

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



2(78) `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

- Гилязова И.Р., Иванова Е.А., Хасанова А.Н., Хасанова Г.М., Измайлов А.А., Сафиханов Р.Я., Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Валишин Д.А., Хуснарзанова Р.Ф., Галимова С.Ш., Wang Guoqing, Huang Honglan, Pan Jiahui, Shao Tong, Yao Haochen, Wang Wenfang, Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфного варианта rs1127327 гена-мишени микроРНК-146A *CCDC6* с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-Уральского региона России
- Павлова Н.И., Бочуров А.А., Алексеев В.А., Куртанов Х.А. Полиморфизмы rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* в популяции якутов
- Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Мустафин Р.Н., Лобаскова М.М., Малых С.Б., Ковас Ю.В., Хуснутдинова Э.К. Индивидуальные различия числа копий митохондриальной ДНК: роль социально-демографических параметров
- Тапиев Е.В., Асанов А.Ю., Симонова О.И., Сухомьясова А.Л., Павлова К.К., Чебеляев И.Ю. Применение ПЦР реального времени для диагностики мутации Z гена *Pi* у пациентов с дефицитом альфа-1 антитрипсина
- Еникеева А.М., Садртдинова И.И., Хисматуллина З.Р., Пупыкина К.А., Фархутдинов Р.Г. Изменение биоэлектрической активности головного мозга у самок крыс линии WAG/Rij под влиянием водного настоя травы *Pulmonaria obscura* Dum.

Методы диагностики и лечения

- Браш Н.Г., Симонова Н.В., Архипова М.И., Шпинев А.В. Результаты исследования когнитивных функций у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму
- Джалилов Т.Я. Результаты применения модифицированного корригирующего маневра вращения дуги при хирургическом лечении тяжелых сколиозов
- Клавденкова В.А., Белозеров К.Е., Яковлев А.А., Шогенова З.С., Андарьянова Л.И., Гайдар Е.В., Масалова В.В., Корнишина Т.Л., Исупова Е.А., Снегирева Л.С., Калашникова О.В., Сорокина Л.С., Канева М.А., Никитина Т.Н., Лихачева Т.С., Чикова И.А., Габрусская Т.В., Бурцева Т.Е., Аргунова В.М., Слепцова П.А., Боескоророва С.Г., Леонтьева Л.В., Часнык В.Г., Костик М.М. Болезнь Бехчета в России: опыт диагностики и лечения клиник Санкт-Петербурга и Якутии

Здоровый образ жизни. Профилактика

- Унусян О.С., Ушницкий И.Д., Ахременко Я.А., Комзин К.В., Варжапетян Т.С., Унусян Л.С. Этиологическая и патогенетическая характеристика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний пародонта

Original research

- 5 Gilyazova I.R., Ivanova E.A., Khasanova A.N., Khasanova G.M., Izmailov A.A., Safikhanov R.Ya., Gareev I.F., Beylerli O.A., Valishin D.A., Khusnarizanov R.F., Galimova S.Sh., Wang Guoqing, Huang Honglan, Pan Jiahui, Shao Tong, Yao Haochen, Wang Wenfang, Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. Polymorphism rs1127327 of the microRNA-146A target gene *CCDC6* associated with a reduced risk of severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia
- 8 Pavlova N.I., Bochurov A.A., Alekseev V.A., Kurtanov H.A. Polymorphisms rs738409 and rs2294918 of the *PNPLA3* gene in the Yakut population
- 13 Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Davydova Yu.D., Mustafin R.N., Lobaskova M.M., Malykh S.B., Kovas Y.V., Khusnutdinova E.K. Individual differences in the number of mitochondrial DNA copies: the effect of socio-demographic factors
- 16 Tapiyev E.V., Asanov A.Yu., Simonova O.I., Sukhomyasova A.L., Pavlova K.K., Chebelyaev I.Yu. The use of real-time PCR for the diagnosis of Z gene *Pi* mutation in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency
- 18 Enikeeva A.M., Sadrtidinova I.I., Khismatullina Z.R., Pupykina K.A., Farkhutdinov R.G. Influence of water infusion of the herb *Pulmonaria obscura* Dum. in the bioelectric activity of the brain in WAG/Rij female rats

Diagnostic and Treatment Methods

- 23 Brush N.G., Simonova N.V., Arkhipova M.I., Shpinev A.V. Results of the study of cognitive functions in patients with brain injury
- 27 Jalilov T.Ya. Results of the use of a modified corrective maneuver of arc rotation in the surgical treatment of severe scoliosis
- 31 Klavdenkova V.A., Belozarov K.E., Yakovlev A.A., Shogenova Z.S., Andaryanova L.I., Gaidar E.V., Masalova V.V., Kornishina T.L., Isupova E.A., Snegireva L.S., Kalashnikova O.V., Sorokina L.S., Kaneva M.A., Nikitina T.N., Likhacheva T.S., Chikova I.A., Gabrusskaya T.V., Burtseva T.E., Argunova V.M., Sleptsova P.A., Boeskorova S.G., Leontieva L.V., Chasnyk V.G., Kostik M.M. Behcet's disease in Russia: diagnostic and treatment experience of clinics in St. Petersburg and Yakutia

Healthy Lifestyle. Prevention

- 36 Unusyan O.S., Ushnitsky I.D., Akhremenko Ya.A., Komzin K.V., Varzhapetyan T.S., Unusyan L.S. Etiological and pathogenetic characteristics, treatment and prevention of inflammatory periodontal diseases

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

Кича Д.И., Комиссаров Е.Е., Тюков Ю.А.,
Царева В.В., Рукотайный О.В.
Влияние внедрения системы внутренней оценки
деятельности персонала на показатели работы
медицинской организации

Калининская А.А., Алехнович А.В., Лазарев А.В., Кизеев М.В.
Медико-демографическая ситуация и заболеваемость
населения Амурской области

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Арокина Н.К., Хавинсон В.Х., Чалисова Н.И.,
Линькова Н.С., Рыжак Г.А.

Влияние полипептидного комплекса сосудов
на жизнеустойчивость крыс при холодном стрессе

Бурцева Т.Е., Климова Т.М., Босикова В.И., Егорова В.Б.,
Большедворская Е.Г., Афанасьева Л.Н., Гоголев Н.М.

Группировка районов РС(Я) по медико-демографическим
показателям охраны здоровья детей и подростков

Курская О.Г., Сароян Т.А., Дурьманова-Оно Е.А.,
Слепцова С.С., Суздальова Д.А., Шемьякин Е.В., Бурцева Т.Е.,
Шестопалов А.М., Шаршов К.А.

Вклад вирусов в структуру острых респираторных
заболеваний у населения г. Якутска в 2019-2020 гг.

Актуальная тема

Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В.

Предикторы развития артериальной гипертензии
у молодых с высоким нормальным артериальным давлением
Добродеева Л.К., Патракеева В.П., Стрекаловская М.Ю.

Иммунные реакции в зависимости

от стадии онкологического заболевания

Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Рацина Е.В.

Коронавирусная инфекция у детей:
эпидемиологическая и клиническая характеристика

Николаев В.М., Румянцев Е.К.,

Софронова С.И., Ефремова С.Д., Леханова С.Н.

Результаты анкетирования пациентов, перенесших COVID-19

Олесова Л.Д., Макарова В.А., Варламова М.А.,

Софронова С.И., Афанасьева Е.Н., Романова А.Н.

Постковидное состояние функции внешнего дыхания
у госпитализированных и амбулаторных больных

Арктическая медицина

Климова Т.М., Софронова С.И., Кузьмина А.А., Романова А.Н.
Динамика медико-демографических показателей и особенно
сти смертности населения в Арктической зоне РС(Я)
за 2000-2019 гг.

Патракеева В.П., Контеевская Е.В.

Состояние общего и местного иммунитета
у детей Мурманской области

Organization of Healthcare, Medical Science and Education

42 Kicha D.I., Komissarov E.E., Tyukov Yu.A.,
Tsareva V.V., Rukodayny O.V.

The impact of the introduction
of the internal evaluation system on the performance
of the medical organization

44 Kalininskaya A.A., Alekhovich A.V., Lazarev A.V., Kizeev M.V. Medical
and demographic situation and morbidity
of the population of the Amur region

Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

47 Arokina N.K., Khavinson V.Kh., Chalisova N.I.,
Linkova N.S., Ryzhak G.A.

The influence of the vascular polypeptide complex
on the viability of rats under cold stress

50 Burtseva T.E., Klimova T.M., Bosikova V.I., Egorova V.B.,
Bolshedvorskaya E.G., Afanasieva L.N., Gogolev N.M.

Grouping of districts of the Republic of Sakha (Yakutia) by medico-
demographic indicators of health protection of children and adolescents

53 Kurskaya O.G., Saroyan T.A., Durymanova-Ono E.A.,
Sleptsova S.S., Suzdalova D.A., Shemyakin E.V., Burtseva T.E.,
Shestopalov A.M., Sharshov K.A.

The contribution of viruses to the structure of acute respiratory diseases
in the population of Yakutsk in 2019-2020

Topical Issue

57 Antropova O.N., Silkina S.B., Osipova I.V.

Predictors of arterial hypertension in young people
with high normal blood pressure

60 Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P., Strekalovskaya M.Yu.

Dependence of immune reactions on the stage
of oncological disease

64 Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Ratsina E.V.

Coronavirus infection in children: epidemiological
and clinical characteristics

68 Nikolaev V.M., Rummyantsev E.K., Sofronova S.I.,
Efremova S.D., Lekhanova S.N.

The results of the survey of patients who underwent COVID-19 Olesova
L.D., Makarova V.A., Varlamova M.A., Sofronova S.I., Afanasyeva E.N.,
Romanova A.N.

Post-covid state of external respiratory function
in hospitalized and outpatient patients

Arctic Medicine

76 Klimova T.M., Sofronova S.I., Kuzmina A.A., Romanova A.N. Dynamics
of demographic indicators and features of mortality
in the Arctic zone of the Republic Sakha (Yakutia)
for the period 2000-2019.

81 Patrakeeva V.P., Kontievskaya E.V.

The state of general and local immunity in children
of the Murmansk region



- Кононова И.В., Кириллина М.П., Софронова С.И., Захарова Ф.А.
Рак шейки матки в субъектах Арктической зоны России: сравнительный анализ заболеваемости и смертности в период с 2016 по 2020 г.
Ефремова А.В., Исаков Е.А.
Верифицированный случай наличия активной бурой жировой ткани у коренного жителя арктического улуса Якутии
- 85 Kononova I.V., Kirillina M.P., Sofronova S.I., Zakharova F.A.
Cervical cancer in the regions of the Arctic zone of Russia: a comparative analysis of morbidity and mortality in the period from 2016 to 2020
89 Efremova A.V., Isakov E.A.
A verified case of the presence of active brown adipose tissue in an indigenous inhabitant of the Arctic region of Yakutia
- Научные обзоры и лекции**
- Аветисов С.Э., Иллариошкин С.Н., Сурнина З.В., Георгиев С., Москаленко А.Н.
Возможности нейровизуализационных маркеров в диагностике болезни Паркинсона
Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Хайдукова Ю.В., Казачков Е.Л.
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и репродуктивное здоровье женщин. Факты и предположения
Новгородова С.Н., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л.
Генетика мукополисахаридозов
Скрябин Е.Г.
Изолированная травма спинного мозга у детей – синдром SCIWORA
Фомина В.С., Гармаева Д.К.
Макро- и микроморфологическая характеристика плаценты при физиологической беременности и при COVID-19 на разных этапах беременности
Ушницкий И.Д., Чахов А.А., Пинелис И.С., Юркевич А.В.
Характеристика методов и средств местной анестезии в клинической стоматологии
Хонина Н.А., Федорова А.В., Сметаненко Е.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р.
Иммуномодулирующие свойства ангиогенных факторов и миелоидных супрессорных клеток: роль в гестационном процессе
- 92 Avetisov S.E., Illarionovskiy S.N., Surnina Z.V., Georgiev S., Moskalenko A.N.
Possibilities of neuroimaging markers in the diagnosis of Parkinson's disease
96 Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Khaidukova Yu.V., Kazachkov E.L.
New coronavirus infection COVID-19 and women's reproductive health. Facts and assumptions
101 Novgorodova S.N., Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L.
Genetics of mucopolysaccharidoses
106 Stryabin E.G.
Isolated spinal cord injury in children – SCIWORA syndrome
110 Fomina V.S., Garmaeva D.K.
Macro- and micromorphological characteristics of placenta in physiological pregnancy and in COVID-19 at different stages of pregnancy
113 Ushnitskiy I.D., Chakhov A.A., Pinelis I.S., Yurkevich A.V.
Characteristics of methods and means of local anesthesia in clinical dentistry
117 Khonina N.A., Fedorova A.V., Smetanenko E.A., Pasman N.M., Chernykh E.R.
Immunomodulatory properties of angiogenic factors and myeloid suppressor cells: a role in the gestational process
- Scientific Reviews and Lectures**
- Точка зрения**
- Яковлева М.В., Назарова П.С.
Некогнитивные расстройства у пациентов с деменциями, госпитализированных в ЦНЗ ЯНЦ КМП в 2019 -2021 гг.
- 121 Yakovleva M.V., Nazarova P.S.
Non-cognitive disorders in patients with dementia hospitalized in the Central Research Center of the YSC CMP SB RAS from 2019-2021
- Случай из практики**
- Адамова А.Е., Назарова П.С., Давыдова Т.К.
Ботулинотерапия при писчем спазме
Иванова О.Н., Аргунова В.М., Слепцова П.А., Афонская М.В., Иннокентьева С.И., Иванова И.С., Аргунова Т.А., Бурцева Т.Е., Колобова О.Л., Чикова И.А., Сантимов А.В., Костик М.М.
Клинический случай АНЦА-ассоциированного системного васкулита у ребенка саха девяти лет
Ильина Н.А., Слепцова С.С., Слепцов С.С., Винокурова С.П., Гуляева С.Б.
Клинический пример новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого течения у пациента с сахарным диабетом
Саввина М.С., Аргунова В.М., Слепцова П.А., Иннокентьева С.И., Боевская С.Г., Данилова Д.Р., Бурцева Т.Е., Егорова В.Б., Костик М.М., Часнык В.Г.
Мультисистемный воспалительный синдром у детей (клиническое наблюдение)
- 123 Adamova A.E., Nazarova P.S., Davydova T.K.
Botulinum therapy for writing spasm
126 Ivanova O.N., Argunova V.M., Sleptsova P.A., Afonskaya M.V., Innokentyeva S.I., Ivanova I.S., Argunova T.A., Burtseva T.E., Kolobova O.L., Chikova I.A., Santimov A.V., Kostik M.M.
A clinical case of ANCA-associated systemic vasculitis in a nine-year-old Sakha child
128 Ilyina N.A., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Vinokurova S.P., Gulyaeva S.B.
A severe clinical case of a novel coronavirus infection COVID-19 of a patient with diabetes mellitus
131 Savvina M.S., Argunova V.M., Sleptsova P.A., Innokentyeva S.I., Boeskorova S.G., Danilova D.R., Burtseva T.E., Egorova V.B., Kostik M.M., Chasnyk V.G.
Multisystem inflammatory syndrome in children (clinical observation)
- Clinical Case**



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Р. Гилязова, Е.А. Иванова, А.Н. Хасанова, Г.М. Хасанова, А.А. Измайлов, Р.Я. Сафиханов, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Д.А. Валишин, Р.Ф. Хуснаризанова, С.Ш. Галимова, Wang Guoqing, Huang Honglan, Pan Jiahui, Shao Tong, Yao Haochen, Wang Wenfang, В.Н. Павлов, Э.К. Хуснутдинова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1127327 ГЕНА-МИШЕНИ МИКРОРНК-146А CCDC6 С ПОНИЖЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ВОЛГО-УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА РОССИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.01

УДК 616.9:616.61–002.151 (07)

ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна – к.б.н., доцент, с.н.с. Ин-та биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, доцент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9499-5632; **ИВАНОВА Елизавета Алексеевна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7853-8658; ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России: **ХАСАНОВА Алия Наилевна** – ассистент кафедры инфекционных болезней, **ХАСАНОВА Гузель Миргасимовна** – д.м.н., проф., ORCID 0000-0001-7255-5302, **ИЗМАЙЛОВ Адель Альбертович** – д.м.н., проф., ORCID 0000-0002-8461-9243, **ГАРЕЕВ Ильгиз Фанилевич** – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, ORCID 0000-0002-4965-0835, **БЕЙЛЕРЛИ Озал Арзуман оглы** – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, ORCID 0000-0002-6149-5460, **ВАЛИШИН Дамир Асхатович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID 0000-0002-1811-9320, **ХУСНАРИЗАНОВА Рауза Фазыловна** – к.м.н., доцент, **ГАЛИМОВА Саида Шамилевна** – ассистент кафедры терапии и сестринского дела, ORCID 0000-0002-7865-8326, **ПАВЛОВ Валентин Николаевич** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-2125-4897, **САФИХАНОВ Ришат Яхьяевич** – к.б.н., доцент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» (Бирский филиал); Цзилиньский университет, Чанчунь, провинция Цзилинь, Китай: **Wang Guoqing** – Ph.D., проф., **Honglan Huang** – Ph.D., проф., **Jiahui Pan** – ординатор, **Tong Shao** – Ph.D., **Haochen Yao** – Ph.D., **Wenfang Wang** – ординатор; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна** – д.б.н., проф., чл.-корр. РАО, директор Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-мишеней, являющихся общими для микроРНК-146а, микроРНК-218, микроРНК-410, микроРНК-503, играющих роль в патогенезе геморрагической лихорадки, у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), инфицированных PUUV. Установлено, что генотип rs1127327*AA гена CCDC6 ассоциирован с понижением риска развития тяжелой формы заболевания. Необходимы дальнейшие исследования сети генов, являющихся мишенями различных микроРНК, для выяснения молекулярных механизмов, способных оказывать влияние на возникновение и развитие ГЛПС.

