАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ РАЗРЯДОВ В МЕДЛЕННОМ СНЕ ПРИ РЕЦИДИВЕ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У ВЗРОСЛЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ПРЕКРАТИВШИХ ПРИЕМ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.31

УДК 616.853

Изучена частота интериктальных эпилептиформных разрядов (ИЭР) в стадиях медленного сна при рецидиве тонико-клонических приступов с генерализованным началом (ГТКП) у взрослых, прекративших прием противоэпилептических препаратов (ПЭП), с дебютом идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) до наступления взрослого возраста. Контрольную группу составили пациенты с ИГЭ с немедикаментозной ремиссией ГТКП больше 5 лет. Пациенты, предоставившие сведения о миоклонических приступах в подростковом возрасте, составили группу 1, пациенты с изолированными ГТКП – группу вероятной ИГЭГТКП (группа 2).

За весь период регистрации медленного сна абсолютное число и частота ИЭР за час записи были выше у пациентов с рецидивом ГТКП с миоклоническими приступами в анамнезе по сравнению с другими группами. У пациентов с рецидивом ГТКП с миоклоническими приступами в анамнезе регистрировалось устойчивое нарастание частоты ИЭР в час к глубокому стадиям сна по сравнению с другими группами пациентов с ИГЭ. Оценка частоты ИЭР в медленном сне может проводиться у пациентов с ИГЭ для прогноза рецидива ГТКП и решения вопроса об отмене ПЭП.

Ключевые слова: интериктальные эпилептиформные разряды, стадии медленного сна, генерализованные тонико-клонические приступы, идиопатическая генерализованная эпилепсия.

Interictal epileptiform discharge rates (IED) were studied in slow-wave sleep phases (NREM) with recurrent tonic-clonic seizures with generalized onset (GTCS) in adults after withdrawal from antiepileptic drugs (AED) with the debut of idiopathic generalized epilepsy (IGE) before the onset of adult age (group A). The control group consisted of IGE patients with non-drug-induced remission of GTCS for more than 5 years (group B).

Patients who had presented information on myoclonic seizures in adolescence constituted group 1, patients with isolated GTCS - group of probable IGE GTCS (group 2).

For the entire period of registration of the slow wave sleep phase, the absolute number and rates of IED per hour of recording were higher in patients with recurrent GTCS and myoclonic seizures in the illness history compared to other groups. In patients with recurrent GTCS and myoclonic seizures in the history of the disease, the persistent increase in IED rates per hour to the deep wave sleep phase was observed compared to the other group of patients with IGE. The evaluation of the IED rates in the slow wave sleep phase can be performed in patients with IGE for the prediction of recurrent GTCS and the solution of the question of withdrawal from the AED.

Keywords: interictal epileptiform discharges, slow wave sleep phases, generalized tonic-clonic seizures, idiopathic generalized epilepsy.

СибГМУ МЗ РФ, г. Томск: **ГРЕБЕНЮК Олег Валерьевич** – к.м.н., доцент, oleg129129@mail.ru, ORCID 0000-0002-4740-0162, **СВЕТЛИК Михаил Васильевич** – к.б.н., доцент, mihasv@ssmu.ru, ORCID 0000-0003-0990-2580, **АЛИФИРОВА Валентина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, v_alifirova@mail.ru, ORCID 0000-0002-4140-3223. НИИ психического здоровья Томского НИМЦ: **КАЗЕННЫХ Татьяна Валентиновна** – к.м.н., ученый секретарь, kazennyh@sibmail.com, ORCID 0000-0002-6253-4644, **РАХМАЗОВА Любовь Демьяновна** – д.м.н., проф., в.н.с., lrakhmazova@mail.ru, ORCID 0000-0002-6001-1954, **БОХАН Николай Александрович** – д.м.н., проф., акад. РАН, директор, mental@tnimc.ru, ORCID 0000-0002-1052-855X.

Введение. В литературе накоплено достаточно данных, содержащих длительные катамнестические наблюдения электро-клинической динамики при отдельных синдромах идиопатической генерализованной эпилепсии с вариабельным фенотипом (ИГЭ), однако частота интериктальных эпилептиформных разрядов в медлен-

но-волновых стадиях сна (ФМС) при рецидиве тонико-клонических приступов с генерализованным началом (ГТКП) у пациентов с дебютом ИГЭ до наступления взрослого возраста, прекративших прием противоэпилептических препаратов (ПЭП), изучена недо-

статочны. ГТКП имеют большое медико-социальное значение у взрослых с идиопатической генерализованной эпилепсией с переменным фенотипом (ИГЭ) [2, 3]. Континуум ИГЭ характеризуется различными вариантами сочетания генерализованных приступов и включает в себя ювенильную абсансную эпилепсию (ЮАЭ), ювенильную миоклоническую эпилепсию (ЮМЭ) и эпилепсию с изолированными ГТКП (ИГЭГТКП) [1, 4]. Хороший прогноз ИГЭ ассоциируется с уменьшением частоты и продолжительности интериктальных эпилептиформных разрядов (ИЭР), однако методологическая неоднородность исследований объясняет противоречивость результатов, сообщаемых о прогностической ценности ЭЭГ при ИГЭ, и нуждается в дальнейшем изучении [5]. В целом, тип приступа и регистрация ИЭР после отмены ПЭП рассматривается как предиктор рецидива приступов в ремиссию неуточненного синдрома ИГЭ [6]. В свою очередь, более высокая плотность и большая продолжительность ИЭР могут быть ретроспективно связаны с более короткой ремиссией, что предполагает потенциальную возможность использования ЭЭГ в качестве биомаркера прогноза при ИГЭ и актуализирует клинические исследования в этом направлении [7].

Целью работы явилось изучение частоты ИЭР в ФМС при рецидиве ГТКП у взрослых, прекративших прием ПЭП, с дебютом ИГЭ до наступления взрослого возраста.

Материалы и методы. При разработке протокола исследования применяли дизайн «случай-контроль», чтобы сравнить записи пациентов с ИГЭ с рецидивом ГТКП (группа А) и пациентов с продолжительностью ремиссии больше 5 лет (группа Б). Длительность ремиссии оценивали на основании клинического опроса согласно рекомендациям [8]. Судорожные приступы были определены как ГТКП согласно рекомендациям [9]. Реконструкция синдрома ИГЭ проводилась на основании анамнестических сведений (выявлении других типов генерализованных приступов в дебюте заболевания) согласно рекомендациям [10]. Пациенты, предоставившие сведения о миоклонических приступах в подростковом возрасте, составили группу вероятной ЮМЭ (группа 1), пациенты с изолированными ГТКП – группу вероятной ИГЭГТКП (группа 2). Всем пациентам проводили мониторинг ЭЭГ в период физиологического сна в лаборатории видео-ЭЭГ-мониторинга

кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ СибГМУ.

Критерии включения: наблюдение в поликлинической сети с диагнозом ИГЭ; возраст от 18 до 50 лет, отсутствие эпилептических приступов в течение 10 дней перед исследованием, отмена ПЭП в срок не менее 12 месяцев до проведения исследования. Критерии исключения: актуальная соматическая и неврологическая патология, фебрильные и абсансные приступы в анамнезе, структурные изменения на МРТ, гравидарный период и лактация, психические расстройства, миоклонические (включая миоклонус век с абсансами) и абсансные приступы на момент исследования, зарегистрированный ГТКП во время нейрофизиологического исследования.

В исследование вошли 78 пациентов с ИГЭ. Из них 54 женщины и 24 мужчины в возрасте от 18 до 51 года. Средний возраст составил $25,07 \pm 6,05$ и $24,83 \pm 7,15$ соответственно ($p = 0,87$). В основную группу (группа А) вошло 60 пациентов, обратившихся с жалобой на рецидив ГТКП в срок от 1 до 8 лет. Средняя продолжительность

предшествовавшей ремиссии составила $2,46 \pm 1,44$ года. Контрольную группу (группа Б) составили 18 пациентов с ремиссией приступов от 5 до 8 лет. Средняя продолжительность ремиссии составила $6,2 \pm 1,1$ года. Миоклонические припадки в анамнезе выявлены у 40 пациентов (группа 1), оставшиеся пациенты вошли в группу 2. Сравнение проводилось в сформированных однородных по полу и возрасту группах среди пациентов с ИГЭ с переменным фенотипом с миоклоническими приступами в анамнезе и изолированными ГТКП, прекративших прием ПЭП в подгруппах по течению заболевания.