Ключевые слова: микроРНК, гены-мишени, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

An analysis of the association of polymorphic variants of target genes common for miR-NA-146a, miRNA-218, miRNA-410, miRNA-503 playing a role in the pathogenesis of HFRS in patients with hemorrhagic fever infected with PUUV was conducted. It has been revealed that the genotype rs1127327*AA of the CCDC6 gene is associated with a reduced risk of severe disease form. Further studies of the network of genes as targets of various miRNAs are needed to elucidate the molecular mechanisms that can influence the onset and development of HFRS.

Keywords: miRNA, target genes, hemorrhagic fever with renal syndrome.

Введение. Ортохантавирусы (семейство *Hantaviridae*, отряд *Orthohantavirus*) представляют собой оболочечные вирусы с целью РНК, которые принадлежат к наиболее широко распространенным зоонозным вирусам, переносимым грызунами [10]. Эти вирусы являются этиологическими агентами двух клинических форм болезней человека: геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Евразии и хантавирусного сердечно-легочного синдрома в Америке. Ежегодно во всем мире регистрируется от 150 000 до 200 000 случаев ортохантавирусной болезни, при этом большинство случаев ГЛПС происходит в Азии, в основном в Китае [7]. В Российской Федерации ГЛПС занимает ведущее место среди всех природно-очаговых заболеваний человека. На Дальнем Востоке России ежегодная заболева-

емость ГЛПС вызывается двумя ортохантавирусами: Hantaan (генетические варианты Дальнего Востока и Амура) и Seoul [6]. Вирус Пуумала (PUUV) является основным хантавирусом, вызывающим геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, в Европе. Число пациентов с диагнозом ГЛПС в Европе увеличивается и составляет более 3000 случаев в год [10]. Почти 90% всех зарегистрированных в РФ случаев заражения ГЛПС приходится на Приволжский федеральный округ (ПФО). Особенно высокие показатели отмечены в Республике Башкортостан – это самый крупный очаг ГЛПС в Приволжском федеральном округе [6]. Несмотря на многочисленные попытки исследований данного заболевания, патогенез вирусных геморрагических лихорадок остается в значительной степени неизвестным. Считается, что

течение и исход заболевания зависят от вирусной нагрузки, генетического профиля пациентов и иммунного ответа [7]. В настоящее время ведутся активные исследования для устранения пробелов в знаниях о патогенезе ГЛПС. До сих пор не существует тест-систем для прогноза течения заболевания, которые бы обладали высокой точностью, чувствительностью и специфичностью. Перспективными маркерами в этом отношении могут быть микроРНК, представляющие собой эндогенно экспрессируемые молекулы РНК длиной 18-22 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишеней и играют существенную роль в различных биологических процессах, включая клеточный цикл, апоптоз, пролиферацию и дифференцировку клеток. Хотя в последние годы ведутся активные исследования роли микроРНК при различных вирусных инфекциях, существует всего несколько публикаций, посвященных изучению роли циркулирующих РНК и микроРНК при вирусной инфекции Hantaan. Выявлен ряд микроРНК (miR-146a, miR-410, miR-218, miR-503), которые могут принимать участие в патогенезе ГЛПС [4, 8, 9, 11]. Известно, что изменение характера взаимодействия микроРНК с сайтом связывания в результате однонуклеотидной замены может способствовать изменению экспрессии генов-мишеней, задействованных в возникновении и развитии различных заболеваний [1], в связи с этим большое внимание ученых уделяется определению генов-мишеней для каждой микроРНК.

Цель исследования – проанализировать полиморфные варианты в генах-мишенях, являющихся общими для микроРНК-146a, микроРНК-218, микроРНК-410, микроРНК-503, играющих роль в патогенезе ГЛПС, для поиска маркеров риска развития ГЛПС.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 86 чел. со среднетяжелой и 88 больных тяжелой формами ГЛПС и 115 здоровых индивидов. Все пациенты были госпитализированы в инфекционные больницы г. Уфы с 2018 по 2021 г. и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГЛПС был основан на клинических данных (лихорадка > 38°C, острое повреждение почек, тромбоцитопения) и был подтвержден серологически. Образцы крови пациентов собирались во время госпитализации

(в основном в олигурическом периоде). Согласно собранным анамнестическим данным, ни один из пациентов до сбора крови не получал противовирусное лечение. Все пациенты с ГЛПС инфицированы PUUV. ДНК пациентов с ГЛПС выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Мишени микроРНК определяли с помощью базы данных mirdsnp (<http://mirdsnp.ccr.buffalo.edu/search.php#>). На первом этапе мы провели анализ всех возможных мишеней для каждой микроРНК в отдельности - микроРНК-146a, микроРНК-218, микроРНК-410 и микроРНК-503, и установили, что полиморфные варианты гена *CCDC6* являлись «перекрывающимися» мишенями для всех вышеперечисленных микроРНК. Выбранные для исследования полиморфные локусы, общие для всех микроРНК мишени, были прогенотипированы методом аллельной дискриминации Taq-map на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. Результаты каждой аллельной

дискриминации были проанализированы с использованием программного обеспечения CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. При попарном сравнении частоты генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц использовался критерий χ^2 (P) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и обсуждение. На основании данных проведенного анализа в исследование были включены следующие полиморфные варианты гена *CCDC6* - rs1127327, rs3802695, rs10821594, rs11540401, rs16914105. Распределение частоты генотипов по всем полиморфным локусам соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Клинические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

В результате сравнения частоты аллелей и генотипов между выборкой больных ГЛПС с тяжелой формой и контрольной группой здоровых индивидов было установлено, что генотип

Таблица 1

Клинические проявления олигурического периода ГЛПС в зависимости от тяжести течения заболевания

Симптом	Форма болезни				Всего	
	среднетяжёлая		тяжёлая			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Олигоанурия	84	97,7	88	100	74	84
Слабость	86	100	88	100	88	100
Боли в пояснице	84	97,6	88	100	86	97,7
Боль в животе	57	66,3	80	90,9	67	75,7
Тошнота, рвота	52	60,4	87	98,9	67	76,1
Петехиальная сыпь	36	41,9	73	83	52	59,3
Геморрагическая энантема	39	45,3	71	80,7	53	59,1
Кровоизлияния в местах инъекций	17	19,7	67	76,1	39	44,3
Кровоизлияния в склеры	6	6,9	15	17	9	10,2
Носовое кровотечение	4	4,7	21	23,9	11	12,5
Микрогематурия	86	100	88	100	88	100
Макрогематурия	7	8,1	22	25	12	13,6
Протеинурия	86	100	88	100	88	100

Таблица 2

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1127327 гена *CCDC6* в группе пациентов с ГЛПС и контроле

Генотип, аллель	Больные		Контроль		χ^2	P-value	OR	95% CI
	n	%	n	%				
AA	3	3,4	14	12	4,99	0,025	3,9	1,09-14,1
AC	43	48,9	44	38	2,29	0,13	0,65	0,37-1,1
CC	42	47,7	57	50	0,06	0,79	1,07	0,6-1,8
A	49	27,8	72	31,3	0,57	0,45	0,84	0,55-1,3
C	127	72,2	158	68,7	0,57	0,45	1,18	0,76-1,8

Примечание. OR – отношение шансов, 95% CI – нижняя и верхняя границы 95%-ного доверительного интервала для OR, p-value – уровень значимости критерия.

AA полиморфного локуса rs1127327 гена *CCDC6* ассоциирован с пониженным риском развития тяжелой формы заболевания (OR=0,25; CI95%=0,07-0,9; p=0,03), тогда как генотип CC демонстрировал лишь небольшое снижение частоты встречаемости в группе больных по сравнению с контролем и не являлся маркером риска развития ГЛПС (p>0,05, табл.2). Анализ распределения полиморфных вариантов rs3802695, rs10821594, rs11540401, rs16914105 в гене *CCDC6* у пациентов с ГЛПС и контрольных индивидов не выявил каких-либо статистически значимых результатов (p>0,05). Ген *CCDC6*, являющийся мишенью всех изученных микроРНК, в том числе микроРНК-146а, расположен на длинном плече хромосомы 10 (10q21) и содержит 9 экзонов, которые кодируют транскрипт размером 3 КБ, демонстрирующий открытую рамку считывания (ORF) из 475 аминокислот. Промотор гена *CCDC6*, расположенный в 259 п.н. выше сайта ATG, управляет его экспрессией в различных тканях человека. Белок *CCDC6* представляет собой повсеместно экспрессируемый проапоптотический белок. *CCDC6* фосфорилируется в точке T434 киназой ATM, которая стабилизирует белок в ядре в ответ на повреждение ДНК. Потеря области *CCDC6*, распознаваемой киназой ATM, или полный дефицит белка определяет увеличение выживаемости клеток, позволяет синтезировать ДНК и способствует переходу к митозу после воздействия генотоксического стресса [2]. В настоящее время влияние полиморфного варианта rs1127327 на экспрессию miR-146а не описано, однако известно, что, к примеру, полиморфизм G/C (rs2910164) в последовательности pre-miR-146а снижает количество пре- и зрелой miR-146а при наличии аллеля С в 1,9 и 1,8 раза соответственно, по сравнению с аллелем G. Доказано также, что аллель С препятствовал связыванию ядерного фактора с pre-miR-146а, а уменьшение miR-146а приводило к менее эффективному ингибированию генов-мишеней, участвующих в комплексе Toll-подобных рецепторов и пути передачи сигналов цитокинов (TRAF6, IRAK1) и *CCDC6* [3].

Хорошо известно, что miR-146а участвует во врожденном иммунитете и воспалительных реакциях при вирусной инфекции. Тем не менее практически ничего не известно о влиянии miR-146а на инфекцию, вызываемую вирусом PUUV, и о молекулярных механизмах, посредством которых такое влия-

ние происходит. Ранее исследователи продемонстрировали, что живой вирус Hantaan способен индуцировать экспрессию miR-146а, NFkBp65 и нижестоящих провоспалительных цитокинов. Согласно литературным данным, промотор miR-146а имеет два сайта связывания с NF-kB, поэтому предполагают, что NF-kB-зависимая экспрессия miR-146а может быть регулятором врожденных иммунных ответов [8]. Qing-Zhou Chen с соавт. пришли к выводу, что NF-kB-зависимая индукция miR-146а также встречается при хантавирусной инфекции, поскольку белки HTNV NP/GP способствовали промоторной активности miR-146а и NF-kB [8].

Известно также, что miR-146а подавляет экспрессию IFN-b. Интерфероны могут предоставить первостепенную защиту от вирусных инфекций у позвоночных, а активированный NF-kBp65 может напрямую определять раннюю продукцию IFNb после вирусной инфекции. Показано, что miR-146а регулирует IFN типа I посредством отрицательной обратной связи через NF-kB. Известно также, что высокие дозы вируса Hantaan подавляли секрецию интерферона, а вирус ANDV- и вирус SNV-кодируемые белки обладали потенциальной способностью ингибировать индукцию IFN-b и сигнальную трансдукцию [13]. Gn-белки тульского хантавируса (TULV), ANDV и хантавирус Нью-Йорка-1 (NY-1V), но не PHV, подавляют продукцию IFN-b путем ингибирования фосфорилирования IRF3 через киназу TBK1 на ранней стадии вирусной инфекции [5], что также способствует репликации HTNV. Влияние вируса Puumala на секрецию IFN не изучено, но можно предположить, что описанный механизм является универсальным, так как многие вирусы могут способствовать репликации и пролиферации вирусов путем ингибирования секреции IFN в клетках-хозяевах [8].

MiR-146 человека встречается в двух разных формах: miR-146а, локализуемая на хромосоме 5q33, и miR-146b, находящаяся на хромосоме 10q24. Поскольку зрелые формы различаются только на 2 нуклеотида, многие из предсказанных генов-мишеней являются общими для обоих микроРНК, но каждый имеет и специфические мишени, уникальные для конкретной микроРНК. Две родственные miR-146 регулируются по-разному, причем miR-146а (но не miR-146b) сильно индуцируется липополисахаридом. Предполагается, что miR-146

играет роль в Toll-подобном рецепторе и передаче сигналов цитокинов и, следовательно, в иммунном ответе, и есть доказательства того, что miR-146а регулируется NF-каппа B [12].

Закключение. В данном исследовании показано, что генотип AA полиморфного локуса rs1127327 гена *CCDC6*, являющийся общей мишенью нескольких микроРНК, ассоциирован с понижением риска развития ГЛПС у пациентов из Башкортостана (OR=0,25; CI95%=0,07-0,9; p=0,03). Тем не менее необходимы дальнейшие исследования сети генов, являющихся мишенями различных микроРНК, для выяснения молекулярных механизмов, способных оказывать влияние на возникновение и развитие ГЛПС.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕН в рамках научного проекта № 21-515-53017 ГФЕН.

Литература

1. Роль генов микроРНК участников VHL-HIF1α пути в развитии светлоклеточного рака почки/ В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова, А.А. Измаилов [и др.] // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 36-41.
2. The role of miRNA genes participating in VHL-HIF1α in clear cell renal cell carcinoma / V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova, A.A. Izmailov [et al.] // Bulletin of Urology. – 2018 – Vol.6 (4). – С.36-41. (In Russ.)
3. CCDC6, a gene product in fusion with different protooncogenes, as a potential chemotherapeutic target / A. Laxmi, P. Gupta, J. Gupta // Cancer Biomark. – 2019. – Vol.24 (4). – P.383-393. Doi: 10.3233/CBM-181601.
4. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma / K. Jazdzewski, E.L. Murray, K. Franssila [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol.105(20). – P.7269-74. Doi: 10.1073/pnas.0802682105
5. Exosomal miR-145-5p derived from orthohantavirus-infected endothelial cells inhibits HTNV infection / X. Wang, Q.Z. Chen, Y.X. Zan [et al.] // FASEB J. – 2020 – Vol.34(10). – P.13809-13825.
6. Hantavirus GnT elements mediate TRAF3 binding and inhibit RIG-I/TBK1- directed beta interferon transcription by blocking IRF3 phosphorylation / V.S. Matthyis, V. Cimica, N.A. Dalrymple [et al.] // J. Virol. – 2014. – Vol.88. – P. 2246-2259. Doi:10.1128/JVI.02647-13.
7. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia / E.A. Tkachenko, A.A. Ishmukhametov, T.K. Dzagurova [et al.] // Research letters – 2019. – P.2325-2328.
8. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H.Du, L.M. Wang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2016. – Vol. 6. – P.1-11. Doi: 10.3389/fcimb.2016.00001.
9. HTNV-induced upregulation of miR-146a in HUVECs promotes viral infection by modulating pro-inflammatory cytokine release / Q.Z. Chen, F. Luo, M.X. Lu [et al.] // W.Biochem Biophys Res Commun. – 2017 – Vol.493(1). – P:807-813.

9. MicroRNAs, the Link Between Dengue Virus and the Host Genome / Y. Su, T. Lin, C. Liu [et al.] // Front. Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – 714409. Doi:10.3389/fmicb.2021.714409

10. Molecular Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus / N. Lagerqvist, Å. Hagström, M. Lundahl [et al.] // J Clin Microbiol. – 2016. – Vol. 54 (5).

– P.1335-1339. Doi: 10.1128/JCM.00113-16.

11. RNA-Seq revealed a circular RNA-microRNA-mRNA regulatory network in Hantaan virus infection / S. Lu, N. Zhu, W. Guo [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – Mar 13;10:97

12. TBK1 recruitment to STING activates both IRF3 and NF-kappaB that mediate immune defense against tumors and viral infections /

S. Yum, M. Li, Y. Fang [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2021. – Vol. 6. – P.118 - 132. Doi: 10.1073/pnas.2100225118.

13. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling / H. Ma, P. Han, W. Ye [et al.] // Journal of Virology. – 2017. – Vol. 91. – №. 9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02250-16>.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.02

УДК 575.176

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, В.А. Алексеев, Х.А. Куртанов

ПОЛИМОРФИЗМЫ RS738409 И RS2294918 ГЕНА *PNPLA3* В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

В статье представлена частота полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs2294918 и rs738409) у якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

В исследованной нами выборке якутов чаще встречались два диплотида: [GG][GG] и [CG][GG]. Эти диплотипы несут мутантный аллель G (rs738409) и не несут аллель A (rs2294918), который имеет ослабляющий эффект на 148M, что в свою очередь способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Полученные данные о частоте маркеров rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* могут быть использованы в диагностике подверженности неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита для исследования генетических механизмов адаптации человека к холоду, а также формирования групп риска по данным заболеваниям.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, НАЖБП, *PNPLA3*, печень.

The article presents the frequency of polymorphic variants of the *PNPLA3* gene (rs2294918 and rs738409) in Yakuts (n=150) living in the Republic of Sakha (Yakutia).

In the studied sample of Yakuts, two diplotypes [GG][GG] and [CG][GG] are more common. These diplotypes carry the mutant allele G (rs738409) and do not carry the A allele (rs2294918), which has weakening effect on 148M, which in turn promotes the accumulation of triglycerides in hepatocytes. The data obtained on frequencies of the markers rs738409 and rs2294918 of the *PNPLA3* gene can be used in the diagnosis of susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) to study the genetic mechanisms of human adaptation to cold, as well as the formation of risk groups for these diseases.

Keywords: gene, polymorphism, NAFLD, *PNPLA3*, liver

Введение. Якутия является самым холодным регионом России, территория ее находится в зоне вечной мерзлоты. Организм коренных жителей приспособился к проживанию в суровых климатических условиях [4]. Но в современном мире люди живут в теплых домах, обеспечены теплой одеждой, тем самым подвергаются минимальному влиянию холода на организм. Кроме изменения влияния температуры на организм коренного населения, с развитием сельского хозяйства и дорожных сообщений, изменился и рацион. Всего несколько поколений назад основу рациона составляли в основном белковые и липидные продукты (мясо, рыба, молочные продукты), в современных же условиях основу рациона составляют

углеводные продукты (картофель, макаронные и мучные изделия, рис, гречка и т.д.). Если до недавнего времени у коренного населения традиционная пища с высоким содержанием жиров считалась полезной для организма, в частности для поддержания тепла, то на данный момент эта пища стала основным источником различных метаболических заболеваний, в число которых входят сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и др. [5].

НАЖБП характеризуется изменением тканей печени из-за избыточного отложения жировых капель в гепатоцитах. Если до индустриализации и применения современных подходов к поддержанию тепла в организме этот накапливаемый жир под воздействием холода преобразовывался в энергию для выработки тепла, то на данный момент он приводит к различным патологическим изменениям в печени.

Многие зарубежные и отечественные исследователи указывают, что полиморфизм rs738409 гена *PNPLA3* является основным детерминантом печеночного жира и влияет на развитие и прогрессирование НАЖБП [1, 7]. Вариант G (rs738409) гена *PNPLA3* приводит к накоплению триглицеридов в

гепатоцитах. Полиморфизм rs2294918 гена *PNPLA3* снижает экспрессию белка *PNPLA3*, уменьшая влияние варианта G (rs738409) на предрасположенность к стеатозу и повреждению печени [8].

Нами ранее обнаружена высокая частота аллеля G (rs738409) гена *PNPLA3* в якутской популяции (73 %) [3]. Механизм адаптации к холоду, такой как накопление жира в печени, вероятно, оставил свой след в генофонде якутов, в частности в генах, оказывающих свое влияние на метаболизм. В связи с этим целью нашего исследования было изучение распределения частоты аллелей, генотипов, гаплотипов и диплотилов полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs2294918 и rs738409) у якутов.

Материалы и методы исследования. Генотипирование полиморфизмов rs2294918 и rs738409 гена *PNPLA3* было проведено в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК 150 здоровых добровольцев из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии»

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., binbaher@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. Арктического медицинского центра, vldslvalseev@gmail.com, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – с.н.с. ИБПК СО РАН – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ ЯНЦ СО РАН, hariton_kurtanov@mail.ru.

(рег.№ USU_507512). Все участники исследования по этнической принадлежности были якутами и проживали на территории РС(Я). Для сравнения были использованы данные проекта «1000 Genomes» [9]. Исследование проводили с письменного согласия участников. Протокол исследования утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводилось с помощью коммерческого набора для выделения нуклеиновых кислот из цельной венозной крови фирмы ООО «Excell Biotech» (г. Якутск, Россия). Подбор праймеров производили с помощью инструмента для создания праймеров, разработанного Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), Primer-BLAST. Сиквенс исследуемого участка для матрицы подбора праймеров и проверка специфичности праймеров были взяты из базы данных UCSC Genome Browser (GRCh38/hg38). Синтез праймеров был произведен ООО Lumiprobe RUS Ltd, в г. Москва. Реакционная смесь для ПЦР содержала: праймер прямой и обратный по 10 пикомоль/мкл (1 мкл); Dream Taq PCR мастер микс - 12,5 мкл; деионизированной воды 9,5 мкл и ДНК в количестве 100 мкг/мл – 1 мкл. Общий объем реакционной смеси для амплификации составил 25 мкл. Смесь для ПДРФ объемом 20 мкл состояла из: амплификата - 7 мкл, деионизированной воды - 10,9 мкл, рестрикционного буфера - 2 мкл, для полиморфизма

rs738409 эндонуклеаза рестрикции BstF5 I (2 е.а.), а для полиморфизма rs2294918 – Ama87I (2 е.а.).

Детекция ПЦР и ПДРФ продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4%-ного агарозного геля с добавлением бромистого этидия – специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК (РНК)-красителя с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при напряжении поля ~20 В/см в течение 30 мин. Соответствие распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение частоты аллельных вариантов/генотипов проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Частота гаплотипов определялась с помощью EM-алгоритма. Неравновесие по сцеплению (LD) между парами SNP рассчитывалось с помощью предложенного Левонтином коэффициента D' и коэффициента r^2 Пирсона. Блоки неравновесия по сцеплению определялись с помощью алгоритма «Solid spine LD» ($D' > 0,75$).

Для оценки гаплотипов и частоты *PNPLA3* на основе данных генотипирования и тестирования ассоциации между аллелями и гаплотипами гена *PNPLA3* использовали программное обеспечение Haploview (v4.2) [10].

Результаты и обсуждение. Ген *PNPLA3* в якутской популяции по полиморфизму rs738409 характеризуется высокой частотой рискового аллеля G (72%). Из данных проекта «1000 Genomes» [9] следует, что с вы-

сокой частотой аллель G встречается в популяциях Центральной и Южной Америки (перуанцы – 71,8%, мексиканцы – 55,5, колумбийцы – 41%). У европейцев частота аллеля G составляет в среднем 22,6%. Среди азиатов отмечается высокая частота аллеля G у японцев (41,8%). Обладателями же самой низкой частоты аллеля G являются африканцы – в среднем 11,8%. В популяционной выборке якутов для rs738409 вследствие смещения генотипов в сторону гомозиготного генотипа GG выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга, что, возможно, является доказательством накопления данного генотипа как адаптационного механизма к холодному климату (табл. 1).

Анализ распределения частоты генотипов полиморфизма rs2294918 по данным проекта «1000 Genomes» [9] показал, что с высокой частотой аллель G встречается во всех популяциях в мире. Так, в исследованной выборке якутов он составил 89,3%; в популяциях африканцев в среднем составляет 91,3%; восточных азиатов (китайцы, японцы и вьетнамцы) – 81,8%; в популяциях Центральной и Южной Америки (колумбийцы, мексиканцы, перуанцы и пуэрториканцы) – 78,8%, у европейцев (финны, британцы, иберийцы, тосканцы и жители штата Юта северного и западно-европейского происхождения) – 62,9%; у южных азиатов (индийцы и пакистанцы) – 77,2%. По полиморфизму rs2294918 гена *PNPLA3*, подавляющего негативное

Таблица 1

Частота вариантов аллелей и миссенс-мутаций гена *PNPLA3* в якутской популяции и в популяциях проекта «1000 геномов»

Регион	Популяция	SNP	Мутация	ЧМА	Но	Не	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Россия	YKT (n=150)	rs738409	G (148M)	0,720 (G)	0,293	0,403	0,0019
		rs2294918	A (434K)	0,107 (A)	0,173	0,191	0,4386
Африка	AFR (n=661)	rs738409	G (148M)	0,118 (G)	0,188	0,208	0,0244
		rs2294918	A (434K)	0,104 (A)	0,174	0,186	0,1581
	ACB (n=96)	rs738409	G (148M)	0,13 (G)	0,219	0,227	0,9781
		rs2294918	A (434K)	0,13 (A)	0,219	0,227	0,9781
	ASW (n=61)	rs738409	G (148M)	0,172 (G)	0,213	0,285	0,1216
		rs2294918	A (434K)	0,115 (A)	0,164	0,203	0,3196
	ESN (n=99)	rs738409	G (148M)	0,126 (G)	0,192	0,221	0,3542
		rs2294918	A (434K)	0,056 (A)	0,111	0,105	1,0
	GWD (n=113)	rs738409	G (148M)	0,106 (G)	0,177	0,19	0,7074
		rs2294918	A (434K)	0,124 (A)	0,195	0,217	0,4458
	LWK (n=99)	rs738409	G (148M)	0,086 (G)	0,131	0,157	0,2819
		rs2294918	A (434K)	0,106 (A)	0,212	0,19	0,6110
	MSL (n=85)	rs738409	G (148M)	0,112 (G)	0,176	0,199	0,5317
		rs2294918	A (434K)	0,100 (A)	0,153	0,18	0,3655
	YRI (n=108)	rs738409	G (148M)	0,116 (G)	0,213	0,205	1,0
		rs2294918	A (434K)	0,097 (A)	0,157	0,176	0,5046

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Америка	AMR (n=347)	rs738409	G (148M)	0,484 (G)	0,478	0,499	0,4795
		rs2294918	A (434K)	0,212 (A)	0,360	0,334	0,1942
	CLM (n=94)	rs738409	G (148M)	0,41 (G)	0,564	0,484	0,1772
		rs2294918	A (434K)	0,229 (A)	0,457	0,353	0,0037
	MXL (n=64)	rs738409	G (148M)	0,555 (G)	0,422	0,494	0,3260
		rs2294918	A (434K)	0,172 (A)	0,312	0,285	0,8301
	PEL (n=85)	rs738409	G (148M)	0,718 (G)	0,376	0,405	0,6473
		rs2294918	A (434K)	0,100 (A)	0,153	0,180	0,3655
	PUR (n=104)	rs738409	G (148M)	0,317 (G)	0,519	0,433	0,0742
		rs2294918	A (434K)	0,312 (A)	0,471	0,43	0,482
Восточная Азия	EAS (n=504)	rs738409	G (148M)	0,350 (G)	0,419	0,455	0,0855
		rs2294918	A (434K)	0,182 (A)	0,284	0,297	0,3711
	CDX (n=93)	rs738409	G (148M)	0,231 (G)	0,333	0,355	0,6981
		rs2294918	A (434K)	0,21 (A)	0,312	0,331	0,7308
	CHB (n=103)	rs738409	G (148M)	0,383 (G)	0,456	0,473	0,8413
		rs2294918	A (434K)	0,141 (A)	0,282	0,242	0,2011
	CHS (n=105)	rs738409	G (148M)	0,39 (G)	0,438	0,476	0,3900
		rs2294918	A (434K)	0,238 (A)	0,343	0,363	0,238
	JPT (n=104)	rs738409	G (148M)	0,418 (G)	0,394	0,487	0,0736
		rs2294918	A (434K)	0,087 (A)	0,135	0,158	0,3183
Европа	EUR (n=503)	rs738409	G (148M)	0,226 (G)	0,344	0,349	0,7937
		rs2294918	A (434K)	0,371 (A)	0,479	0,467	0,6294
	CEU (n=99)	rs738409	G (148M)	0,217 (G)	0,354	0,340	0,9869
		rs2294918	A (434K)	0,323 (A)	0,438	0,438	0,8946
	FIN (n=99)	rs738409	G (148M)	0,172 (G)	0,303	0,284	0,8459
		rs2294918	A (434K)	0,369 (A)	0,495	0,466	0,7196
	GBR (n=99)	rs738409	G (148M)	0,253 (G)	0,374	0,378	1,0000
		rs2294918	A (434K)	0,346 (A)	0,473	0,453	0,8988
	IBS (n=107)	rs738409	G (148M)	0,257 (G)	0,364	0,382	0,7739
		rs2294918	A (434K)	0,407 (A)	0,551	0,483	0,2177
Южная Азия	SAS (n=489)	rs738409	G (148M)	0,229 (G)	0,327	0,353	0,5769
		rs2294918	A (434K)	0,402 (A)	0,449	0,481	0,5878
	BEB (n=86)	rs738409	G (148M)	0,246 (G)	0,354	0,371	0,3412
		rs2294918	A (434K)	0,228 (A)	0,350	0,352	0,9561
	GIH (n=103)	rs738409	G (148M)	0,244 (G)	0,419	0,369	0,3697
		rs2294918	A (434K)	0,198 (A)	0,349	0,317	0,6170
	ITU (n=102)	rs738409	G (148M)	0,311 (G)	0,388	0,428	0,4391
		rs2294918	A (434K)	0,209 (A)	0,32	0,33	0,9265
	PJT (n=96)	rs738409	G (148M)	0,221 (G)	0,324	0,344	0,6985
		rs2294918	A (434K)	0,225 (A)	0,373	0,349	0,7539
	STU (n=102)	rs738409	G (148M)	0,198 (G)	0,271	0,317	0,2419
		rs2294918	A (434K)	0,297 (A)	0,406	0,417	0,9327
		rs738409	G (148M)	0,255 (G)	0,373	0,38	0,9960
		rs2294918	A (434K)	0,211 (A)	0,304	0,333	0,5155

Примечание. ЧМА - частота минорного аллеля; Но - наблюдаемая гетерозиготность; Не - ожидаемая гетерозиготность; жирным шрифтом обозначены высокие частоты минорного аллеля; YKT - якуты из Якутии, Россия; AFR - африканцы; ACB - негроидное население из Барбадоса; ASW - афроамериканцы из Юго-Запада США; ESN - эсан из Нигерии; GWD - гамбийцы из западных районов Гамбии; LWK - лухья из Вэбуса, Кения; MSL - менде из Сьера-Леоне; YRI - йоруба из Ибадана, Нигерия; AMR - американцы; CLM - колумбийцы из Меделина, Колумбия; MXL - мексиканцы из Лос Анджелеса, Калифорния; PEL - перуанцы из Лима, Перу; PUR - пуэрториканцы из Пуэрто-Рико; EAS - восточные азиаты; CDX - китайцы дай из Сишуанбаньна, Китай; CHB - китайцы хань из Пекина, Китай; CHS - китайцы хань из Южного Китая; JPT - японцы из Токио, Япония; KHV - вьетнамцы из г. Хошимин, Вьетнам; EUR - европейцы; CEU - жители штата Юта северного и западноевропейского происхождения; FIN - финны из Финляндии; GBR - британцы из Англии и Шотландии; IBS - иберийское население из Испании; TSI - тосканцы из Италии; SAS - южные азиаты; BEB - бенгальцы из Бангладеша, Индия; GIH - индийцы гуджарати из Хьюстона, Техас; ITU - индийцы телугу из Великобритании; PJL - панджабы из Лахора, Пакистан; STU - шриланкийские тамилы из Великобритании.

действие rs738409, протективный аллель A у якутов составил всего 10,7%. По данным проекта «1000 Genomes» [9], защитный аллель A (rs2294918) у европейцев встречается чаще, чем в других популяциях (32,3 %). В популяциях негроидного населения из Барбадоса (ACB), пуэрториканцев (PUR) и индийского населения Телугу из Англии (ITU) частота рискового аллеля G rs738409 и протективного аллеля A rs2294918 близка по значению (13 и 13%; 32 и 31; 25 и 23% соответственно). В то же время в популяциях Восточной Азии и Америки частота рискового аллеля G (rs738409) значительно выше частоты протективного аллеля A (rs2294918), тогда как для популяций Западной Европы наблюдается более высокая частота протективного аллеля A (rs2294918).

Между двумя SNP наблюдалось слабое неравновесие по сцеплению (LD) ($D' = 0,096$; $r^2 = 0,003$) у якутов. В других выборках наблюдалось сильное сцепление $D' = 1$, $r^2 = 0,015$ у африканцев, $D' = 0,98$, $r^2 = 0,242$ у американцев, $D' = 1$, $r^2 = 0,12$ у восточных азиатов, $D' = 1$, $r^2 = 0,172$ у европейцев и $D' = 1$, $r^2 = 0,097$ у южных азиатов.

Анализ распределения частоты генотипов в исследованной выборке якутов показал преобладание носительства генотипа GG (57,3%). Генотипы AA и AG, несущие протективный

аллель A, чаще встречаются в европейских популяциях (13,1 и 47,9% соответственно).

Распределение частоты гаплотипов гена *PNPLA3* по двум SNP (rs738409, rs2294918), основанное на всех обнаруженных вариантах, представлено в табл. 2.

Мы идентифицировали два основных гаплотипа, частота которых была $>0,1$. Один наиболее часто встречающийся гаплотип несет вариант G (148M), другой – несет вариант C (148I) и оба несут одинаковый вариант G (434E). Другими словами, чаще встречаются два гаплотипа, несущие аллель G (434E), тогда как защитный аллель A (434K) не встречается в обнаруженных основных гаплотипах. Защитную аллель A (434K) несут оба редких гаплотипа. Гаплотип G-A (148M-434K) обнаружен только у якутов и мексиканцев (6,9 и 1,1% соответственно).