Всем пациентам проводилось полисомнографическое исследование (ПСГ), включающее электроэнцефалографию (в отведениях F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2 с применением стандартного расположения электродов по системе 10–20), электроокулографию (2 канала), электрокардиографию (1 отведение), электромиографию с подбородочных мышц (2 канала) на аппарате «Нейрон–Спектр–4ВП» фирмы «Ней-

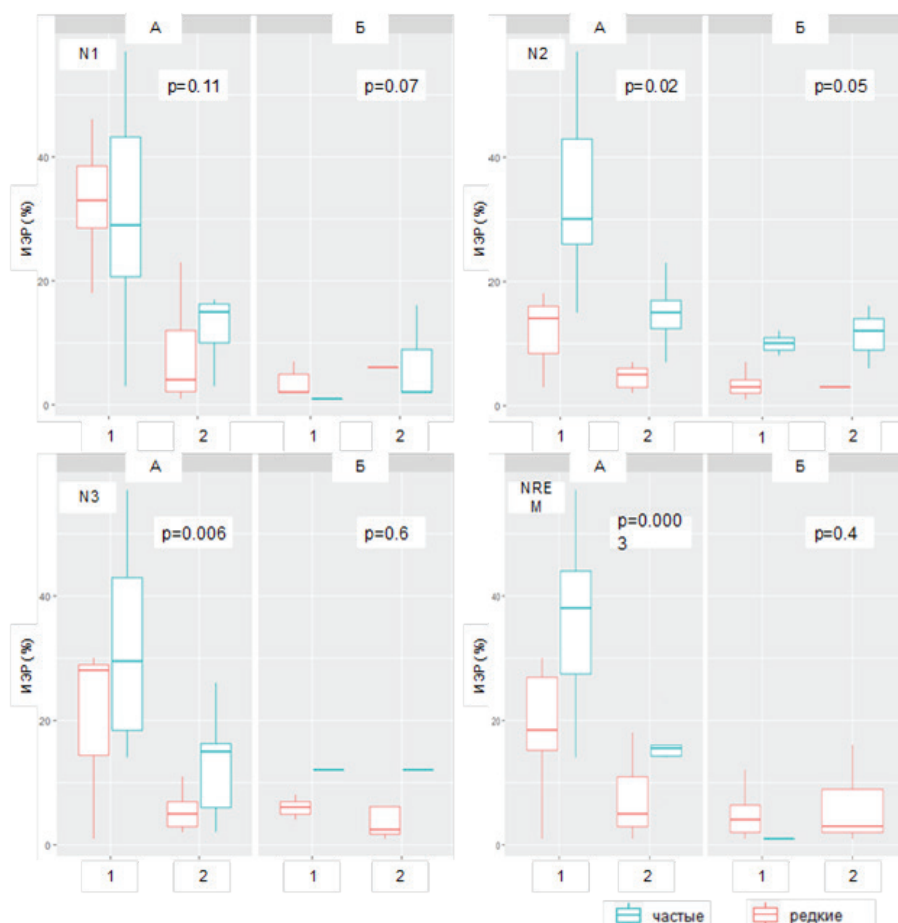


Рис. 1. Встречаемость ИЭР в стадиях медленного сна в исследуемых группах пациентов с ИГЭ: N1 – 1 стадия ФМС, N2 – 2 стадия ФМС, N3 – 3 стадия ФМС, NREM – 1–3 стадии ФМС

рософт» в период физиологического ночного сна. Визуальное определение стадий сна проводили согласно стандартным критериям Американской академии медицины сна [31]. Отдельные ИЭР (комплексы пик–волна, полипик–волна) выявляли при визуальной оценке нативной ЭЭГ согласно общепринятой классификации [32]. У пациентов с зарегистрированными ИЭР в 1, 2 и 3 стадиях ФМС 1-го цикла сна проводили ручной подсчет абсолютного числа разрядов. Описание количества ИЭР проводили согласно рекомендациям [33]. Вычисляли частоту генерации ИЭР как отношение абсолютного числа ИЭР к суммарной продолжительности каждой стадии в безартефактных участках во всех циклах сна. Проводили сравнение частоты ИЭР в ФМС в исследуемых группах.

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета Statistica 6.0. В исследовании применяли параметрические и непараметрические методы сравнения, Манна–Уитни, Фридмана, Kruskal-Wallis test, Ша-

пиро-Вилка, t-тест (Стьюдента). Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медиан (Me) и квартилей (q_1 ; q_3) – Me (q_1 ; q_2).

Результаты и обсуждение. В структуре ИГЭ рецидивирующие ГТКП у взрослых могут наблюдаться при ИГЭГТКП и ЮМЭ. Оба синдрома ИГЭ не относятся к саморазрешающимся, но могут иметь тенденцию к доброкачественному течению, включая спонтанные длительные ремиссии вне зависимости от приема ПЭП [19]. В сформированной выборке пациентов с ИГЭ анамнестические сведения о наличии миоклонических приступов в подростковом возрасте не позволили сделать вывод о прогнозе рецидива ГТКП: срыв ремиссии был зарегистрирован у 72,5% пациентов с миоклоническими приступами в анамнезе и у 81,6% с изолированными судорожными ($p = 0,34148$).

Встречаемость ИЭР в ФМС в исследуемых группах пациентов с ИГЭ в

зависимости от течения заболевания представлена на рис. 1. У взрослых пациентов с ИГЭ не регистрировались очень частые (чаще 1 в 10 с) ИЭР. Частые (чаще 1 в мин, но реже 1 в 10 с) регистрировались преимущественно у пациентов из группы А1, тогда как в группах А2 и Б регистрировались редкие (реже 1 в ч) ИЭР. Приведенные данные соответствуют сложившимся в литературе представлениям о большей частоте ИЭР у пациентов с ЮМЭ в сравнении с ИГЭГТКП и более высоким риске рецидива ЮМЭ при частых ИЭР [7,11].

В целом, несмотря на то, что у взрослых пациентов с ИГЭ чаще регистрировались редкие ИЭР, диагностически релевантная длительность мониторинга ЭЭГ соответствовала данным [14].

Частота регистрации ИЭР в ФМС в исследуемых группах пациентов с ИГЭ, принимающих ПЭП, представлена в таблице. Продолжительность безартефактных участков ЭЭГ в ФМС не различалась в исследуемых группах.

Количество интериктальных эпилептиформных разрядов в медленном сне в исследуемых группах пациентов с ИГЭ - (q_1 ; Me; q_2) n

Исследуемый показатель		A1	A2	B1	B2	Уровень значимости различий (p)
1 стадия	Длительность регистрации	(0,17;0,51;0,71) 29	(0,37;0,7;1,08) 31	(0,14;0,29;0,76) 11	(0,08;0,37;1,25) 7	0,094078
	Число ИЭР	(1;2;4) 23	(1;2;3) 18	(1;1;1) 6	(1;1,5;3) 4	0,336655
	Частота (встречаемость) ИЭР (число в час)	(3,33;5,88;12,94) 23	(2,16;2,485;5,56) 18	(1,72;2,17;3,45) 6	(1;1,5;3) 4	0,139856
2 стадия	Длительность регистрации	(0,61;1,89;3,54) 29	(0,64;2,18;3,71) 31	(0,84;0,99;3,66) 11	(0,79;1,38;2,12) 7	0,729974
	Число ИЭР	(6,5;13;23,5) 28***	(2;5,5;8) 24*	(1;2;5) 10**	(3,5;6;7,5) 4	0,001424* 0,000590**
	Частота (встречаемость) ИЭР (число в час)	(3,2;6,85;20,09) 28***	(1,53;3,445;7,025) 24*	(1,01;1,175;2,19) 10**	(3,025;4,37;5,35) 4	0,003899* 0,003282**
Дельта-сон	Длительность регистрации	(0,32;0,5;1,02) 26	(0,5;0,75;1,27) 27	(0,31;0,71;1,22) 8	(0,47;0,95;1,35) 6	0,430172
	Число ИЭР	(4;9;14) 25*	(1;2;7) 23*	(2;3;4) 3	(1;1;4) 5	0,001053*
	Частота (встречаемость) ИЭР (число в час)	(8,82;16,05;26,92) 25*	(2;3,23;6,18) 23*	(1,47;1,91;3,13) 3	(2,13;2,45;3,03) 5	0,000387*
Все стадии	Длительность регистрации	(1,31;2,67;5,53) 29	(1,32;4,43;5,55) 31	(1,48;1,56;5,66) 11	(1,34;2,1;4,75) 7	0,678822
	Число ИЭР	(18;29;43) 29*.*.*.*.*	(3;7;15) 31*	(2;4;7) 11**	(2;3;12) 7***	0,000149* 0,000149** 0,000150**
	Частота (встречаемость) ИЭР (число в час)	(4,66;10,69;22,31) 29*.*.*.*.*	(1,07;2,59;4,55) 31*	(1;1,28;2,01) 11**	(0,75;2,11;2,86) 7***	0,000151* 0,000211** 0,001618***

Примечание. Длительность регистрации – общая продолжительность безартефактных участков ЭЭГ в исследуемой стадии nREM в час; число ИЭР – абсолютное число ИЭР в исследуемой стадии nREM; частота ИЭР – количество (встречаемость) ИЭР в час; одинаковым количеством астерисков маркировали пары признаков, имеющих статистически значимые различия.