Распределение частоты диплотилов по двум SNP (rs738409-rs2294918) гена *PNPLA3* показало 8 диплотилов из 9 возможных вариантов. У якутов чаще встречаются два диплотила: [GG][GG] и [CG][GG]. Оба диплотила несут аллель G (rs738409) (45,3 и 28%) и не несут защитную аллель A (rs2294918). Такое же распределение частоты диплотилов отмечается у перуанцев (52,9 и 24,7%), мексиканцев (32,8 и 23,4 %) и японцев (22,1 и 32,7%). Ди-

плотила, несущие защитную аллель A (rs2294918), встречаются с низкой частотой (табл. 3). Диплотила [GG][AA] и [CG][AA] отсутствуют во всех 25 популяционных выборках за исключением диплотила [GG][AA], обнаруженного у якутов (1,3%). У племени йоруба среди семи обнаруженных диплотилов чаще встречается [CC][GG] (63,9%). Этот диплотип не несет патологическую аллель G (rs738409) и защитную аллель A (rs2294918).

НАЖБП является мультифакториальным заболеванием, при котором вовремя разработанная тактика ведения пациентов позволит избежать формирования осложненных форм заболевания. Полиморфизм rs738409 гена *PNPLA3* является основным детерминантом печеночного жира и предрасполагает к полному спектру поражения печени при НАЖБП. Многие исследователи пришли к выводу, что аллель G (rs738409) может увеличить развитие неалкогольной жировой дистрофии печени, при этом повышая уровни АЛТ в сыворотке крови [3, 5, 8]. В своих исследованиях Donati, Motta, Pingitore и др. (2016) установили, что у носителей аллеля A (rs2294918) наблюдаются более низкие уровни белка *PNPLA3* в печени ($P < 0,05$), тем самым данный аллель препятствует негативному воздействию аллеля G (rs738409) [8].

Таблица 2

Частота гаплотипов 148M - E434K в якутской популяции и в популяциях проекта «1000 геномов»

Гаплотипы	Протеин	Частота гаплотипов					
		YKT (n=150)	AFR (n=661)	AMR (n=347)	EAS (n=504)	EUR (n=503)	SAS (n=489)
G-G	148M-434E	0,651	0,118	0,482	0,350	0,226	0,246
C-G	148I-434E	0,243	0,778	0,306	0,468	0,404	0,526
G-A	148M-434K	0,069	0	0	0	0	0
C-A	148I-434K	0,037	0,104	0,210	0,182	0,371	0,228

Таблица 3

Распределение диплотилов по двум SNP-маркерам гена *PNPLA3* в якутской популяции и в популяциях проекта «1000 геномов»

Генотип / SNP		Диплотип	Частота диплотила					
rs738409	rs2294918		YKT (n=150)	AFR (n=661)	AMR (n=347)	EAS (n=504)	EUR (n=503)	SAS (n=489)
GG	GG	[GG][GG]	0,453	0,024	0,242	0,141	0,054	0,070
CG	GG	[CG][GG]	0,280	0,162	0,282	0,317	0,155	0,249
GG	AG	[GG][AG]	0,107	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000
CG	AG	[CG][AG]	0,013	0,026	0,196	0,101	0,189	0,104
GG	AA	[GG][AA]	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
CC	AA	[CC][AA]	0,007	0,017	0,032	0,040	0,131	0,053
CC	AG	[CC][AG]	0,053	0,148	0,161	0,183	0,290	0,245
CC	GG	[CC][GG]	0,073	0,623	0,084	0,218	0,181	0,278
CG	AA	[CG][AA]	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Таким образом, во всех выборках африканского происхождения среди обнаруженных диплотилов чаще встречается [CC][GG], который не несет патологическую аллель G (rs738409) и защитную аллель A (rs2294918). Интересен факт отсутствия диплотилов [GG][AA] и [CG][AA] во всех исследованных 25 мировых выборках, кроме якутов, у которых мы обнаружили диплотип [GG][AA] с частотой встречаемости 1,3%. Данный диплотип, возможно, встречается в популяции якутов в связи с высоким преобладанием носителей гомозиготного варианта GG (rs738409).

В исследованной нами выборке якутов чаще встречаются два диплотила [GG][GG] и [CG][GG]. Эти диплотиловы несут мутантный аллель G (rs738409) и не несут аллель A (rs2294918), который имеет ослабляющий эффект на 148M, что в свою очередь способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Печень отвечает за выработку пищеварительной желчи, фильтрацию крови и переработку поступающего с пищей сырья в необходимые химические элементы для работы остальных органов. В своей статье Simcox J. и соавт. (2017) продемонстрировали на мышцах, подвергшихся воздействию холода, что вырабатываемые печенью ацилкарнитины необходимы для поддержания термогенеза [6]. Возможно, у якутов накопление жира в печени в прошлом не приводило к НАЖБП, так как накопленный жир быстро преобразовывался в энергию для выработки тепла. В современных реалиях данный диплотип оказывает свое пагубное действие, увеличивая частоту метаболических заболеваний, в том числе НАЖБП.

Заключение. Таким образом, высокая частота у якутов диплотилов [GG]

[GG] и [CG][GG] (45,3% и 25% соответственно), несущих мутантные аллели G (rs738409) и не несущих аллель A (rs2294918), который имеет ослабляющий эффект на 148M, указывает на то, что эти диплотиловы в прошлом, вероятно, были адаптивно благоприятны для якутов. Нормально функционирующий белок гена *PNPLA3* регулирует активность триглицеридной гидролазы и ацилтрансферазы лизофосфатидной кислоты. Следовательно, можно предположить, что высокая частота мутантного аллеля G полиморфизма rs738409, а также низкая частота протективного полиморфизма rs2294918 гена *PNPLA3* у якутов могут являться одной из причин нарушения механизма липидного обмена и приводить к различным заболеваниям печени. Полученные данные о частоте маркеров rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* могут быть использованы в диагностике подверженности к неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита для профилактики данных заболеваний, а также в исследовании генетических механизмов адаптации человека к холоду.

Литература

1. Богомолов П.О. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени / П.О. Богомолов, К.Ю. Кокина, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – № 6 (17). – С. 442-448.
2. Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease. Issues of modern pediatrics. 2018;17(6):442-448.
3. Влияние полиморфизма гена *PNPLA3* на течение неалкогольной жировой болезни печени / К.Л. Райхельсон, В.П. Ковязина, Д.В. Сидоренко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2019. – №12. – С. 85-88.
4. Raikhel'son KL, Kovyazina VP, Sidorenko DV, Nazarov VD, Lapin SV, Emanuel VL, Marchenko NV, Palgova LK, Kondrashina EA, Baranovsky

AYu. Effect of *PNPLA3* gene polymorphism on the course of non-alcoholic fatty liver disease. Russian medical journal. 2019;12:85-88

3. Полиморфизм гена адипонутрина (*PNPLA3*) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа / Х.А. Куртанов, Л.А. Сыдыкова, Н.И. Павлова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 3 (46). – С. 258-263.

Kurtanov KhA, Sydykova LA, Pavlova NI, Filippova NP, Dodokhov VV, Apsolikhova GA, Solovieva NA., Diakonova AT, Neustroeva LM, Varlamova MA, Borisova NV. Polymorphism of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46 (3):258-263.

4. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере / Е.В. Севостьянова // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013. – № 1 (12). – С. 93-100.

Sevostyanova EV. Peculiarities of human lipid and carbohydrate metabolism in the North // Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12(1): 93-100.

5. Eslam M. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease / M. Eslam, A.J. Sanyal, J. George // Gastroenterology. – 2020. – № 158 – P. 1999-2014.

6. Global Analysis of Plasma Lipids Identifies Liver-Derived Acylcarnitines as a Fuel Source for Brown Fat Thermogenesis / J. Simcox, G. Geoghegan, J.A. Maschek [et al.] // Cell Metab. – 2017. – № 3 (26). – P. 509-522.

7. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148 M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Valenti, A. Al-Serri, A.K. Daly [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 51. – P. 1209-1217.

8. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage / Donati B., Motta B.M., Pingitore P. [et al.] // Hepatology. – 2016. – № 3 (63) – P. 787-798.

9. Сайт базы данных «1000 геномов» [Электронный ресурс] / The International Genome Sample Resource – Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: <http://www.internationalgenome.org/>

10. Сайт Гапловью [Электронный ресурс] / Haploview v. 4.2 – Электрон. Программные обеспечения – Режим доступа: <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>

Р.Ф. Еникеева, А.В. Казанцева, Ю.Д. Давыдова,
Р.Н. Мустафин, М.М. Лобаскова, С.Б. Малых, Ю.В. Ковас,
Э.К. Хуснутдинова

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЧИСЛА КОПИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК: РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.03

УДК 576.311.347

Вариации числа копий мтДНК обусловлены комплексным воздействием различных средовых факторов, включая химический, биологический или физиологический стресс, возраст, особенности эмбрионального развития. Однако к настоящему времени остается неизвестным, какие факторы и в каком возрасте оказывают наиболее значимый эффект на изменение числа копий мтДНК и приводят к большей аллостатической нагрузке. Исходя из этого, целью данной работы являлась оценка вовлеченности различных социально-демографических параметров в формирование межиндивидуальных вариаций числа копий мтДНК у здоровых индивидов 18–25 лет. В рамках данного исследования были выявлены эффекты жестокого обращения в детстве и возраста на индивидуальные различия в числе копий митохондриальной ДНК.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, митохондрия, средовые факторы, митохондриальная теория старения, аллостатическая нагрузка.

Differences in mtDNA copy-number are caused by a complex effect of various environmental factors including chemical, biological or physiological stress, age, and embryonic development. However, to date it remains unknown, which factors and at what age have the most significant impact on mtDNA copy-number and cause greater allostatic load. Therefore, the present study aims to assess the involvement of various socio-demographic parameters in manifesting mtDNA copy-number in healthy individuals aged 18-25 years (N=1065). Within the framework of this study the effects of childhood maltreatment and age on individual differences in mitochondrial DNA copy number were revealed.

Keywords: mitochondrial DNA, mitochondria, environmental factors, mitochondrial theory of aging, allostatic load.

Введение. Митохондрии представляют собой внутриклеточные органеллы, присутствующие почти во всех эукариотических клетках, основная функция которых заключается в производстве биохимической энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ) [1]. Кроме того, митохондрии играют важную роль в регуляции гомеостаза железа и кальция, синтезе гормонов, апоптозе, а также в поддержании окис-

лительно-восстановительного баланса [18]. Митохондрии отличаются от всех других органелл животных наличием собственной ДНК (митохондриальной ДНК, мтДНК), которая у человека кодирует 37 генов: 2 гена рибосомной РНК, 22 гена транспортной РНК, 13 белок-кодирующих генов [4]. Согласно литературным данным, число копий мтДНК отражает эффективность работы митохондрий и, как следствие, количество вырабатываемой клетками энергии (АТФ), которая является важным показателем нормальной жизнедеятельности организма [9]. Молекулярно-эпидемиологические исследования продемонстрировали, что количество копий мтДНК в лейкоцитах может увеличивать риск развития онкологических заболеваний, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней, связанных со старением, а также психологических расстройств, таких как депрессия [11]. Количество копий мтДНК в организме человека строго регулируется во время дифференцировки клеток, причем потребность клеток в АТФ положительно коррелирует с числом копий мтДНК [8]. Кроме того, существует ряд исследований, демонстрирующих, что факторы окружающей среды могут влиять на число копий мтДНК. Наряду с экологическим стрессом, обусловленным загрязненностью окружающей среды, на число

копий мтДНК может влиять и психоэмоциональный стресс, связанный с обстановкой, в которой находился человек, особенно в раннем детстве [13]. Помимо этого важными факторами, оказывающими непосредственное влияние на оптимальную работу митохондрий, а также и на число копий мтДНК, являются общее состояние здоровья и образ жизни человека [19]. Однако к настоящему времени остается неизвестным, какие факторы и в каком возрасте оказывают наиболее значимый эффект на изменение числа копий мтДНК и приводят к большей аллостатической нагрузке. Выявление таких средовых предикторов числа копий мтДНК позволит лучше понять природу целого ряда социально-значимых заболеваний.

Цель данной работы - оценка вовлеченности различных социально-демографических параметров в вариации числа копий мтДНК у здоровых индивидов уже в периоде ранней зрелости.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 1065 испытуемых (79,25% женщин 18–25 лет), которые являлись студентами вузов Республики Башкортостан и Удмуртской Республики. Анализируемая выборка состояла из представителей различных этнических групп: русских – 357 чел., татар – 340, удмуртов – 234,

Институт биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН: **ЕНИКЕЕВА Рената Фануровна** – к.б.н., н.с., enikeevarf@gmail.com, **КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна** – к.б.н., с.н.с., **ДАВЫДОВА Юлия Дмитриевна** – м.н.с., **МУСТАФИН Рустам Наилевич** – к.м.н., доцент Башкирского ГМУ; Психологический институт Российской академии образования: **ЛОБАСКОВА Мария Михайловна** – к.психол.н., с.н.с., **МАЛЫХ Сергей Борисович** – д.психол.н., проф., действительный член РАО, зав. лаб.; **КОВАС Юлия Владимировна** – PhD, проф. генетики и психологии, директор Международной лаборатории междисциплинарных исследований индивидуальных различий в обучении (InLab) в колледже Голдсмит, Университет Лондона, Великобритания. ORCID 0000-0001-9633-6374, Researcher ID (WOS): L-7116-2019, Autor ID (Scopus): 8680670800. **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., чл.-корр. РАО, директор Института биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН.

Таблица 1

Изученные социально-демографические показатели

Параметр	N (%)	Параметр	N (%)
Пол		Жестокое обращение в детстве	
Мужчины	221 (20,75)	Да	104 (9,78)
Женщины	844 (79,25)	Нет	961 (90,22)
Этническая принадлежность		Билингвизм	
Русские	357 (33,52)	Да	591 (55,49)
Татары	340 (31,92)	Нет	474 (44,51)
Удмурты	234 (21,97)		
Метисы	134 (12,59)		
Место воспитания		Наличие хронических заболеваний	
Городская местность	609 (57,14)	Да	344 (32,26)
Сельская местность	456 (42,86)	Нет	721 (67,74)
Порядок рождения		Табакокурение	
1	646 (60,65)	Да	95 (8,88)
2	327 (30,69)	Ранее	91 (8,57)
>3	92 (8,66)	Никогда	879 (82,55)
Число детей в семье		Уровень материнской заботы	
1	216 (20,29)	Высокий	772 (72,49)
2	564 (53,00)	Низкий	293 (27,51)
>3	285 (26,71)		
Доношенность		Уровень материнской опеки	
Да	964 (90,53)	Высокий	590 (55,44)
Нет	101 (9,47)	Низкий	475 (44,56)
Уровень дохода		Уровень отцовской заботы	
Ниже среднего	113 (10,57)	Высокий	564 (52,95)
Средний	878 (82,45)	Низкий	501 (47,05)
Выше среднего	74 (6,98)		
Состав семьи		Уровень отцовской опеки	
Полная	892 (83,72)	Высокий	500 (46,91)
Неполная	173 (16,28)	Низкий	565 (53,09)

смешанной этнической принадлежности – 134 чел. Участие в исследовании являлось добровольным, от всех участников было получено информированное согласие. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. Информация по изученным социально-демографическим параметрам была собрана при помощи опросных листов, включающих в себя 16 различных показателей.

Количественный анализ числа копий мтДНК проводился с помощью ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 («BioRad», США) согласно протоколу Wang с коллегами [16]. Каждый экспериментальный образец был анализирован в трех повторениях. Для дальнейшего анализа использовалось среднее значение порогового цикла C_t для генов *ND1* и *HGB*. Относительное число копий мтДНК оценивали по формуле $2^{-\Delta\Delta C_t}$, где $\Delta\Delta C_t = (C_{t \text{ мтДНК}}(\text{образца}) - C_{t \text{ мтДНК}}(\text{калибратор})) - (C_{t \text{ HGB}}(\text{образца}) - C_{t \text{ HGB}}(\text{калибратор}))$. Смесь ДНК нескольких здоровых индивидов (калибратор) использовалась в качестве контрольного образца и была идентичной в каждом запуске прибора. Статистическая обработка проводилась с использованием множественного линейного регрессионного анализа, независимыми переменными в котором являлся весь массив изученных социо-демографических параметров с последующим пошаговым исключением наименее значимого предиктора до достижения наиболее оптимальной модели. В процессе пошагового выбора переменных для оптимизации размера модели (количества переменных) использовался информационный критерий Акайке, коэффициент детерминации (r^2) и уровень статистической значимости (p -value). Статистическая обработка и визуализация полученных данных проводилась в среде R v.4.1.2. Уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Наименование и среднее значение изученных социально-демографических показателей представлены в табл. 1.

В результате множественного регрессионного анализа, включающего 16 различных социально-демографических факторов в качестве предикторов относительного числа копий мтДНК, была выявлена оптимальная модель ($R^2 = 0,03$; $F = 10,83$; $P < 0,05$), включающая возраст ($\beta = -0,02$; $P < 0,01$) и наличие жестокого обращения в детстве ($\beta = 0,05$; $P = 0,05$) (табл. 2). Исходя из сконструированной моде-

ли, относительное число копий мтДНК было выше у индивидов, имевших опыт жестокого родительского отношения в детстве, в то время как негативная зависимость отмечена с возрастом испытуемых (рисунок).