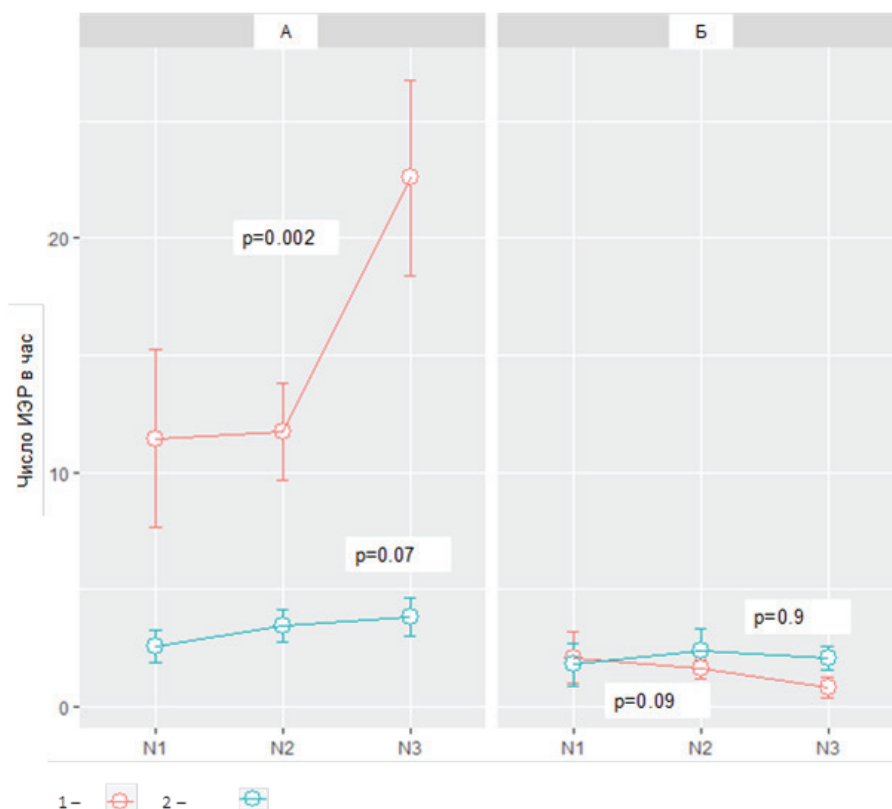


Рис. 2. Динамика частоты ИЭР в стадиях медленного сна в исследуемых группах пациентов с ИГЭ: N1 – 1 стадия ФМС, N2 – 2 стадия ФМС, N3 – 3 стадия ФМС

За весь период регистрации медленного сна абсолютное число и частота ИЭР за час записи были выше у пациентов с рецидивом ГТКП с миоклоническими приступами в анамнезе по сравнению с другими группами. Эффект значительной редукции абсолютного числа и частоты ИЭР в час у пациентов с ремиссией ЮМЭ показан при проведении амбулаторной ЭЭГ с длительным накоплением патологических графоэлементов [11]. Согласно общим представлениям, устойчивое снижение частоты и отсутствие эпиптиформных паттернов при ЮМЭ может рассматриваться в качестве нейрофизиологического предиктора ремиссии заболевания [5]. Однако наряду с увеличением продолжительности регистрации ЭЭГ в литературе существует другой тренд, основанный на оценке взаимодействия физиологической и патологической активности при ИГЭ. При ИГЭ в медленном сне и особенно во 2 стадии ФМС создаются условия для синергии физиологической и патологической активности, что приводит к учащению ИЭР [5, 15]. Показано, что варианты соотношений между физиологическими паттернами сна и ИЭР могут учитываться при прогнозе ремиссии ЮМЭ [16]. У пациентов с рецидивом ГТКП с миоклоническими

приступами в анамнезе абсолютное число и частота ИЭР за час записи во 2 стадии ФМС превышали соответствующие значения в других исследуемых группах, что сопоставимо с имеющимися литературными данными.

В последние годы изучается диагностическая значимость регистрации ИЭР в дельта-сне [17]. У пациентов с рецидивом ГТКП с миоклоническими приступами в анамнезе абсолютное число и частота ИЭР за час записи в глубоком сне превышали соответствующие значения в других исследуемых группах, что может рассматриваться в качестве нейрофизиологического показателя нестойкой ремиссии ИГЭ. Следует согласиться с утверждением [17], что, несмотря на выявляемые во многих работах закономерности распределения ИЭР при различном течении ИГЭ, отношение к практическому применению полученных результатов ЭЭГ-исследований остается скептическим по причине неоднородности групп и применяемых методов. На следующем этапе работы проводили оценку динамики ИЭР в стадиях медленного сна в исследуемых группах пациентов с ИГЭ (рис. 2).

У пациентов с рецидивом ГТКП с миоклоническими приступами в анамнезе регистрировалось устойчивое на-

растание частоты ИЭР в час к глубоким стадиям сна, по сравнению с другими группами пациентов с ИГЭ.

Заключение. Клиническая значимость полученных результатов нуждается в дальнейшем уточнении с накоплением данных, однако практически применимо следующее: при регистрации частых ИЭР у пациентов с ремиссией ИГЭ в сочетании с миоклоническими приступами в анамнезе вопрос об отмене ПЭП должен решаться независимо от продолжительности ремиссии с учетом динамики редукции патологической активности на ЭЭГ; нарастание частоты ИЭР в час к глубоким стадиям сна может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор рецидива ГТКП в индивидуальном клиническом случае.

Статья опубликована в рамках выполнения комплексной темы НИР «Комплексное исследование клинико-психопатологических закономерностей и патофизиологических механизмов формирования и прогрессивности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики», номер государственной регистрации АААА-А19-119020690013-2, шифр темы 0550-2019-0007.

Литература

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010: 720. (Современная эпилептология: проблемы и решения / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2015. 520 С.)
2. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men: a guide for doctors. M.: Medicine, 2010: 720. (Current Epileptology: issues and solutions / Edited by E.I. Gusev, A.B. Geht. M., 2015. - 520 p.)
3. Asadi-Pooya AA, Nikseresht A, Yaghoubi E, Nei M. Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors. Seizure. 2012;21(3):165-168. doi:10.1016/j.seizure.2011.10.009
4. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2017 Apr;88(17):1674-80.
5. Elmalı AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. Epileptic Disord. 2020;22(4):399-420. doi:10.1684/epd.2020.1192
6. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia. 2012;53(12):2079-2090.

doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03723.x

6. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011;20(7):520-525. doi:10.1016/j.seizure.2011.03.007

7. Seneviratne U, Boston RC, Cook M, D'Souza W. EEG correlates of seizure freedom in genetic generalized epilepsies. *Neurol Clin Pract*. 2017;7(1):35-44. doi:10.1212/CPJ.0000000000000323

8. Thurman D.J., Beghi E., Begley C.E., Berg A.T., Buchhalter J.R., Ding D., Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Kazis L., Kobau R., Kroner B., Labiner D., Liow K., Logroscino G., Medina M.T., Newton C.R., Parko K., Paschal A., Preux P.M., Sander J.W., Selassie A., Theodore W., Tomson T., Wiebe S. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy // *Epilepsia*. 2011; 52(7): 2-26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.

9. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., French J.A., Haut S.R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet P. E., Scheffer I.E., Schulze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian E.M., Zuberi S.M. Instruction manual for the

ILAE 2017 operational classification of seizure types // *Epilepsia*. 2017; 58(4): 531-542. doi: 10.1111/epi.13671

10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709

11. Berry, R.B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S.M., Lloyd, R.M., Quan, S.F., Troester, M.T., & Vaughn, B.V. (2017). AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(5), 665-666. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6576>

12. St. Louis E.K., Frey L.C. (Eds.). *Electroencephalography (EEG): An introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children and infants*. Chicago, IL: American Epilepsy Society; 2016. <http://dx.doi.org/10.5698/978-0-9979756-0-4>.

13. Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017 [published correction appears in *Clin Neurophysiol Pract*. 2019 Jun 15;4:133]. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:170-

185. Published 2017 Aug 4. doi:10.1016/j.cnp.2017.07.002

14. Koc G, Morkavuk G, Akkaya E, et al. Latencies to first interictal epileptiform discharges in different seizure types during video-EEG monitoring. *Seizure*. 2019;69:235-240. doi:10.1016/j.seizure.2019.05.013

15. Mohan L, Singh J, Singh Y, Kathrotia R, Goel A. Association of Interictal Epileptiform Discharges with Sleep and Anti-Epileptic Drugs. *Ann Neurosci*. 2016 Oct;23(4):230-234. doi: 10.1159/000449483. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27780990; PMCID: PMC5075743.

16. Bonakis A, Koutoumanidis M. Epileptic discharges and phasic sleep phenomena in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(11):2434-2445. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02110.x

17. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy [published online ahead of print, 2021 Mar 30] [published correction appears in *Neurotherapeutics*. 2021 Apr 13;]. *Neurotherapeutics*. 2021;10.1007/s13311-021-01021-w. doi:10.1007/s13311-021-01021-w

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.32

УДК 159.953:616.858

В.Б. Никишина, Е.А. Петраш, Е.Ю. Шутеева,
Н.В. Шарашкина, И.А. Захарова

ЗРИТЕЛЬНО-ОБРАЗНАЯ И СЕМАНТИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Целью работы является конкретизация механизмов трансформации содержания, подлежащего запоминанию, в процессе консолидации и реконсолидации у пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Наличие нейродегенеративных изменений вследствие патологического процесса при БП достоверно изменяет качество (объем и точность) извлекаемой информации или приводит к ее полной потере. У пациентов вне зависимости от формы заболевания (дрожательная, акинетико-ригидная или смешанная) консолидируется значительно меньший объем информации (как слухоречевой, так и зрительно-образной). Данная тенденция является соотносимой с выраженным искажением в процессе извлечения информации.

Ключевые слова: зрительно-образная память, семантическая память, консолидация, реконсолидация, болезнь Паркинсона.

The aim of the work is to specify the mechanisms of transformation of the content to be memorized in the process of consolidation and reconsolidation in patients with Parkinson's disease (PD).

The presence of neurodegenerative changes due to a pathological process in PD significantly changes the quality (volume and accuracy) of the information retrieved or leads to its complete loss. In patients, regardless of the form of the disease (trembling, akinetic-rigid or mixed), a significantly smaller amount of information (both auditory-verbal and visual-shaped) is consolidated. This tendency is correlated with a pronounced distortion in the process of information extraction.

Keywords: visual-shaped memory, semantic memory, consolidation, reconsolidation, Parkinson's disease.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва: **НИКИШИНА Вера Борисовна** – д.псих.н., проф., vbnikishina@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2421-3652, **ПЕТРАШ Екатерина Анатольевна** – д.псих.н., доцент, проф., petrash@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3177-088X, **ЗАХАРОВА Ирина Александровна** – ассистент, anwiv@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-2299-1952, **ШУТЕЕВА Елена Юрьевна** – студентка КГМУ, г. Курск, ORCID ID: 0000-0001-9781-6169; **ШАРАШКИНА Наталья Викторовна** – к.м.н., доцент, зав. отд. РГНКЦ, г. Москва, sharashkina@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-6465-4842;

Основное место в клинической картине болезни Паркинсона (БП) занимают двигательные нарушения (мышечная ригидность, гипокинезия и тремор покоя). Однако в поле исследовательского интереса также попадают и немоторные проявления: вегетативные нарушения, сенсорные расстройства, болевые ощущения, нарушение обоняния, повышенная потливость, изменения индекса массы тела, желудочно-кишечные расстройства, нарушения сна. Также к немоторным проявлениям

БП относятся болевой синдром, когнитивные и аффективные нарушения [3-5,7,8].

Исследование когнитивных функций при БП, а также конкретно мнестических функций, которые ассоциированы с понятием немоторных симптомов, представлены в работах Tweedy J., Langer K., McDowell F. (1982); Flowers K.A., Pearce I. and Pearce J.M.S. (1984); Weingartner H., Burns S., Diebel R., Le Witt P. A. (1984); Brown R.G., Marsden C.D. (1990); Gabrieli J. D. E., Singh J.,

Stebbins G.T., Goetz Ch.G. (1996); Hou J.-G.G., Lai E.C. (2007); Brefel-Courbon C., Ory-Magne F., Thalamas C. et al. (2013); Barone P. et al. (2009); Berganzo K., Tijero B., González-Eizaguirre A. et al. (2016); Никишиной В.Б., Шутеевой Т.В., Запесоцкой И.В. и др. (2021); Pourzinal D. et al. (2021); Schmidt N. (2021).

Согласно имеющимся данным, когнитивные нарушения при БП существенно снижают качество жизни пациентов [4]. Данные исследования немоторных симптомов у пациентов с БП указывают на отсутствие взаимосвязи между когнитивным статусом (по шкале MMSE) и затруднениями со стороны внимания и памяти, на которые жаловались пациенты. Пациенты отмечали нарушения кратковременной памяти, трудности в концентрации внимания, а также забывание в повседневных делах. В тестах на исследование памяти установлено, что пациенты страдают в большей степени трудностями припоминания, нежели узнавания [7]. В отличие от припоминания и заучивания, узнавание есть вариант «пассивной памяти», когда человеку не нужно осуществлять целенаправленную деятельность по отношению к материалу – необходимо лишь осуществить выбор между имеющимися альтернативами. Следовательно, наибольшие затруднения возникают тогда, когда от субъекта требуется активное участие [8]. Припоминание является процессом активным, хотя он тоже основан на пассивном распознавании [16]. Также установлено, что нарушения памяти при БП схожи с нарушениями памяти при лобных поражениях, что может быть обусловлено двумя факторами: во-первых, возможным поражением лобных отделов головного мозга при БП; во-вторых, схожим механизмом дофаминового дефицита при БП и лобной локализации дефекта [9]. Недооценка когнитивных функций при БП связана с тяжестью астенизации и депрессивных симптомов, но не с демографическими или клиническими особенностями. Переоценка когнитивного функционирования связана с нарушением лобного функционирования [12].

Ряд авторов также отмечают связь нарушения эпизодической памяти при БП с нарушением в работе структур гиппокампа [11]. Также обнаружен общий недостаток способности пациентов с БП использовать семантические сигналы в качестве вспомогательных средств памяти [15]. Ann E. Taylor (1990) в своих исследованиях указывает на то, что пациенты при БП демонстрировали ряд специфических

недостатков памяти: спонтанная организация запоминаемого материала и повышенная чувствительность к помехам во время обучения [14]. Согласно данным Schmidt N. (2021), отмечается улучшение вербальной и невербальной памяти через 6 месяцев после начала когнитивной тренировки у пациентов с БП [13].

Таким образом, у пациентов с БП отмечаются нарушения по всем параметрам стратегической памяти – свободное припоминание, самоупорядоченное указание и временное упорядочение. Пациенты не имели нарушений по показателям нестратегической декларативной памяти (тест распознавания памяти) и семантической памяти (тесты словарного запаса и беглость речи). Отмечается, что использование ассоциаций существенно повышает процент припоминания.

Когнитивные снижения, которые можно наблюдать при БП, обусловлены снижением объема рабочей памяти, а также нарушением работы стратегической памяти. Отмечается, что к снижению объема рабочей памяти может привести замедление перцептивно-моторной обработки, что, в свою очередь, является результатом дофаминергической недостаточности [12]. Однако дискуссионным остается вопрос иерархичности данной системы.

Методологическими основаниями нашего понимания процессов консолидации-реконсолидации зрительно-образной и семантической памяти при БП выступали положения концепции рабочей памяти Б.Б. Величковского (2015). Согласно данной концепции, рабочая память (РП) представляет собой систему когнитивных процессов, обеспечивающих оперативное хранение и переработку информации. Она обладает гетерогенной структурой, включающей компоненты оперативного хранения и переработки информа-

ции с различными функциональными характеристиками, а также систему функциональных механизмов. Рабочая память является многокомпонентной системой, функциональная организация которой обеспечивает реализацию функций хранения и переработки информации [1,2].

Схема процессов консолидации-реконсолидации зрительно-образной и семантической информации представлена на рис. 1.