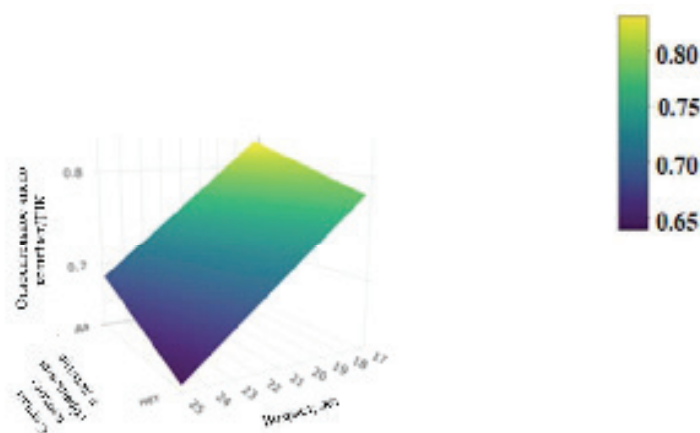
Согласно литературным данным, раннее неблагоприятное воздействие может привести к необратимым изменениям в ряде биохимических и молекулярно-генетических показателей [21], отражаясь, в том числе, и в изме-

нении числа копий мтДНК [14]. Одной из потенциальных систем, которая может быть задействована в модуляции этих изменений, является эндокринная система, функционирование которой опосредовано активацией гипоталамо-гипофизарной оси у лиц, переживших жестокое обращение в детстве [7]. Известно, что стресс индуцирует синтез глюкокортикоидов, которые запускают молекулярные механизмы [12], приводящие к изменениям в плотности

Таблица 2

Расчет параметров уравнения линейной регрессии

Предиктор	β	Стандартная ошибка	t-критерий	p
Константа	1,09	0,10	11,46	<0,01
Жестокое обращение в детстве	0,05	0,02	1,96	0,05
Возраст	-0,02	< 0,01	-3,92	<0,01



Зависимость относительного числа копий мтДНК от возраста и опыта жестокого обращения в детстве

и функционировании митохондрий вследствие модифицирования экспрессии митохондриальных и ядерных генов [17]. Кроме того, глюкокортикоиды могут регулировать процессы функционирования митохондрий посредством активации глюкокортикоидных рецепторов на мембранах митохондрий, регулируя их мембранный потенциал и приводя к запуску внутриклеточных сигнальных путей, оказывающих значительное влияние на биогенез и функциональную активность митохондрий [12, 17]. Ко всему прочему, известно, что стрессовые события в раннем возрасте, к которым, безусловно, относится жестокое обращение в детстве, могут увеличивать окислительный стресс, что, в свою очередь, приводит к повреждению митохондрий [15]. На сегодняшний день неизвестны конкретные механизмы регуляции числа копий мтДНК, однако существует гипотеза о связи запуска репликации мтДНК с дисфункцией митохондрий, вызванной действием гормонов гипоталамо-гипофизарной системы [5]. В экспериментах на модельных животных было показано, что в группе мышей, подвергшихся стрессу, или в ответ на введение кортикостерона количество мтДНК увеличивалось на 210% по сравнению с контрольной группой [3]. Таким образом, количество копий мтДНК, по-видимому, отражает функциональные изменения в митохондриях, влияя на производство энергии клетками. Исходя из вышеизложенного, стресс оказывает значимое влияние на состояние организма в целом, в первую очередь, на гомеостаз клеток, органов и тканей, приводя к повышенному спросу на энергию, за синтез которой отвечают митохондрии.

Вторым важным результатом, полученным в рамках данной работы,

является отрицательная связь между возрастом испытуемых и количеством копий мтДНК, что согласуется с митохондриальной теорией старения. Согласно этой теории накопление повреждений при репликации мтДНК (мтДНК имеет более низкую точность репликации и эффективности репарации по сравнению с ядерной ДНК) приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования и процессов синтеза АТФ [10]. В свою очередь, эти нарушения сопровождаются увеличением концентрации активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид, пероксид водорода и гидроксильный радикал. АФК способны вызывать окислительные повреждения белков, липидов, нуклеиновых кислот, окислительно-восстановительных ферментов, а также мембран клеток и органелл, включая митохондрии, также сопутствуя снижению синтеза АТФ [20]. Кроме того, АФК способны вызывать новые повреждения в мтДНК, ведущие к еще большему увеличению концентрации АФК в организме. Митохондриальная теория старения подтверждается литературными данными, свидетельствующими об увеличении гетероплазмы и уменьшении числа копий мтДНК с возрастом [6, 18], а также результатами настоящего исследования.

Закключение. Было изучено влияние ряда социально-демографических показателей на межиндивидуальные вариации числа копий мтДНК у здоровых индивидов возрастной группы 18–25 лет. Из 16 показателей статистически значимые результаты были показаны для таких переменных, как «жестокое обращение в детстве» и «возраст», подтверждая участие митохондрий в качестве ключевых компонентов физиологической реакции на

стресс у человека. Ранее считалось, что снижение числа копий мтДНК начинается в возрасте ~50 лет [18], однако в рамках данного исследования впервые было показано, что отрицательная корреляция между возрастом и числом копий мтДНК статистически значима уже в студенческом периоде, а следовательно, и процессы постепенного снижения энергоэффективности митохондрий начинаются уже в этом возрасте. В литературе уже существует ряд исследований, описывающих изменение числа копий мтДНК, сопровождающее клиническую картину депрессии [11] и посттравматического стрессового расстройства [2], что свидетельствует о вовлеченности митохондриальной дисфункции в патофизиологические механизмы психических заболеваний. Зависимость числа копий мтДНК от психоэмоционального состояния человека подтверждается и результатом нашего исследования, так, число копий мтДНК у индивидов варьировало в зависимости от наличия негативного детского опыта, однако причинно-следственные связи еще предстоит изучить. Таким образом, полученные в данной работе результаты открывают новые возможности для дальнейших исследований в направлении геронтологии и психиатрии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17–78–30028) в части сбора психологических данных и биологических образцов, мегагранта Правительства РФ (проект № 075-15-2021-595) в части статистической обработки и биоинформатического анализа данных, мегагранта Правительства Республики Башкортостан в части генотипирования изученных вариантов.

Литература

1. Фомченко Н.Е. Биологическая роль митохондрий в старении организма/ Н.Е. Фомченко, Е.В. Воропаев, А.В. Скачков //Проблемы здоровья и экологии. -2015; -4 (46): 8-13.
2. Fomchenko N.E. The biological role of mitochondria in the aging of the body/ Fomchenko N.E., Voropaev E.V., Skachkov A.V. 2015; 4 (46): 8-13. doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-4-2
3. Bersani F, Morley C, Lindqvist C, et al. Mitochondrial DNA copy number is reduced in male combat veterans with PTSD. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2016; 64:10–17. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.012
4. Cai N, Chang S, Li Y, et al. Molecular signatures of major depression. Current biology. 2015; 9 (25): 1146–1156. doi: 10.1016/j.cub.2015.03.008
5. Calvo SE, Clauser KR, Mootha VK, et al. MitoCarta2.0: an updated inventory of mammalian

mitochondrial proteins. Nucleic Acids Research. 2016; 44: D1251. doi: 10.1093/nar/gkv1003

5. Clay M, Deng JJ, Bai Y, et al. Number matters: control of mammalian mitochondrial DNA copy number. Journal of genetics and genomics. 2009; 3 (36):125. doi: 10.1016/S1673-8527(08)60099-5

6. Ding J., Sidore C., Butler TJ, et al. Assessing Mitochondrial DNA Variation and Copy Number in Lymphocytes of ~2,000 Sardinians Using Tailored Sequencing Analysis Tools. PLoS Genetics. 2015; 7 (11): 1005306. doi: 10.1371/journal.pgen.1005306

7. Kazantseva A, Davydova Yu, Enikeeva R, et al. AVPR1A main effect and OXTR-by-environment interplay in individual differences in depression level. Heliyon. 2020;10 (6): e05240. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05240

8. Lee W, Johnson J, Gough DJ, et al. Mitochondrial DNA copy number is regulated by DNA methylation and demethylation of POLGA in stem and cancer cells and their differentiated progeny. Cell Death & Disease. 2015; 2 (6): e1664–e1664. doi: 10.1038/cddis.2015.34

9. Liu X, Longchamps RJ, Wiggins KL, et al. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiometabolic diseases. Cell Genomics. 2021; 1:100006. doi: 10.1016/j.xgen.2021.100006

10. Loeb LA, Wallace DC, Martin GM. The

mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen species damage and somatic mtDNA mutations. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005; 52 (102):18769–18770. doi: 10.1073/pnas.0509776102

11. Picard M. Blood mitochondrial DNA copy number: What are we counting? Mitochondrion. 2021; 60:1–11. doi: 10.1016/j.mito.2021.06.010

12. Picard M, Juster RP, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the «gluc» back in glucocorticoids. Nature reviews. Endocrinology. 2014; 5 (10): 303–310. doi: 10.1038/nrendo.2014.22

13. Picard M, McEwen BS. Psychological Stress and Mitochondria: A Systematic Review. Psychosomatic medicine. 2018; 2 (80): 141. doi: 10.1097/PSY.0000000000000545

14. Ridout KK, Khan M, Ridout SJ. Adverse Childhood Experiences Run Deep: Toxic Early Life Stress, Telomeres, and Mitochondrial DNA Copy Number, the Biological Markers of Cumulative Stress. BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology. 2018; 9 (40): e1800077. doi: 10.1002/bies.201800077

15. Tyrka AR, Parade SH, Price LH, et al. Alterations of Mitochondrial DNA Copy Number and Telomere Length with Early Adversity and Psychopathology. Biological psychiatry. 2016; 2 (79): 78. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.12.025

16. Wang L, Lv H, 1, Ji P, et al. Mitochondrial DNA copy number is associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma in Chinese population. Cancer Medicine. 2018; 6 (7): 2776. doi: 10.1002/cam4.1452

17. Zhang L, Zhou R, Li X et al. Stress-induced change of mitochondria membrane potential regulated by genomic and non-genomic GR signaling: a possible mechanism for hippocampus atrophy in PTSD. Medical hypotheses. 2006; 6 (66): 1205–1208. doi: 10.1016/j.mehy.2005.11.041

18. Zhang R, Wang Y, Ye K et al. Independent impacts of aging on mitochondrial DNA quantity and quality in humans. BMC Genomics. 2017; 1 (18): 890. doi: 10.1186/s12864-017-4287-0

19. Zhao H, Chang D, Ye Y. Associations of blood mitochondrial DNA copy number with social-demographics and cancer risk: results from the Mano-A-Mano Mexican American Cohort. Oncotarget. 2018; № 39 (9): 25491. doi: 10.18632/oncotarget.25321

20. Ziada AS, Smith MSR, Côté HCF. Updating the Free Radical Theory of Aging. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020; 8: 908. doi: 10.3389/fcell.2020.575645

21. Mustafin RN, Khusnutdinova EK, Kazantseva AV et al. Epigenetics of aggressive behavior. Russian Journal of Genetics. 2019; 55 (9):1051–1060. doi: 10.1134/S0016675819090091

Е.В. Тапьев, А.Ю. Асанов, О.И. Симонова, А.Л. Сухомясова, К.К. Павлова, И.Ю. Чебеляев

ПРИМЕНЕНИЕ ПЦР РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МУТАЦИИ Z ГЕНА *PI* У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ АЛЬФА-1 АНТИТРИПСИНА

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.04

УДК 61:575

В статье предложен простой метод выявления одной из наиболее частых мутаций PiZ, ассоциированных с дефицитом альфа-1 анти-трипсина, с использованием технологии полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Приоритетное исключение мутации PiZ как наиболее значимой может позволить ускорить диагностику и сделать её более доступной для практического здравоохранения.

Ключевые слова: SERPINA1, дефицит альфа-1-антитрипсина, ПЦР реального времени.

The aim of this study is to develop a method for diagnosing PiZ mutation associated with alpha-1 antitrypsin deficiency using real-time PCR technology.

A simple method is proposed for detecting one of the most frequent mutations of the *Pi* gene PiZ associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. Priority exclusion of the PiZ mutation as the most significant one may provide rapid diagnosis and make it more accessible to practical healthcare.

Keywords: SERPINA1, alpha-1-antitrypsin deficiency, real-time PCR.

ТАПЬЕВ Евгений Викторович – врач-лаборант-генетик ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины» (РБ№1-НЦМ), genetika@inbox.ru; **АСАНОВ Алий Юрьевич** – д.м.н., проф. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; **СИМОНОВА Ольга Игоревна** – д.м.н., гл.н.с., врач-педиатр ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **СУХОМЯСОВА Айталиа Лукична** – к.м.н., зав. Медико-генетическим центром РБ№1-НЦМ; **ПАВЛОВА Юнна Константиновна** – к.м.н., врач-лаборант-генетик РБ№1-НЦМ; **ЧЕБЕЛЯЕВ Игорь Юрьевич** – к.м.н., доцент Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Введение. Целью данного исследования является разработка метода диагностики мутации PiZ, ассоциированной с дефицитом альфа-1 анти-трипсина (ААТ), с использованием технологии полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Дефицит альфа-1 анти-трипсина (ААТД) является наследственным заболеванием, ассоциированным с рядом мутаций в гене протеазного ингибитора *Pi*. Ген, контролирующий структуру ААТ – SERPINA1, располагается на длинном плече хромосомы

14 (14q31-32.2), содержит 7 экзонов (четыре кодирующих (2-4 и 5) и три некодирующих (1a, 1b, 1c)), для которых известно более 200 [1] аллельных вариантов, наследующихся по ауто-сомно-кодминантному типу (OMIM 107400).

Обозначение аллелей гена *Pi* осуществляется буквами латинского алфавита от A до Z в зависимости от положения продукта в геле при изо-электрическом фокусировании. Наиболее частыми вариантами аллелей являются аллели PiM, при которых

концентрация ААТ в сыворотке крови находится в пределах нормальных значений (90-200 мг/дл или 16,5-36,8 $\mu\text{mol/L}$ согласно использованным нами методам). Аллели, ассоциированные с недостаточным уровнем белка, регистрируются значительно реже и в отдельных случаях характеризуются помимо дефицита снижением функциональной активности ААТ, как, например, аллель Z, являющийся наиболее значимым в клинической практике [2]. Известно, что 95% пациентов с ААТД имеют генотип PiZZ [3].

Дефицит альфа-1 антитрипсина является повсеместно распространённым, но по сей день редко диагностируемым заболеванием [4]. Диагноз часто задерживается на несколько лет и в популяции может присутствовать много недиагностированных индивидов с ААТД [5]. Поскольку PiZ является наиболее распространённым патологическим аллелем в большинстве популяций, в зависимости от спектра мутаций в конкретной популяции есть смысл начинать молекулярную диагностику именно с него. Предложенный нами метод генотипирования может помочь ускорить и сделать более доступной диагностику ААТД.

Одним из наиболее востребованных и распространённых методов молекулярной диагностики является ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR), имеющая ряд преимуществ перед классическим методом с детекцией продуктов ПЦР посредством гель-электрофореза и, в некоторых случаях, перед технологией Lumiplex, применяемой для мультиплексного генотипирования [6], таких как:

- снижение риска контаминации и, соответственно, получения недостоверных результатов; метод не требует работы непосредственно с продуктом ПЦР;
- ускорение постановки эксперимента в результате исключения гель-электрофореза, метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) и дополнительных этапов, связанных с использованием отдельных систем детекции;
- возможность полной автоматизации теста – от экстракции ДНК до интерпретации результата;
- более доступная реагентика и оборудование для проведения ПЦР в реальном времени. Борьба с продолжающейся в настоящее время пандемией коронавируса SARS-CoV-19 и применение RT-PCR как основного метода ранней диагностики способствовали значительному расширению

мирового парка оборудования для ПЦР в реальном времени. В практическом здравоохранении широко распространены лаборатории, работающие главным образом по данной технологии.

Мы предлагаем метод верификации мутации PiZ по технологии ПЦР реального времени. Приоритетное исключение мутации PiZ как наиболее значимой может позволить ускорить диагностику дефицита альфа-1 антитрипсина и сделать её более доступной для практического здравоохранения.

Материалы и методы исследования. В ходе выполнения экспериментальной части работы были отобраны образцы ДНК 503 пациентов детского возраста с характерными для ААТД поражениями лёгких и/или печени [7]. Из них 200 пациентов с поражением печени и 303 – с заболеваниями дыхательных путей, в последнюю группу кроме пациентов с характерными для ААТД хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких были включены пациенты с бронхиальной астмой и муковисцидозом. Контрольную группу составил 81 практически здоровый ребенок. Экспериментальные выборки были набраны на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (НЦЗД) г. Москва и ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины» г. Якутск.

У законных представителей всех пациентов и группы сравнения, включённых в исследование, было получено информированное согласие.