Первым этапом является переработка и сохранение информации в рабочей памяти. Процедурно процесс переработки и первоначального сохранения информации (как зрительно-образной, так и семантической) осуществляется через ее непосредственное воспроизведение. Зрительно-образная информация воспроизводится через срисовывание; семантическая информация воспроизводится через устное воспроизведение текста сразу после предъявления на слух. В процессе переработки информация трансформируется в первичный мнемический образ (зрительно-образная информация) и семантическое содержание (текстовая информация). При этом закономерным является «свертывание» исходной информации с сохранением ее основных (идентифицирующих) признаков. Хранение информации в РП осуществляется при помощи механизмов как кратковременного, так и долговременного хранения. Механизмы кратковременного хранения используются для оперативного хранения информации, имеющей особую значимость для решения текущей познавательной задачи.

После переработки информации в системе рабочей памяти осуществляется ее сохранение в виде трансформированных образов в структуре кратковременной памяти. При этом следует отметить, что кратковремен-

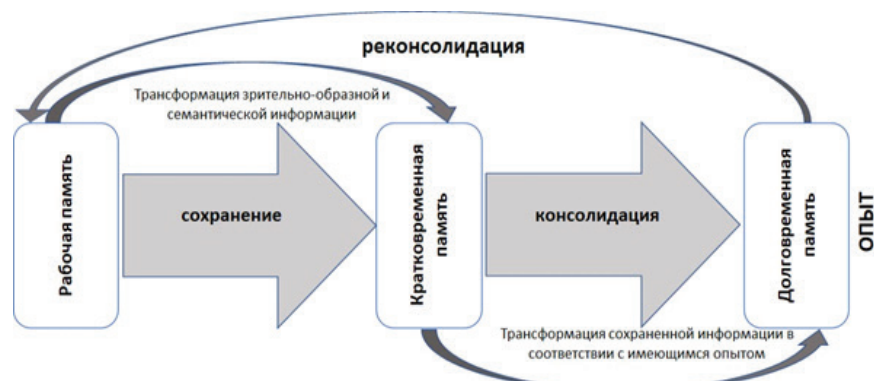


Рис. 1. Схема процессов консолидации-реконсолидации зрительно-образной и семантической информации

ная память в данном случае выступает в роли некоего «транзита», связывающего этапы переработки исходной информации и ее последующего хранения.

В процессе консолидации, обеспечивающем переход из кратковременной памяти в долговременную, также происходит трансформация сохраненной информации (как зрительно-образной, так и семантической) в соответствии с имеющимся опытом. Осуществляется сопоставление вновь сохраненной информации с уже имеющейся в долговременном хранилище информации. Результатом сопоставления является фиксация ключевых (объектозначимых идентификационных) признаков во взаимосвязи с уже имеющейся в опыте (долговременном хранилище) информации. Механизмы долговременного хранения используются для хранения информации, активированной при решении текущей познавательной задачи.

Последующее извлечение информации (обозначаемое как процесс реконсолидации) осуществляется из долговременного хранилища. При этом первично реконсолидируется упроченная в предшествующем опыте информация (как зрительно-образная, так и семантическая), которая в процессе извлечения трансформируется с учетом зафиксированных объектов значимых идентификационных признаков.

Любые нарушения рабочей памяти приводят к редукции возможностей человека по переработке информации, принятию неоптимальных решений и, в целом, к снижению адаптационного потенциала.

Несмотря на то, что анализ клинических случаев иллюстрирует только моторный сегмент данной нозологии (дифференциация форм заболевания по преобладающим клиническим проявлениям двигательных нарушений), именно в этом сегменте присутствие когнитивных и мнемических особенностей исследовано не было.

Целью исследования является конкретизация механизмов трансформации содержания, подлежащего запоминанию, в процессе консолидации и реконсолидации у пациентов с БП.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 3 пациента с диагнозом G20 «Болезнь Паркинсона» (по МКБ-10), средняя длительность заболевания которых составила $3,2 \pm 0,29$ года. Все пациенты имели среднее профессиональное образование (технический профиль).

В качестве базового лечения получали препараты леводопы (среднесуточная доза составляла $594,2 \pm 236,2$ мг). Критериями выбора пациентов для анализа конкретных клинических случаев являлись: возраст пациентов от 60 до 65 лет (средний возраст составил $63,4 \pm 1,49$ лет); пациенты мужского пола; длительность заболевания не более 3 лет; клинические проявления на момент исследования соответствуют второй стадии БП (по шкале Хен и Яра); отсутствие выраженных когнитивных расстройств (что в количественном выражении соответствует показателям не менее 23 баллов по шкале MMSE). У пациента ПСП была диагностирована смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма БП. Пациент ГАВ наблюдался с акинетико-ригидной формой. Дрожательная форма БП была выявлена у пациента ЛНП.

На первом этапе клиническое обследование включало оценку соматического и неврологического статусов. Степень когнитивных расстройств определялась с помощью шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-mental State Examination — MMSE).

Нейропсихологический статус оценивался процедурой нейропсихологического исследования, включающего в себя качественно-количественный анализ. Количественная оценка проводилась по разработанной шкале 0-3 (Л.И. Вассерман, С.А. Дорофеева, Я.А. Меерсон, 1997). Количественная оценка проводилась по показателям «темпа», «точности», «дифференцированность», где в показателе «темпа» оценивалась динамическая составляющая деятельности, в показателе «точности» — операциональная, а в показателе «дифференцированность» — мотивационная.

Задачей второго этапа исследования являлось изучение процессов консолидации, реконсолидации образной и семантической памяти. За основание организации экспериментального этапа исследования был взят эксперимент Ф. Бартлетта по реконструкции памяти при ее активном извлечении. Инструктирование пациентов при исследовании памяти осуществлялось индивидуально.

В качестве стимульного материала предлагались изображение и текст из эпоса индейцев Канады.

Основанием выбора изображения (рис. 2) являлось достоверное отсутствие в предшествующем опыте данного материала (буква древнегрече-

ского алфавита, напоминающая сову). Символическое изображение (символ) включало в себя четыре части: «голова», «туловище с ногой», «крыло», «нога». В каждой из частей символического изображения выделялись элементы (например, часть «голова» содержит два элемента — сама голова и внутренняя часть в виде «галочки»).

Инструкция при исследовании образной памяти на этапе копирования звучала следующим образом: «Перед Вами определенное изображение. Скопируйте его, пожалуйста, по образцу». Далее (через 40 мин, 4 ч, 36 ч) пациентам давалась глухая инструкция: «Помните, мы копировали с Вами изображение, нарисуйте его сейчас, пожалуйста, как помните, максимально приближенно к оригиналу». Оценка образной памяти проходила по четырем критериям: целостность фигуры, количество потерь, количество искажений, количество сохраненных элементов.

Текст из эпоса индейцев Канады, предъявляемый на русском языке, содержал 79 смысловых единиц (33 предложения, 1427 знаков, 295 слов). Смысловые единицы представляют собой грамматические формы, характеризующиеся семантическим содержанием и реализующиеся в различных сочетаниях существительных как основной лингвистической формы с другими формами (прилагательными, глаголами, местоимениями). При исследовании семантической памяти пациентам была предложена следующая инструкция: «Сейчас я Вам прочитаю текст. Послушайте его и перескажите максимально близко к тексту». При повторной инструкции пациенту текст не предлагался, было предложено припомнить текст без дополнительной опоры на стимул. Оценка семантической памяти проходит по критериям: количество сохраненных предложений, количество сохраненных семантических единиц, количество искажений предложений, количество искажений семантических единиц, количество нарушений последовательности предложений, количество нарушений по-



Рис. 2. Стимульное изображение для исследования имплицитной памяти

следовательности семантических единиц. За семантические единицы были приняты следующие категории: объект и признак (кто), объект и время (когда), объект и действие (что сделали), объект и место (где), а также причинно-следственные связи. Для регистрации полученных данных была разработана и использовалась семантическая карта, которая позволяла более детально и наглядно квалифицировать ошибки (выделяли две формы ошибок: ошибки замен и ошибки потерь).

Результаты исследования. На этапе копирования символического изображения в качестве общей тенденции вне зависимости от формы БП фиксируется трансформация из символического изображения в образное. Трансформация символического изображения в образное на этапе сохранения памяти приводит к тому, что изначально фиксируется искаженный образ.