Образцы ДНК в выборке пациентов получали из венозной крови, а у детей контрольной группы ДНК – из средней порции утренней мочи. Выделение ДНК производили на спин-колонках с сорбентом на матрице из силикагеля Blood genomicPrep Mini Spin Kit («Cytiva Life Sciences», США) согласно протоколу производителя. В Якутске ДНК выделялась путём стандартной фенол-хлороформной экстракции. Качество экстракции ДНК проверялось методом спектрофотометрии в микрообъёме, использовался спектрофотометр Nanodrop («ThermoFisher Scientific», США) или BioSpec Nano («Shimadzu», Япония).

Для постановки ПЦР использовался ДНК-амплификатор в «реальном времени» CFX96 («Bio-Rad labs», США). ПЦР в реальном времени проводилась по технологии Taqman [8].

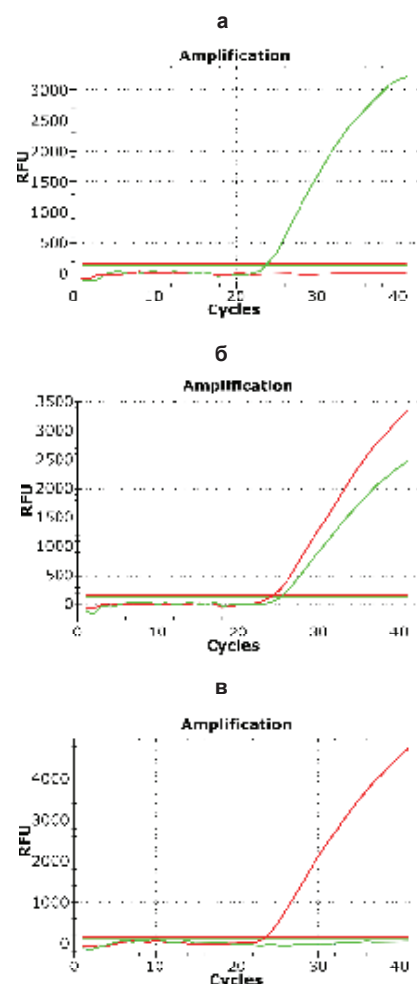
Использовались следующие праймеры и зонды:

Прямой
5'-GCTTCCTGGGAGGTGTCCACG-3'
Обратный
5' - T T C C C A T G A A G A G G G -
GAGACTTGG-3'
Зонды
Дикий тип
5' - FAM-CCAGCAGCTTTCAGTCCCTTTCTCGTC-RTQ1-3'
Мутант
5' - R6G-CCAGCAGCTTTCAGTCCCTTTCTTGTC-BHQ2-3'

Для разработки олигонуклеотидных последовательностей использовался онлайн инструмент Primer-BLAST («NCBI», США).

Протокол амплификации был следующим:

Начальная денатурация	95 °C	15 мин	40 циклов
Денатурация	95 °C	15 с	
Отжиг праймеров	70 °C	1 мин	
Регистрация флуоресценции			



Кривые флуоресценции при ПЦР реального времени: а – нормальный аллель, б – гетерозигота по мутантному аллелю, в – гомозигота по мутантному аллелю

ПЦР проводилась в реакционной смеси, содержащей 2,5 мкл буфера «С» (рН 8,8) для Taq полимеразы ThermoStar, 1,5 ммоль каждого dNTP, 10 пмоль каждого праймера, 0,25 пмоль каждого зонда, 1,5 ЕД Taq ThermoStar полимеразы («Силекс», Россия) и 0,3-1,0 мкг геномной ДНК в общем объеме 25 мкл. В качестве реакционных сосудов использовались полипропиленовые пробирки типа «Эппендорф» ёмкостью 200 мкл с оптической крышкой или стандартные 96-луночные микропланшеты ёмкостью 200 мкл, запечатанные оптически прозрачной плёнкой.

При нормальном аллеле регистрировалась флуоресценция только от зонда FAM (рисунок, а), при гомозиготе по мутантному аллелю - только от R6G (рисунок, в) и в случае гетерозиготного состояния регистрировались оба зонда (рисунок, б).

В каждой серии ПЦР применялись отрицательный и положительный контрольные образцы, подтверждённые секвенированием по Сэнгеру на базе ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта», г. Москва. В качестве положительного контроля использовался первый образец, гомозиготный по аллелю PiZ, выявленный в данном исследовании.

Результаты и обсуждение. Всего было выявлено 7 пациентов, гетерозиготных по мутантному аллелю PiZ (генотип PiMZ), и 5 пациентов с гомозиготным генотипом PiZZ. Выявленные случаи мутации верифицировались с помощью ПЦР-ПДРФ.

Применение широкодоступного метода ПЦР в реальном времени с

приоритетным исключением частых мутаций может ускорить постановку диагноза [9].

Алгоритм лабораторной диагностики ААТД с применением ПЦР в реальном времени для исключения частых мутаций может выглядеть так:

1. Клиническое обоснование необходимости исключения ААТД.

2. Определение уровня ААТ в сыворотке. При выявлении пониженного или порогового уровня ААТ – переход к этапу 3.

3. Исключение частых для данной популяции мутаций, например PiZ, методом ПЦР в реальном времени. Выявление на данном этапе частой мутации даёт информацию, позволяющую завершить диагностический поиск. В случае исключения частых мутаций – переход к этапу 4.

4. Поиск редких мутаций путём секвенирования кодирующих экзонов гена *Pi*. Может быть произведен в учреждении более высокого уровня (например, научно-исследовательском институте).

Ввиду высокой вариабельности [10] уровня ААТ в сыворотке при различных мутациях и генотипах, воспалительных реакциях, молекулярно-генетическая диагностика рекомендуется не только при пониженном или пороговом уровне ААТ, но и пациентам, у которых наблюдается концентрация ААТ, попадающая в «серую зону».

Своевременное выявление мутаций, ассоциированных с дефицитом альфа-1 антитрипсина, является ключом к оптимальному ведению пациента, что существенно повышает каче-

ство жизни и ожидаемую её продолжительность.

Литература

1. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР), 2019. URL: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/pcr_a5_083-4.pdf
2. Fundamentals of polymerase chain reaction (PCR), 2019. URL: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/pcr_a5_083-4.pdf
3. Kimberly E. Foil. Variants of SERPINA1 and the increasing complexity of testing for alpha-1 antitrypsin deficiency // Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2021, Vol. 12. P. 33–48
4. James K. Stoller, and Loufi S. Aboussouan. A Review of α 1-Antitrypsin Deficiency // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011. Vol. 185, Issue 3.
5. Cristina M-G, Ignacio B, Isidro D, Patricia B, Marc M. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Sep 17. Vol. 16, P. 2617–2630.
6. Kohnlein T, Janciauskiene S, Welte T. Diagnostic delay and clinical modifiers in alpha-1 antitrypsin deficiency // Ther Adv Respir Dis. 2010. Vol 4(5), P. 279–87.
7. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem // Chest. 2005. Vol. 128(4). P. 1898–94.
8. Martina V, et al. Diagnosing Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Using A PCR/Luminescence-Based Technology // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. Vol. 14. P. 2535–2542.
9. Ilaria F, Stefania O, Annalisa D-S Angelo GC. Update on α 1-antitrypsin Deficiency // Breathe. 2018. Vol. 14. P. 17–24.
10. Mark Q, Paul E, Anita P, Alice MT. Obstacles to Early Diagnosis and Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Perspectives // Therapeutics and Clinical Risk Management. Vol. 16. P. 1243–1255.
11. Timothy J. Craig, Maria Paula Henao. Advances in managing COPD related to α 1-antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder // Allergy. 2018. Vol. 73. P. 2110-2121.

А.М. Еникеева, И.И. Садртдинова, З.Р. Хисматуллина, К.А. Пупыкина, Р.Г. Фархутдинов

ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У САМОК КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ ПОД ВЛИЯНИЕМ ВОДНОГО НАСТОЯ ТРАВЫ *PULMONARIA OBSCURA DUM.*

В статье представлены результаты исследования биоэлектрической активности неокортекса в условиях перорального введения водного настоя травы медуницы неясной (*Pulmonaria obscura Dum.*) самкам крыс линии WAG/Rij. Результаты исследования показали статистически значимое снижение мощностей тета- и бета-ритма высоких частот к концу первой недели эксперимента в передней области головного мозга, а также дельта- и тета-ритма в задней доле мозга. Так, изменения тета- и бета-ритма высокой частоты в лобной доле неокортекса самок крыс, возможно, связаны со снижением возбудимости, тревожности, страха. Данные нашей работы продемонстрировали стиму-

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.05

УДК 616.31-08-039.71

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа: **ЕНИКЕЕВА Алия Маратовна** – магистрант 2 года обучения, enikeeva.aliya.98@gmail.com, **САДРТДИНОВА Индира Илдаровна** – к.б.н., доцент, indira.ildarovna@mail.ru, **ХИСМАТУЛЛИНА Зухра Рашидовна** – д.б.н., доцент, зав. кафедрой, hismatullinazr@mail.ru, **ПУПЫКИНА Кира Александровна** – д.фарм.н., проф., pupykinaka@gmail.com, **ФАРХУТДИНОВ Рашид Габдулхаевич** – д.б.н., проф., frg2@mail.ru.

лирующий эффект *Pulmonaria obscura* Dum. на головной мозг самок крыс линии WAG/Rij, проявляющийся активностью на электроэнцефалограмме.

Ключевые слова: абсансная эпилепсия, *Pulmonaria obscura* Dum, электроэнцефалограмма, крысы линии WAG/Rij, фитотерапия

The article presents the results of a study of the bioelectrical activity of the neocortex under conditions of oral administration of an aqueous extract of the herb Lungwort (*Pulmonaria obscura* Dum.) to female rats of the WAG/Rij line. The results of the study showed a statistically significant decrease in the power of the theta and beta rhythms of high frequencies by the end of the first week of the experiment in the anterior region of the brain, as well as the delta and theta rhythms in the posterior lobe of the brain. Thus, changes in the theta and beta rhythms of high frequency in the frontal lobe of the neocortex of female rats may be associated with a decrease in excitability, anxiety and fear. The data of our work demonstrated the stimulating effect of *Pulmonaria obscura* Dum. on the brain of female rats of the WAG /Rij line, manifested by activity on the electroencephalogram.

Keywords: absence epilepsy, *Pulmonaria obscura* Dum, electroencephalogram, WAG/Rij rats, phytotherapy

Введение. Лекарственные растения и галеновые препараты растительного происхождения, несмотря на более слабо выраженную фармакологическую активность, в некоторых случаях, например при хронических заболеваниях, могут оказаться значительно более эффективными, чем их синтетические или химические аналоги. Преимуществом препаратов из лекарственных растений, по сравнению с синтетическими средствами, является то, что они действуют комплексно, легче переносятся и являются толерантными для метаболической системы организма человека, общий терапевтический эффект воздействия складывается из суммы множественных действий всех веществ растения как на отдельные органы, так и на функциональные системы организма в целом [1, 5].

Растения рода *Pulmonaria* включают около 70 видов, широко распространены во многих областях России, имеют хорошую сырьевую базу и применяются в народной медицине для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кровеносной системы [1, 14, 16, 22, 26]. Медуницы в основном применяются в народной медицине, в официальной они практически не используются ввиду недостаточного изученного химического состава. По данным литературы, установлена фармакологическая активность некоторых видов медуницы (*Pulmonaria officinalis* L., *Pulmonaria obscura* Dum., *Pulmonaria mollis* Wulf ex Hornem) - противовоспалительная, обволакивающая, смягчительная, отхаркивающая, анальгетическая, ранозаживляющая, антисептическая, оказывающая положительное влияние на мочевыделительную систему, процессы кроветворения, регуляцию деятельности желез внутренней секреции, ряд авторов указывают на применение настоев медуницы при лечении нервных заболеваний [3, 10, 11, 15, 23].

Особый интерес вызывает применение лекарственных растений при

эпилепсии, поскольку это неврологическое заболевание является одним из наиболее распространенных в мире. Эпилепсия осложняется тем, что может начаться в любом возрасте, однако приблизительно 70% дебютов приходится на детский и подростковый возраст. Для лечения эпилепсии применяются различные синтетические препараты, однако при всей выраженности терапевтического эффекта они имеют серьезные побочные действия [29]. Поэтому актуальной задачей является изучение возможности использования средств растительного происхождения при терапии данного неврологического заболевания, так как они могут применяться длительно, быть эффективными и безопасными [28].

В доступной нам литературе мы не встречали научные работы, посвященные влиянию растений рода медуницы на электроэнцефалографические показатели функционального состояния головного мозга при эпилепсии. В связи с этим целью работы стало исследование биоэлектрической активности головного мозга крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии в условиях перорального введения водного настоя травы *Pulmonaria obscura* Dum.

Материалы и методы исследования. Опыты проводились на половозрелых самках крыс линии WAG/Rij (n=10, m=115-135 г) в возрасте шести месяцев. Генетическая линия крыс WAG/Rij является моделью абсансной эпилепсии человека [28]. Самки содержались в виварии кафедры физиологии и общей биологии Башкирского государственного университета, где поддерживались постоянная температура (20-22 °C) и влажность. Экспериментальная часть работы выполнялась в соответствии с международными принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2000 г.).

Опытной группе самок крыс ежедневно перорально вводили по 1 мл водного настоя *Pulmonaria obscura*

Dum., приготовленного из расчёта 1,5 г измельченной сухой травы медуницы на 200 мл воды, в течение 21 дня. Электрическую активность мозга регистрировали в конце первой, второй и третьей недель эксперимента в одно и то же время из лобной и теменной областей неокортекса крыс с использованием игольчатых электродов на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-1» (Россия).

Во время эксперимента оценивался результат записи интериктальной (межприступной) фоновой ЭЭГ, на которой можно определить начало, конец и длительность иктальных (приступных) участков ЭЭГ. Кроме этого, исследуя инериктальные участки, мы можем указать место размещения пораженных областей [16, 20]. В нашем исследовании межприступная активность на фоновой ЭЭГ играет ключевую роль, поскольку мы изучаем абсансную эпилепсию, для которой характерны наличие комплексов «острая волна – медленная волна», длительность которых составляет, как правило, от 3 до 5 с. В данной работе иктальные участки электроэнцефалограммы встречались редко. Мы связываем это с тем, что запись ЭЭГ была недостаточно продолжительной (около 120 мин).

Обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica» v.12 (Stat Soft Inc., USA) с применением непараметрического статистического критерия Манна-Уитни («Mann-Whitney U test»). Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты исследований и обсуждение. Поскольку электроэнцефалография – метод регистрации электрических потенциалов, то для него характерно такое понятие, как частота. ЭЭГ-активность, представляющая собой волны приблизительно одной постоянной частоты, называется ритмом. Выделяют следующие основные ритмы ЭЭГ: дельта-ритм (0,5-3 Гц), тета-ритм (4-6 Гц), альфа-ритм (8-13

Гц), низкочастотный бета-ритм (13-18 Гц) и высокочастотный бета-ритм (18-32 Гц) [18]. Высокоинформативными при эпилепсии являются альфа-, бета- и тета-ритмы. Синусоидальная активность в диапазоне этих ритмов является характерной особенностью при приступах, возникающих во время эпилепсии [2, 10, 13].

Исследование фоновой ЭЭГ с обеих долей неокортекса контрольной группы самок крыс (до введения отвара травы) выявило преобладающим тета-ритм, к концу первой недели эксперимента доминирующим ритмом стал дельта-ритм. На 14-й день приема травы *Pulmonaria obscura* Dum. у самок отмечался ярко выраженный переход тета-ритма в дельта-ритм, а на 3-й неделе эксперимента на ЭЭГ преобладал тета-ритм (рис. 1).

Изучение биоэлектрической активности мозга из лобной области показало статистически значимое снижение средних мощностей тета-ритма ($6,95 \pm 0,72\%$) и бета-ритма высоких частот к концу первой недели эксперимента ($1,83 \pm 0,56\%$). Мы связываем полученные результаты с возможным снижением возбудимости, тревожности, страха [9, 19, 29]. К 21-му дню эксперимента нами было выявлено генерализованное увеличение спектральной мощности тета- (19,20±3,75%) и бета-ритма высоких частот ($3,23 \pm 0,46\%$), а также уменьшение дельта-ритма ($66,48 \pm 3,55\%$) по сравнению с данными, полученными на 7-й день введения настоя травы. Наблюдаемый нами положительный эффект водного настоя медуницы со второй недели приема, возможно, связан с увеличением тета-ритма, поскольку генерацию тета-рит-

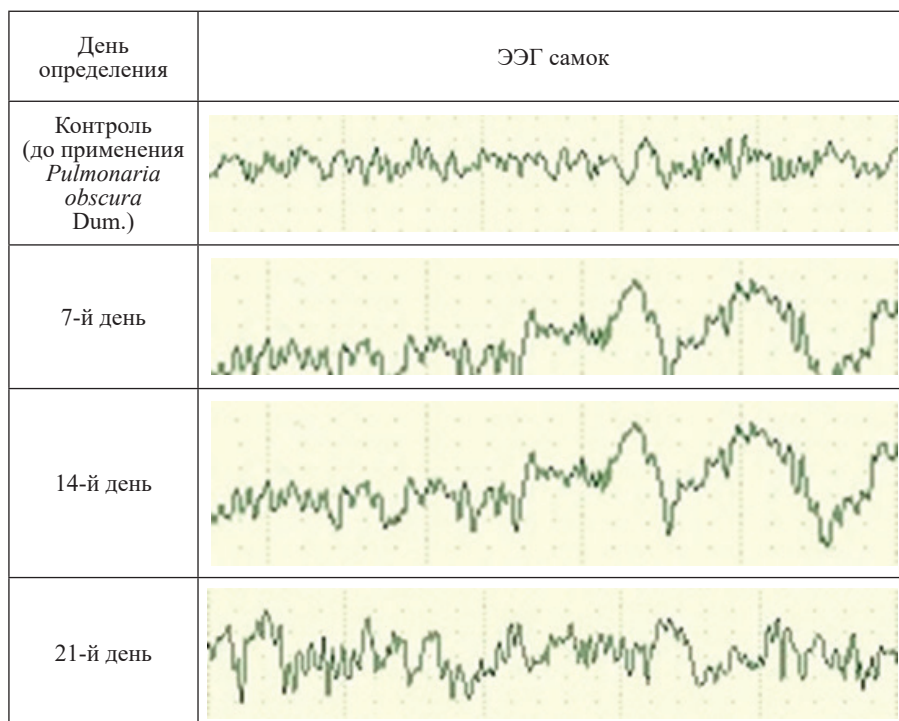


Рис. 1. Доминирующие ритмы во время регистрации ЭЭГ у самок крыс линии WAG/Rij до и после приема водного настоя травы *Pulmonaria obscura* Dum. Масштаб: 10 мкВ/мм. Развертка: 25 мм/с.