Минимальные искажения зрительного образа при срисовывании выявлены при акинетико-ригидной форме БП (пациент ГАВ) (рис. 3, а). Пациент верно воспроизводит количество деталей изображения, их размер и соотношение друг друга. При этом следует отметить наложения линий, что является специфической особенностью данной конкретной формы БП (вследствие общей ригидности на уровне графической функции пациент по одной линии проводит неоднократно). У пациента ЛНП при дрожательной форме БП (рис. 3, б) уже при срисовывании отмечается потеря элементов изображения и искажения их размера. При этом общий план изображения сохраняется. У пациента со смешанной формой БП (рис. 3, в) отмечаем уже на этапе срисовывания как искажение силуэта в целом, так и отдельных его деталей. Характерной особенностью срисовывания при данной форме является многократное обведение каждой из линий изображения и привнесение новых деталей изображения, отсутствующих в исходном стимульном материале.

На следующем этапе, при воспроизведении зрительного образа по памяти через 40 мин после предъявления, выявлено дальнейшее искажение сохраненного конкретизированного образа, касающееся преимущественно количества элементов. В качестве общей тенденции у трех пациентов вне зависимости от формы заболевания выявлено упрощение образа, характеризующееся искажением частей изображения при уменьшении количе-

ства элементов. У всех трех пациентов выявлены новые (привнесенные) элементы, расположенные преимущественно в нижней части изображения. Пациенты рисуют новые элементы в частях изображения, при этом исходные элементы, имеющиеся в стимульном изображении, на рисунках пациентов с БП отсутствуют (рис. 4-1).

При акинетико-ригидной форме БП (пациент ГАВ) новые привнесенные элементы фиксируются в форме дополнительных линий, частично или полностью наложенных друг на друга (рис. 4-1, а). Данные проявления (наложения линий изображения друг на друга при сильном нажиме) являются следствием проявления ригидности. При дрожательной форме БП (пациент ЛНП) отмечается упрощение элементов и их рядоположное расположение (упрощенные элементы изображаются рядом друг с другом). Линии изображения частично пересекаются. В результате тремора попытки наложения линий приводят к их множественности – некоторые элементы прорисованы множественной линией (рис. 4-1, б). При смешанной форме БП (пациент ПСП) пациент в изображение добавляет новые элементы, привнося их из уже имеющегося образа памяти птицы. При этом четко выделены части образа, такие как голова, уши, клюв и глаза, крыло, лапы (с акцентом на пальцах) (рис. 4-1, в). Нажим при этом является неравномерным.

Воспроизведение по памяти образного стимула через 4 ч пациентами с разной формой БП указывает на то, что происходит трансформация образа памяти (его реконструкция, по терминологии Бартлетта) с утратой исходных элементов: объединение не-

скольких элементов в один (при дрожательной форме у пациента ЛНП); привнесение новых дополнительных элементов (при акинетико-ригидной и дрожательной формах БП). В качестве общей тенденции у трех пациентов вне зависимости от формы заболевания выявлено упрощение образа, характеризующееся уменьшением количества частей при увеличении количества элементов: увеличение количества линий, которые значительно усиливают границы деталей изображения (рис. 4-11).

При смешанной форме БП четко фиксируется одновременное наложение новых элементов изображения, отсутствующих в исходном стимуле (рис. 4-11, в).

По истечении 36 ч вне зависимости от формы БП происходит полная утрата формы исходной символической информации: количество частей уменьшается до одного (сама фигура); количество частей также уменьшается до 1-2 (рис. 4-111). При этом тенденции, выявленные при предыдущих воспроизведениях, сохраняются: наложение линий при акинетико-ригидной (пациент ГАВ) и смешанной (пациент ПСП) формах БП, однолинейность изображения при дрожательной форме БП (пациент ЛНП). При этом следует отметить, что у пациентов ГАВ и ЛНП количество деталей воспроизводимого образа сокращено до одной (рис. 4-111, а, 4-111, б), у пациента ПСП – до двух (рис. 4-111, в).

Таким образом, при извлечении образной информации у пациентов с БП вне зависимости от формы заболевания (дрожательная, акинетико-ригидная, смешанная) установлена трансформация изображения в конкретный

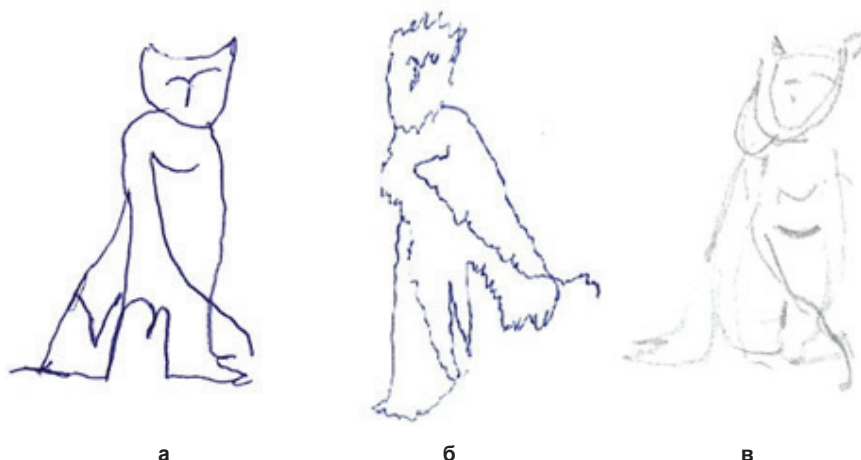
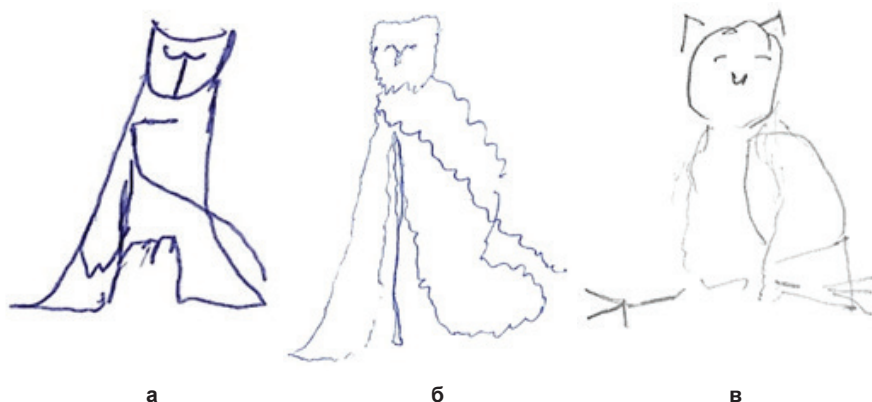
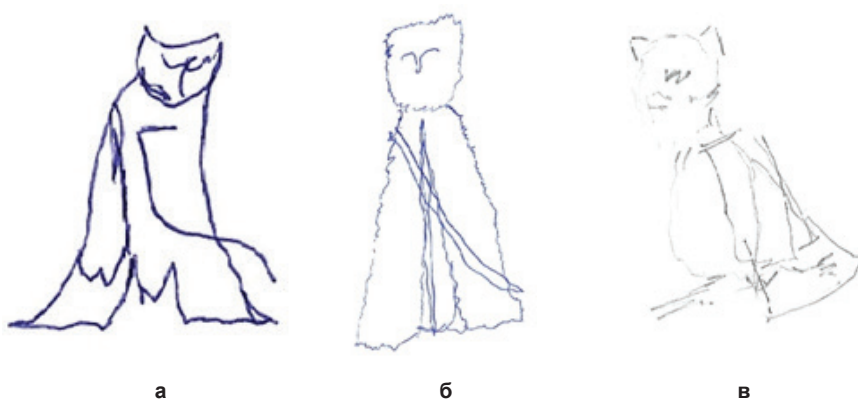


Рис. 3. Примеры изображений пациентов с БП при срисовывании. На рис. 3 и 4: а - пациент ГАВ (акинетико-ригидная форма БП); б - пациент ЛНП (дрожательная форма БП); в - пациент ПСП (смешанная форма БП)

I. Воспроизведение через 40 мин



II. Воспроизведение через 4 ч



III. Воспроизведение через 36 ч

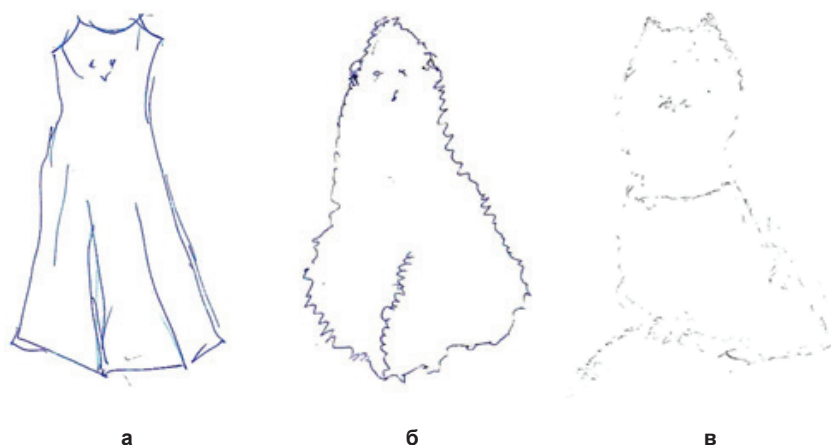


Рис. 4. Примеры изображений пациентов с БП при воспроизведении через 40 мин, 4 ч, 36 ч

образ. Установлено, что уже на этапе копирования (воспроизведения символа по зрительному образцу), характеризующего процесс сохранения информации, проявляется тенденция трансформации символа в конкретный образ («птица», «сова»), которая усиливается от этапа к этапу. В итоге возникают не только искажения вос-

производимой информации вплоть до полной ее потери, но и упрощение. Происходит уменьшение количества деталей изображения, снижается точность их воспроизведения (количество элементов; их месторасположение как в общей композиции изображения, так и относительно друг друга; искажаются форма и размер элементов), дорисо-

вываются новые элементы, отсутствующие в исходном изображении.

При исследовании процессов консолидации, реконсолидации семантической памяти у пациентов с БП для каждого пациента строилась карта оценки текста, отражающая качество воспроизведения семантических единиц соотносительно с их распределением по предложениям текста (рис. 5).

В результате изучения процессов консолидации, реконсолидации семантической памяти у пациентов с БП выявлена полная потеря семантического содержания вербальной информации. При непосредственном воспроизведении текста пациент ГАВ с акинетико-ригидной формой БП существенно сократил исходный предъявляемый текст, при этом сохранив его основную мысль. Потеря семантического содержания составила 25%. Следует отметить также отсутствие искажений при пересказе текста непосредственно после его предъявления. У пациента ЛНП с дрожательной формой БП при воспроизведении текста непосредственно после предъявления потеря семантического содержания составляла 26,2%. Основная мысль текста при этом также была передана. При воспроизведении пациент выстраивал простые короткие, преимущественно одноосновные предложения, состоящие не более чем из четырех слов. Искажений семантического содержания также не выявлено. Пациент ПСП со смешанной формой (акинетико-ригидно-дрожательной) БП при непосредственном воспроизведении текста продемонстрировал искажение некоторых семантических единиц (24 из 79 исходных при адекватной передаче общего смысла воспроизводимого текста). При этом потеря семантического содержания составила 27%. Следует так же, как и при дрожательной форме, отметить упрощение языковых структур: пациент пересказывает текст, используя простые нераспространенные предложения, что, в свою очередь, затрудняет передачу семантического содержания.

Спустя 40 мин после предъявления пациентам текста вне зависимости от формы БП следует указать на дальнейшую потерю семантического содержания. Количество семантических единиц составило: у пациента ПСП – 50,4%; ГАВ – 51,7; ЛНП – 51,4%. При смешанной форме БП (пациент ПСП) семантическое содержание лишь части предложений, составляющих пересказ, отражали семантическое содержание исходного текста (6 пред-

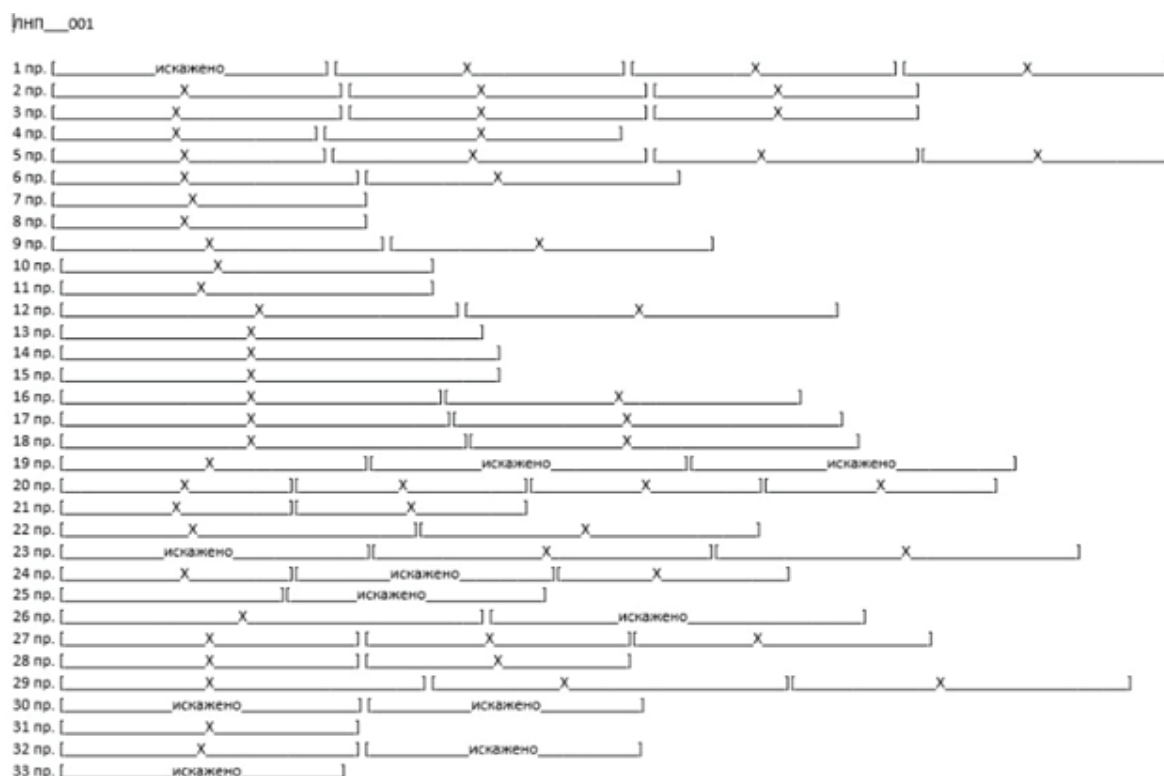


Рис. 5. Пример карты оценки текста (воспроизведение через 36 ч)

ложений). Остальные семантические единицы, описывающие преимущественно объекты и действия, происходящие с ними, были искажены либо заменены. Пациент ГАВ с акинетико-ригидной формой БП в процессе пересказывания сохранил исходное семантическое содержание воспроизводимого текста в 11 предложениях. Но при этом следует отметить неоднократное (2-3 раза) персевераторное повторение предложений. При дрожательной форме БП (пациент ЛНП) количество предложений в пересказе составляет 10, при этом преобладающими являются описания объектов при минимальном указании на их действия. Причинно-следственная связь пациентом указывается лишь единожды. Зафиксированы искажения и подмены семантического содержания.

Через 4 ч пациенты вне зависимости от формы БП смогли воспроизвести 22-25% семантического содержания услышанного текста (ПСП – 22,7%; ГАВ – 23,4%; ЛНП – 24,8%). При этом в пересказе преобладало перечисление объектов и их действий. Четко зафиксировано у всех трех пациентов подмена объектов, представленных в исходном тексте, собственным содержанием. Тексты пересказа пациентов состоят из простых односложных предложений, включающих только подлежащее и сказуемое. При этом

построение предложений также не является грамматически правильным: отмечается несогласованность членов предложения. При смешанной (ПСП) и акинетико-ригидной (ГАВ) формах БП выявлена персевераторная тенденция. Пациенты при воспроизведении текста неоднократно воспроизводят составленные предложения (кратность составляет до четырех повторений). Причинно-следственные связи отсутствовали в полном объеме.

Через 36 ч у всех трех пациентов с БП отмечалась полная утрата семантического содержания. Пациент ПСП со смешанной формой БП в качестве пересказа представил текст, содержащий 8 простых неразвернутых одноосновных предложений, не имеющих ничего общего с исходным текстом, были внесены 4 новых объекта, о действиях которых представлены предложения. Причинно-следственные связи в пересказе отсутствуют. При акинетико-ригидной форме БП (пациент ГАВ) текст пересказа содержал 11 предложений, три из которых повторялись по два раза каждое. Предложения также являлись простыми, но, в отличие от смешанной формы, имели второстепенные члены и являлись распространенными. При этом семантические единицы, представленные в исходном тексте, отсутствовали. Причинно-следственные связи также отсутствуют.

При дрожательной форме БП (пациент ЛНП) объем пересказа составил 9 простых односложных неразвернутых предложений, с минимальным описанием действий объектов. При этом семантическое содержание исходного текста в пересказе отсутствует в полном объеме. Однако следует отметить замену (искажение) семантического содержания исходного текста. В отличие от предыдущих двух пациентов, ЛНП описывает три причинно-следственные связи в своем пересказе.