ма вызывает гиппокамп, а его моховидные клетки регулируют течение эпилептических припадков [27] (таблица).

Изменения функции частотной мощности электрической активности из теменной области коры головного мозга имеют особенности. Так, на 7-й день введения настоя медуницы (в сравнении с контрольной группой) нами обнаружено статистически значимое снижение мощности бета-ритма высокой частоты у самок ($1,97 \pm 0,37\%$ и $3,75 \pm 0,49\%$, соответственно) и уве-

личение дельта-ритма ($76,74 \pm 3,11\%$). А к 21-му дню перорального введения медуницы мы выявили статистически значимое увеличение бета-ритма высоких частот ($3,68 \pm 0,63\%$), что свидетельствует о повышении уровня активации головного мозга [8, 24]. Кроме того, к концу эксперимента статистически значимо снижаются дельта-ритм ($64,25 \pm 4,95\%$) и тета-ритм ($21,28 \pm 5,43\%$) по сравнению с данными, полученными на 7-й день исследования. Вероятнее всего, выяв-

Результаты статистической оценки спектральных характеристик электроэнцефалограммы из неокортекса самок крыс линии WAG/Rij до и после 7-го, 14-го, 21-го дня приема водного настоя медуницы неясной

День эксперимента	Доля неокортекса	Дельта-ритм, %	Тета-ритм, %	Альфа-ритм, %	Низкочастотный бета-ритм, %	Высокочастотный бета-ритм, %
Контроль (определение до применения <i>Pulmonaria obscura</i> Dum.)	Лобная	$72,75 \pm 4,12^1$	$13,03 \pm 2,89^2$	$6,98 \pm 0,80$	$3,63 \pm 0,29$	$3,33 \pm 0,27^5$
	Теменная	$67,08 \pm 4,43^7$	$17,33 \pm 3,16$	$7,53 \pm 0,59$	$4,10 \pm 0,35$	$3,75 \pm 0,49^{10}$
7-й день	Лобная	$76,55 \pm 2,00$	$6,95 \pm 0,72^{2,3}$	$6,88 \pm 1,27$	$3,50 \pm 0,71$	$1,83 \pm 0,56^{5,6}$
	Теменная	$76,74 \pm 3,11^{7,8}$	$11,71 \pm 2,81^9$	$6,74 \pm 1,79$	$2,78 \pm 0,78$	$1,97 \pm 0,37^{10,11,12}$
14-й день	Лобная	$74,63 \pm 5,11$	$10,03 \pm 3,05^4$	$7,68 \pm 1,81$	$4,35 \pm 1,24$	$3,13 \pm 0,78$
	Теменная	$70,00 \pm 5,66$	$14,25 \pm 3,74$	$8,25 \pm 1,82$	$4,00 \pm 0,64$	$3,30 \pm 0,50^{11}$
21-й день	Лобная	$66,48 \pm 3,55^1$	$19,20 \pm 3,75^{3,4}$	$7,38 \pm 1,67$	$3,50 \pm 0,52$	$3,23 \pm 0,46^6$
	Теменная	$64,25 \pm 4,95^8$	$21,28 \pm 5,43^9$	$6,88 \pm 1,03$	$3,73 \pm 0,14$	$3,68 \pm 0,63^{12}$

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) ¹ - на 7-й и 21-й дни исследования; ² - при сравнении контрольной группы и на 7-й день эксперимента; ³ - на 7-й и 21-й дни; ⁴ - на 14-й и 21-й дни; ⁵ - при сравнении контрольной группы и на 7-й день эксперимента; ⁶ - на 7-й и 21-й дни; ⁷ - при сравнении контрольной группы и на 7-й день эксперимента; ⁸ - на 7-й и 21-й дни; ⁹ - на 7-й и 21-й дни; ¹⁰ - при сравнении частот ритмов самок контрольной группы и на 7-й день введения медуницы; ¹¹ - на 7-й и 14-й дни; ¹² - на 7-й и 21-й дни исследования.

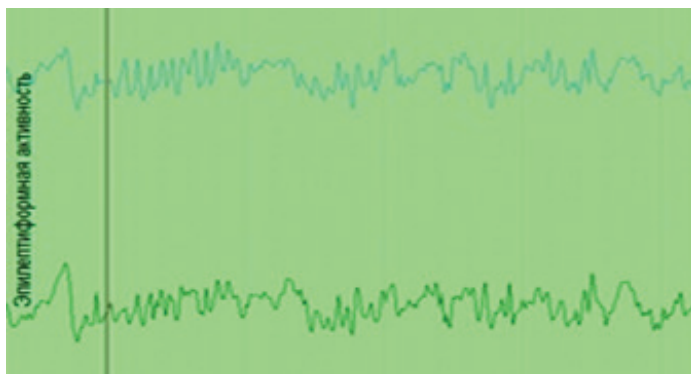


Рис. 2. Эпилептиформная активность. Масштаб: 30 мкВ/мм. Развертка 30 мм/с

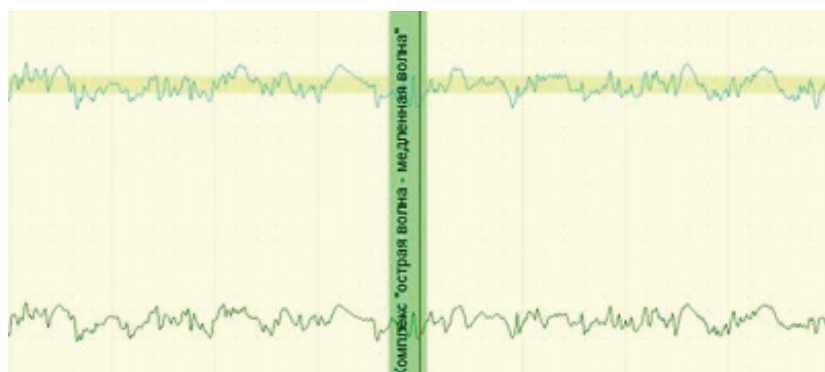


Рис. 3. Комплекс «острая волна – медленная волна» на электроэнцефалограмме. Масштаб: 30 мкВ/мм. Развертка 30 мм/с

ленные результаты свидетельствуют об эффективном действии *Pulmonaria obscura* Dum. за счет высокого содержания в ней сапонинов, флавоноидов и розмариновой кислоты. Наши данные согласуются с данными, полученными А.Л. Буданцевым и Е.Е. Лесиовской [4], Т.С. Полухиной и Г.Б. Нургалиевой [21] (таблица).

Проанализировав запись фоновой ЭЭГ, мы смогли определить наличие визуальных феноменов «Эпилептиформная активность» (рис. 2) и комплексов «острая волна – медленная волна» (рис. 3), которые являются признаками наличия абсансов у экспериментальной модели животных. В ходе эксперимента отмечается снижение количества данных явлений, что подтверждает положительный эффект от применения водного настоя травы *Pulmonaria obscura* Dum.

Более ранние исследования противозепептического эффекта растительного сырья показали, что интрагастральное введение суммарных извлечений из астрагала монгольского (*Astragalus mongholicus* Bunge) в дозе 1250 мг/кг выявило значительное влияние на ЭЭГ крыс: снижалась выраженность тета-ритма (ритма напряжения) - эффект проявлялся как в сен-

сомоторной коре, так и в гиппокампе, он был обнаружен через 30-45 мин, достигая максимума через 60-90 мин после введения. Восстановление исходной биоэлектрической активности наблюдалось через 120-180 мин после введения [7]. Сравнивая полученные Жалсрай Алдармаа результаты по исследованию астрагала монгольского с нашими данными, можно сделать следующее заключение, что как астрагал монгольский, так и медуница неясная оказывают положительный эффект на ЦНС за счет изменений показателей мощностей тета-ритма.

В другом эксперименте было задействовано две группы испытуемых: первая группа принимала стандартизованный (фармакопейный) спиртовой экстракт родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), вторая – настойку лимонника китайского (*Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill.) в стандартных дозировках (30 капель на 100 мл воды). После однократного приема экстракта родиолы розовой у большинства испытуемых изменялись (уменьшались по сравнению с исходными значениями) средние значения дельта-, бета- и гамма-ритмов в обоих полушариях. Прием настойки лимонника китайского не приводил к статистически значимым

изменениям ритмов ЭЭГ; наиболее значительные изменения произошли в тета-ритме [12]. Таким образом, мы пришли к выводу, что длительное применение водного настоя *Pulmonaria obscura* Dum. оказывает лучший эффект по сравнению с *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill., но менее эффективно по сравнению с однократным применением *Rhodiola rosea* L.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования впервые получены данные электроэнцефалографического исследования головного мозга самок крыс линии WAG/Rij при пероральном введении водного настоя *Pulmonaria obscura* Dum. Экспериментальные данные показали, что курс приема водного настоя *Pulmonaria obscura* Dum. в дозе 1,5 г на 200 мл воды и продолжительностью три недели оказывает благоприятный эффект на электроэнцефалограмму головного мозга крыс, склонных к абсансной эпилепсии [6]. Исследование длилось 21 день, так как эффект от фитопрепаратов, как правило, проявляется к 3-й неделе их применения [25]. Мы предполагаем, что *Pulmonaria obscura* Dum. оказывает положительное действие на состояние функциональной активности головного мозга крыс с абсансной эпилепсией благодаря содержанию комплекса биологически активных веществ (антоцианов, флавоноидов, сапонинов, аскорбиновой, розмариновой кислот, различных макро- и микроэлементов) [4, 21]. Дальнейшие исследования в данной области необходимо продолжать для обоснования возможности применения травы медуницы в комплексной терапии больных эпилепсией.

Литература

1. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных с бронхолегочными заболеваниями / О.Д. Барнаулов. – СПб: Изд-во Н-Л, 2008. – 304 с.
2. Barnaulov O.D. Herbal medicine for patients with bronchopulmonary diseases. - SPb: Publishing house of NL, 2008. - 304 p.
3. Брутян А.Г. Физиологические и патологические ЭЭГ-паттерны сна и бодрствования у пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта / А.Г. Брутян, М.Ю. Максимова, Е.В. Шалиманова, А.И. Белякова-Бодина // Нервные болезни. - 2020. - № 3. - С. 32-38.
4. Brutyana A.G., Maksimova M.Yu., Shalimanova E.V., Belyakova-Bodina A.I. Physiological and pathological EEG patterns of sleep and wakefulness in patients in the late period of ischemic stroke. *Nervous Diseases*, 2020. No. 3. P. 32-38.
5. Бубенчикова В.Н. Изучение отхаркивающей активности медуницы неясной / В.Н. Бубенчикова, В.С. Казакова // Фармакогнозия XXI століття. Досягнення та перспек-

ви: матеріали ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю. - Харків, 2009. - С. 15.

Bubenchikova V.N., Kazakova B.C. Study of the expectorant activity of lungwort unclear. Pharmacognosy of the XXI century. Achievements and prospects: materials of the anniversary scientific-practical conference with international participation. - Kharkov, 2009. - P. 15.

4. Буданцев А.Л. Дикорастущие полезные растения России / А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. - СПб.: Издательство СПХФА, 2001. - 663с.

Budantsev A.L., Lesiovskaya E.E. Wild useful plants of Russia. - SPb.: Publishing house SPKhFA, 2001. - 663p.

5. Гильмутдинова Л.Т. Фитотерапия в санаторно-курортной практике / Л.Т. Гильмутдинова, Р.Г. Фархутдинов. - Уфа, УГНТУ, 2017. - 153 с.

Gilmutdinova L.T., Farkhutdinov R.G. Phytotherapy in spa practice. Ufa, USPTU. 2017. 153 p.

6. Еникеева А.М. Спектральный анализ ЭЭГ мозга крыс линии WAG/Rij под влиянием водного настоя травы *Pulmonaria obscura* / А.М. Еникеева, И.И. Садртдинова // Доклады Башкирского университета. - 2021. - Вып. 6, № 1. - С. 18-22.

Enikeeva A.M., Sadrtidinova I.I. Spectral analysis of the EEG of the brain of WAG / Rij rats under the influence of an aqueous infusion of the herb *Pulmonaria obscura* // Reports of the Bashkir University, 2021. Issue. 6, No. 1. P. 18-22. DOI: 10.33184/dokbsu-2021.1.4.

7. Жалсрай Алдармаа. Исследование нейрорепрогективных свойств извлечений из лекарственных растений при моделях заболеваний центральной нервной системы: Дисс. док. биол. наук / Жалсрай Алдармаа. - 2019.

Zhalsray Aldarmaa. Study of the neuroprotective properties of extracts from medicinal plants in models of diseases of the central nervous system: Diss. doc. biol. Sciences / Zhalsray Aldarmaa. Diss. doc. biol. sciences. - 2019.

8. Зинатуллина Л.Р. Гендерные особенности выраженности тета - ритма в период юности / Л.Р. Зинатуллина, Ю.М. Махмутеева, О.С. Ахметгареева, С.А. Башкатов // Современный взгляд на проблемы педагогики и психологии // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 2. Уфа, 2015. - 133 с.

Zinatullina L.R., Makhmutyeva Yu.M., Akhmetgarееva O.S., Bashkatov S.A. Gender characteristics of the severity of theta rhythm during adolescence. Modern view of the problems of pedagogy and psychology / Collection of scientific papers on the basis of an international scientific and practical conference. No. 2. Ufa, 2015. - 133 p.

9. Ильин Е.П. Эмоции и чувства / Е.П. Ильин. - СПб: Питер, 2001. - 752 с: ил. - (Серия «Мастера психологии»).

Ilyin E.P. Emotions and feelings. - SPb: Peter, 2001. - 752 p. (Series "Masters of Psychology").

10. Информативность ЭЭГ-видеомониторинга у больных с эпилепсией / М.Ю. Прокудин, С.Н. Базилевич, А.М. Моисеева [и др.] // Известия российской военно-медицинской академии. - 2020. - Т. 39, № S3-2. С. 132-135.

Prokudin M.Yu., Bazilevich S.N., Moiseeva A.M., Murzakanova D.A., Dyskin D.E. Informativeness of EEG video monitoring in patients with epilepsy. Proceedings of the Russian Military Medical Academy, 2020. Volume 39, No. S3-2. pp. 132-135.

11. Каплан А.Я. Классификация ЭЭГ подростков по спектральным и сегментным характеристикам в норме и при расстройстве

шизофренического спектра / А.Я. Каплан, С.В. Борисов, В.А. Желиговский // Журнал ВНД. 2005. Т.55. №4. С.478-486.

Kaplan A.Ya., Borisov S.V., Zheligovsky V.A. Classification of EEG of adolescents by spectral and segmental characteristics in normal conditions and in schizophrenic spectrum disorders // Journal of VND. 2005. Vol.55. No. 4. P. 478-486.

12. Конарева И.Н. Изменения ЭЭГ человека под действием адаптогенов растительного происхождения / И.Н. Конарева // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. - 2009. - Т. 22 (61), № 4. - С. 81-86.

Konareva I.N. Changes in human EEG under the action of plant adaptogens. Scientific notes of the Tauride National University. V. I. Vernadsky. - 2009. - T. 22 (61), No. 4. - P. 81-86.

13. Кравцова Е.Ю. Нейрофизиологические маркеры генерализованных и фокальных эпилептических приступов / Е.Ю. Кравцова, К.В. Шулакова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016. - Т. 116, № 6. - С. 42-47.

Kravtsova E.Yu., Shulakova K.V. Neurophysiological markers of generalized and focal epileptic seizures. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry, 2016. Vol. 116, No. 6. P. 42-47.

14. Круглов Д.С. Сравнительный анализ аминокислотного состава листьев медуниц лекарственной, мягкой и неясной / Д.С. Круглов, Н.С. Фурса // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2012. - Т.20, №2. - С.229-235.