На первом этапе, непосредственно после предъявления, потеря содержания составляла 25-27%. Пациенты при пересказывании текста теряли значительную часть семантических единиц. При воспроизведении текстового содержания через 40 мин потеря семантических единиц составляла 50-52%. По истечении 4 ч пациенты смогли воспроизвести лишь 22-25% семантического содержания услышанного текста. При этом в пересказе преобладало перечисление объектов и их действий. Причинно-следственные связи отсутствовали в полном объеме. Через 36 ч можем констатировать полную утрату 100% семантического содержания. Преобладающими при этом являлись ошибки замен. Чтобы представить пересказ, пациенты «придумывали» объекты, описывали их действия и выстраивали причинно-следственные



Рис. 6. Исследование процессов консолидации-реконсолидации зрительно-образной и семантической информации при БП

связи. Но даже при воспроизведении «придуманного» текста количество слов (82 в сравнении с исходными 295) и семантических единиц (22 в сравнении с исходными 79) было существенно меньше исходного варианта. Пациенты демонстрировали односложное припоминание, не связанное с текстом. Полученные результаты свидетельствуют о подавлении вербальной информации у пациентов с БП.

Таким образом, описанные клинические случаи в аспекте особенностей реализации процесса консолидации-реконсолидации зрительно-образной и семантической памяти позволяют выделить и описать общие и специфические тенденции с учетом формы заболевания при БП (рис. 6).

Заключение. В качестве общей тенденции у трех пациентов с БП вне зависимости от формы заболевания при отсутствии когнитивных нарушений фиксируется полная утрата как образного, так и семантического содержания. Это указывает на нарушение процессов консолидации-реконсолидации следов памяти при БП. Данная тенденция может быть обусловлена тем, что уже на этапе сохранения информации (при копировании символа по зрительному образцу, а также при непосредственном воспроизведении текстового семантического содержания) происходит ее искажение. Символическое изображение сводится к конкретному образу по принципу поиска сходства с уже имеющимися в опыте и хранящимися в долговременной памяти образами представлений. Семантическое содержание также искажается путем подмены объектов и трансформации.

Наличие нейродегенеративных изменений вследствие патологического процесса при БП достоверно изменяет качество (объем и точность) извлекаемой информации или приводит к ее полной потере. У пациентов вне зависимости от формы заболевания (дрожательная, акинетико-ригидная или смешанная) консолидируется значительно меньший объем информации (как слухоречевой, так и зрительно-образной). Данная тенденция является соотносимой с выраженным искажением в процессе извлечения информации. Учитывая уровень и профиль образования описанных пациентов, а также длительность периода их включенности в профессиональную деятельность (длительность периода от момента получения профессионального образования до манифестации БП), следует отметить, что при среднем профессиональном образовании технического профиля преимущественно активируется мануальная (двигательная) память. Следовательно, данный вид памяти, являющийся профильным, не был включен в исследование.

В практическом аспекте полученные результаты следует рассматривать в качестве задач для включения в процессы социальной реабилитации мнемический компонент в процессах консолидации и реконсолидации.

Литература

1. Величковский Б.Б. Рабочая память человека: Структура и механизмы / Б.Б. Величковский. - М: Когито-центр, 2015. - 247 с.
Velichkovsky V. B. Human working memory: structure and mechanisms. Moscow: Kogito Center, 2015. - 247 p.

2. Величковский Б.Б. Тестирование рабочей памяти: от простого к сложному и снова к простому / Б.Б. Величковский // Теоретическая и экспериментальная психология. - 2014. - Т.7, №2. - С. 133-142.

- Velichkovsky B.B. Testing working memory: from simple to complex and again to simple. Theoretical and experimental psychology. - 2014; - Vol.7, No. 2. - P. 133-142

3. Субъективная оценка боли в структуре немоторных проявлений болезни Паркинсона / В.Б. Никишина, Т.В. Шутеева, И.В. Запесоцкая, Е.А. Петраш // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2017. - № 4. - С. 67-76

- Nikishina V.B., Shuteeva T.V., Zapesotskaya I.V., Petrash E.A. Subjective assessment of pain in the structure of non-motor manifestations of Parkinson's disease. Kursk scientific and practical bulletin «Human and his health». - 2017. - No. 4. P. 67-76

4. Barone P., Antonini A., Colosimo C., Marconi R., Morgante L., Avarello T.P., Bottacchi E., Cannas A., Ceravolo G., Ceravolo R., Ciccarelli G., Gaglio R. M., Giglia R. M., Iemolo F., Manfredi M., Meco G., Nicoletti A., Pederzoli M., Petrone A., Pisani A., Pontieri F. E., Quatrone R., Ramat S., Scala R., Volpe G., Zappulla S., Bentivoglio A. R., Stocchi F., Trianni G., Dotto P. D on behalf of the PRIAMO study group Barone P. The Priamo Study. A Multicenter Assessment of Nonmotor Symptoms and Their Impact on Quality of Life in Parkinson's Disease. Movement Disorders. 2009; 24 (11): 1641-1649. DOI: 10.1002/mds.22643.

5. Berganzo K., Tijero B., González-Eizaguirre A., Somme J., Lezcano E., Gabilondo I., Fernandez M., Zarranz J.J., Gómez-Esteban J.C. Motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life and on different clinical subgroups. Neurologia. 2016; 31 (9): 585-591. DOI: 10.1016/j.nrleng.2014.10.016.

6. Brefel-Courbon C., Ory-Magne F., Thalamas C., Payoux P., Rascol O. Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders. 2013; 19 (5): 548-552. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.003.

7. Brown R.G., Marsden C.D. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. Psychology, Medicine. Trends in Neurosciences. 1990; 13 (1): 21-29. DOI: 10.1016/0166-2236(90)90058-I.

8. Flowers K.A., Pearce I., Pearce, J. M. Recognition memory in Parkinson's disease. *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1984; 47: 1174-1181. DOI: 10.1136/jnnp.47.11.1174
9. Gabrieli J.D. E., Singh J., Stebbins G. T., G. Goetz C. G. Reduced Working Memory Span in Parkinson's Disease: Evidence for the Role of a Frontostriatal System in Working and Strategic Memory. *Neuropsychology*. 1996; 10 (3): 322-332. DOI: 10.1037/0894-4105.10.3.321
10. Hou J.-G.G., Lai E.C. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease. *International Journal of Gerontology*. 2007; 1(7): 53-64. DOI: 10.1016/S1873-9598(08)70024-3
11. Pourzinal D., Yang J.H.J., Bakker A., McMahon K.L., Byrne G.J., Pontone G. M., Zoltan Mari Z. Dissanayaka N.N., Hippocampal correlates of episodic memory in Parkinson's disease: A systematic review of magnetic resonance imaging studies. *Journal of Neuroscience Research*. 2021; 99 (9): 2097-2116. DOI: 10.1002/jnr.24863.
12. Siciliano M., Trojano L., Micco R. D., Sant'Elia V., Giordano A., Russo A., Passamonti L., Tedeschi G., Chiorri C., Tessitore A. Correlates of the discrepancy between objective and subjective cognitive functioning in non demented patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2021; 268: 3444-3455. DOI: 10.1007/s00415-021-10519-4
13. Schmidt N., Tödt I., Berg D., Schlenstedt C., Folkerts A-K., Ophey A., Dimenshteyn K., Elben S., Wojtecki L., Liepelt-Scarfone I., Schulte C., Sulzer P., Eggers C., Kalbe E., Wit K. Memory enhancement by multidomain group cognitive training in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: long term effects of a multicenter randomized controlled trial. *Journal of neurology*. 2021; 268: 4655- 4666. DOI: 10.1007/s00415-021-10568-9
14. Taylor A.E., Saint-Cyr J.A., Lang A.E. Memory and Learning in Early Parkinson's Disease: Evidence for a "Frontal Lobe Syndrome". *Brain and cognition*. 1990; 13 (2): 211-232. DOI: 10.1016/0278-2626(90)90051-O
15. Tweedy J., Langer K., & McDowell F. The effect of semantic relations on the memory deficit associated with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuropsychology*. 1982; 4 (3): 235-247. DOI: 10.1080/01688638208401132
16. Weingartner H., Burns S., Diebel R. and Le Witt P. A. Cognitive impairments in Parkinson's disease: Distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. *Psychiatry Research*. 1984; 11 (3): 223-235. DOI: 10.1016/0165-1781(84)90071-4