Kruglov D.S., Fursa N.S. Comparative analysis of the amino acid composition of the leaves of Lungwort officialis, soft and unclear. Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova. - T.20, No. 2, 2012. P. 229-235. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2012227-233.

15. Круглов Д.С. Оценка фармакологической активности экстракта из надземной части *Pulmonaria mollissima* / Д.С. Круглов, М.А. Ханина, О.В. Третьякова // Фундаментальные исследования. - 2006. - № 1. - С. 28-29.

Kruglov D.S., Khanina M.A., Tretyakova O.V. Evaluation of the pharmacological activity of the extract from the aerial part of *Pulmonaria mollissima*. Fundamental research. - 2006. - No. 1. - P. 28-29.

16. Лекарственные растения: Энциклопедия / авторы-составители: И.Н. Пустырский, В.Н. Прохоров. - Минск: Книжный дом, 2003. - С. 196-197.

Medicinal plants: Encyclopedia / authors-compilers: I.N. Pustyrsky, V.N. Prokhorov. - Minsk: Book House, 2003. - P. 196-197.

17. Ноговицын В.Ю. ЭЭГ при генетических генерализованных эпилепсиях / В.Ю. Ноговицын, А.А. Шарков // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020; 12 (1S): S23-S40.

Nogovitsyn V.Yu., Sharikov A.A. EEG in genetic generalized epilepsies. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2020; 12 (1S): S23- S40. DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S23-S40.

18. Определение количественного состава полисахаридных соединений растений рода медуница / В.С. Казакова, О.О. Новиков, Д.А. Фадеева [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. - Т.2, №4, 2016. С.73-77.

Kazakova V.S., Novikov O.O., Fadeeva D.A. [et al.]. Determination of the quantitative composition of polysaccharide compounds of plants of the genus Lungwort. Scientific result. Medicine and pharmacy. - V.2, No. 4, 2016. P.73-77.

19. Особенности иктальной и интериктальной электрической активности в оценке

эпилептогенной зоны у детей с фокальными кортикальными дисплазиями / М.Б. Корсакова, А.Б. Козлова, Н.А. Архипова [и др.] // Вопросы нейрохирургии. 2019;83(1):90-97.

Korsakova MB, Kozlova AB, Arkhipova NA, Shishkina LV, Vlasov PA, Troshina EM. Features of ictal and interictal electrical activity in assessment of the epileptogenic zone in children with focal cortical dysplasias. Issues of neurosurgery. 2019;83(1):90-97. <https://doi.org/10.17116/neiro20198301190>

20. Плотников В.В. Психофизиологический анализ поведенческого фактора риска (тип А) ишемической болезни сердца.; под ред. А.В. Завьялова; Центр.-Чернозем. науч. центр Рос. акад. мед. наук, Кур. гос. мед. ун-т. / В.В. Плотников, Д.В. Плотников, Л.А. Северьянова. - Курск: МУП Курская гор. тип., 2004 (МУП Курская гор. тип.). - 317 с.: ил., табл.

Plotnikov V.V., Plotnikov D.V., Severyanova L.A. Psychophysiological analysis of a behavioral risk factor (type A) for coronary heart disease.; ed. A.V. Zavyalova; Center-Chernozem. scientific. center RAMS. Sciences. Kur. state med. un-t. - Kursk: 2004. - 317 p.: ill., Tab.

21. Полухина Т.С. Изучение количественного содержания аскорбиновой кислоты в надземной части медуницы лекарственной (*Pulmonaria officinalis* L.) / Т.С. Полухина, Г.Б. Нургалеева // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. - 2017. - С. 243-245.

Polukhina T.S., Nurgalieva G.B. Study of the quantitative content of ascorbic acid in the aerial part of Lungwort (*Pulmonaria officinalis* L.). Fundamental and applied scientific research: topical issues, achievements and innovations. - 2017. - P. 243-245. DOI: 10.21285/2227-2925-2021-11-2-260-271.

22. Путырский И.Н. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / И.Н. Путырский, В.Н. Прохоров. - Мн.: Книжный дом; М. Махаон, 2000. - 656 с., ил. - (Мир энциклопедий).

Putyrskiy I.N., Prokhorov V.N. Universal encyclopedia of medicinal herbs. - Minsk: Book House; M. Makhaon, 2000. - 656 p., Ill. - (World of encyclopedias).

23. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Caprifoliaceae - Plantaginaceae / отв. ред. П.Д. Соколов. - Л.: Наука. Ленингр. отд., 1986. - 326 с.

Herb resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use. Family Caprifoliaceae - Plantaginaceae / resp. ed. P.D. Sokolov. - L.: Science. Leningrad. unit., 1986. - 326 p.

24. Садртдинова И.И. Исследование поведения крыс линии WAG/Rij с учетом полового фактора / И.И. Садртдинова, З.Р. Хисматуллина // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2014. - № 2 (22). - С. 62-66.

Sadrtidinova I.I., Khismatullina Z.R. Study of the behavior of WAG / Rij rats taking into account the sexual factor. Actual problems of veterinary biology. - 2014. - No. 2 (22). - P. 62-66.

25. Турищев С.Н. Фитотерапия - природный ключ к здоровью / С.Н. Турищев // Наука и жизнь. - 2002. - №11. С.42-46.

Turishchev S.N. Phytotherapy is a natural key to health. Science and Life. - 2002. - No. 11. P.42-46.

26. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: учебное пособие / под ред. Г.П. Яковлевой, К.Ф. Блиновой. - СПб.: Специальная литература, 1999. - 192 с.

Encyclopedic Dictionary of Medicinal Plants and Animal Products: Study Guide / ed. G.P. Yakovleva, K.F. Blinova. - SPb.: Special Literature, 1999. -192 p.

27. Anh D. Bui, Theresa M. Nguyen, Charles Limouse, Hannah K. Kim, Gergely G. Szabo, Sylwia Felong, Mattia Maroso, Ivan Soltesz. Dentate gyrus mossy cells control spontaneous convul-

sive seizures and spatial memory // Science 359 (6377), 2018. - p. 787-790. DOI: 10.1126/science.aan4074.

28. Guo X. Y., Zhou P. P., Xia C. Q., Lin H., Song P. (2015). Clinical observation of combined Traditional Chinese and Western medicine in the treatment of epilepsy after stroke. *China Health Stand. Manage.* 6, 144-145.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2015.23.105

29. He L. Y., Hu M. B., Li R. L., Zhao R., Fan L. H., He L., Lu F., Ye X., Huang Y. L. and Wu C. J. (2021). Natural Medicines for the Treatment of Epilepsy: Bioactive Components, Pharmacology and Mechanism. *Front Pharmacol.* Published online 2021 Mar 4. DOI: 10.3389/fphar.2021.604040.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.Г. Браш, Н.В. Симонова, М.И. Архипова, А.В. Шпинёв

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.06

УДК 616-06:616.89-008.46

На базе Амурского областного психоневрологического диспансера и Амурской медицинской академии проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование по изучению когнитивных функций у больных с черепно-мозговой травмой в анамнезе в сравнении с практически здоровыми добровольцами.

Результаты исследования показали, что у пациентов в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы в 100% случаев регистрируется наличие когнитивных расстройств. Легкие и умеренные когнитивные нарушения у пациентов с давностью черепно-мозговой травмы до 6 лет выражаются снижением эффективности работы в 3 раза относительно здоровых добровольцев, психической устойчивости, объема кратковременной и долговременной памяти.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, отдаленный период, когнитивные нарушения, эффективность работы, степень вработаемости, психическая устойчивость, память, внимание.

On the basis of the Amur Regional Psychoneurological Dispensary and the Amur Medical Academy, a controlled, open, randomized research was conducted to study cognitive functions in 20 patients with histories of traumatic brain injury in comparison with practically healthy volunteers (n=20).

The results of the study showed that in patients in the late period of traumatic brain injury, the presence of cognitive disorders is recorded in 100% of cases. Mild and moderate cognitive impairment in patients with traumatic brain injury up to 6 years is expressed by a 3-fold decrease in work efficiency relative to healthy volunteers, mental stability, short-term and long-term memory.

Keywords: cognitive impairment, traumatic brain injury, remote period, work efficiency, degree of development, mental stability, memory, attention, patients.

Проблема когнитивных нарушений (КН), приводящих к снижению качества жизни, у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), на сегодняшний день остается приоритетной с учетом ежегодного статистического роста числа ЧМТ [1, 4, 16]. В работах отечественных исследователей показано, что только в 25 % случаев наблюдается восстановление социальной активности, и пострадавшие вследствие ЧМТ возвращаются к привычной работе, у 45 % снижается трудоспособность, у 20 % пациентов регистрируется инвалидность [3, 6,

7, 12]. Вместе с тем необходимо отметить, что в последнее десятилетие большинство ученых единодушно оставляют преобладающие позиции за КН, формирующимися в отдаленном периоде легкой ЧМТ [2]. Это связано с несвоевременностью диагностики когнитивных расстройств, поскольку пациенты с ЧМТ, как правило, представлены контингентом лиц молодого возраста с высоким потенциалом компенсаторных возможностей [9]. Длительное время данная категория больных способна практически полноценно выполнять определенную работу, компенсируя дефицит внимания и концентрации дополнительной проверкой результатов работы, а снижение памяти – применением вспомогательных приемов в виде письменного фиксирования необходимой информации или многократного речевого повторения [4]. Однако использование вспомогательных приемов является дополнительной нагрузкой

на функциональный резерв ЦНС, что приводит к повышенной утомляемости, и, в конечном итоге, к снижению умственной работоспособности. Именно поэтому при первичном обращении к врачу в отдаленном периоде ЧМТ пациенты предъявляют жалобы, входящие в астенический диапазон, что должно фокусировать врача на проведение нейропсихологического обследования с целью оценки когнитивных функций, поскольку даже минимальная дисфункция и умеренные когнитивные расстройства (УКР) могут трансформироваться в посттравматическую деменцию [5]. Наличие УКР у пациентов с ЧМТ в анамнезе является актуальной проблемой психоневрологии и предопределяет необходимость ранней диагностики и адекватной патогенетически обоснованной терапии с целью коррекции нейропсихологической симптоматики и максимально длительного сохранения привычного образа жизни больных [13].

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: **БРАШ Наталья Геннадьевна** – ассистент кафедры, natashabrash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5878-7406>, **СИМОНОВА Наталья Владимировна** – д.б.н., проф., <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>, **АРХИПОВА Мария Игоревна** – ассистент кафедры, **ШПИНЁВ Артур Владимирович** – аспирант.

Цель исследования – изучение когнитивных функций у больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы.

Материал и методы исследования. Исследование, проведенное в Амурском областном психоневрологическом диспансере, – проспективное контролируемое открытое рандомизированное, получившее разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; нарушения когнитивных функций, установленные на основании жалоб и нейропсихологического обследования у больных с ЧМТ в анамнезе (S06 по МКБ-10); письменное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: отказ от подписания информированного согласия; острые инфекции; тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов; невозможность выполнения заданий, включенных в нейропсихологическое обследование (психоэмоциональное состояние пациентов).

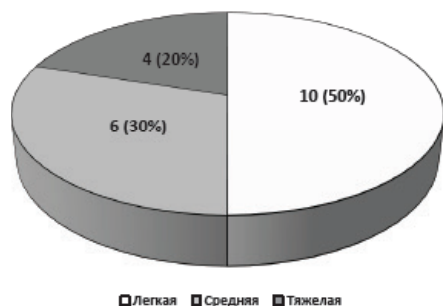


Рис. 1. Число пациентов, включенных в исследование, в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы в анамнезе (%)



Рис. 2. Число пациентов, включенных в исследование, в зависимости от длительности заболевания (%)

Под наблюдением находилось 20 пациентов (все – лица мужского пола) в возрасте от 36 до 58 лет, перенесших ЧМТ в анамнезе (рис. 1-2). Среди пациентов 60% больных – лица с высшим образованием, 40% – со средним

специальным. Статистически значимых корреляционных взаимосвязей КН с уровнем образования и возрастом у лиц, перенесших ЧМТ, в настоящем наблюдении установлено не было. Все пациенты при поступлении предъявля-

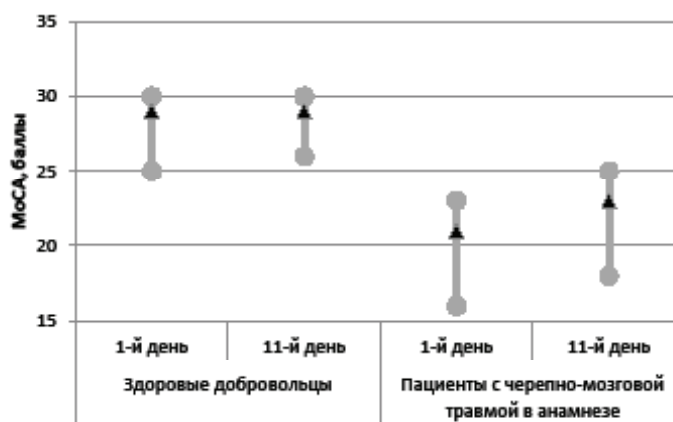


Рис. 3. Динамика показателей по шкале MoCA у здоровых добровольцев и пациентов с черепно-мозговой травмой в анамнезе

Нейропсихологический статус у здоровых добровольцев и пациентов с черепно-мозговой травмой в анамнезе

Показатель	Здоровые добровольцы			Пациенты с черепно-мозговой травмой в анамнезе		
	Me ₁ (95% ДИ)	Me ₂ (95% ДИ)	p*	Me ₁ (95% ДИ)	Me ₂ (95% ДИ)	p*
MoCA, баллы	29 (25 – 30)	29 (26 – 30)	0,001	21 (16 – 23)	23 (18 – 25)	0,059
Шульте ₁ , с	46 (39 – 54)	44 (40 – 49)	0,008	136 (122 – 140)	136 (120 – 143)	0,829
Шульте ₂ , с	45 (38 – 52)	44 (38 – 49)	0,001	140 (128 – 149)	130 (109 – 141)	0,733
Шульте ₃ , с	48 (40 – 51)	42 (39 – 46)	0,011	144 (122 – 140)	138 (118 – 154)	0,007
Шульте ₄ , с	45 (41 – 51)	42 (38 – 48)	0,005	145 (116 – 151)	145 (122 – 159)	0,511
Шульте ₅ , с	44 (39 – 50)	43 (40 – 51)	0,003	144 (124 – 149)	139 (110 – 148)	0,051
ЭР, с	45,6 (39,4 – 51,6)	43,0 (39,0 – 48,6)	0,001	141,8 (122,4 – 145,8)	137,6 (115,8 – 149,0)	0,009
ВР, усл.ед.	1,00 (0,98 – 1,05)	1,02 (1,01 – 1,03)	0,382	0,96 (0,96 – 1,00)	0,99 (0,96 – 1,04)	0,368
ПУ, усл.ед.	0,96 (0,96 – 0,99)	1,00 (1,02 – 1,05)	0,063	1,02 (1,01 – 1,02)	1,01 (0,99 – 1,03)	0,082
T10 ₁ , Слов	7 (6 – 10)	8 (7 – 10)	0,374	3 (1 – 5)	4 (2 – 6)	0,789
T10 ₂ , Слов	8 (6 – 10)	9 (8 – 10)	0,051	3 (2 – 5)	4 (3 – 6)	0,158
T10 ₃ , Слов	9 (7 – 10)	9 (8 – 10)	0,001	4 (3 – 6)	5 (4 – 8)	0,011
T10 ₄ , Слов	9 (8 – 10)	10 (9 – 10)	0,018	4 (3 – 5)	6 (4 – 8)	0,369
T10 ₅ , Слов	9 (8 – 10)	10 (9 – 10)	0,009	5 (4 – 8)	8 (6 – 9)	0,072

Примечание. * Критерий Вилкоксона; Me₁ и Me₂ – значения медианы в начале наблюдения и на 11-й день соответственно; T10_{1, 2, 3, 4, 5} – тест «10 слов» после 1-го, 2-го, 3-го, 4-го и 5-го предъявления соответственно.

ли жалобы на снижение работоспособности, быструю утомляемость, общую слабость, нарушения памяти и концентрации внимания, периодические головные боли. Стандартная терапия назначалась согласно Клиническим рекомендациям по ведению больных с органическими, включая симптоматические, психическими расстройствами у взрослых (2016): патогенетическая терапия с включением дегидратационных, детоксикационных, нормализующих мозговую гемодинамику и метаболизм лекарственных средств; симптоматическая терапия.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по возрасту (от 35 до 56 лет), полу (все лица – мужчины) и уровню образования (60% добровольцев – лица с высшим образованием, 40% – со средним специальным), которые параллельно пациентам основной группы выполняли задания, входящие в минимум нейропсихологического обследования по оценке когнитивных функций. Выбор методов оценки когнитивных функций основывался на выполненных и изложенных нами ранее исследованиях [8, 10, 14, 15].

До лечения и на 11-е сут терапии проводили нейропсихологическое обследование пациентов с анализом КН с использованием The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test). MoCA-тест предназначен для выявления (скрининг) и оценки тяжести когнитивного расстройства, позволяет оценить зрительно-конструктивные/исполнительские навыки, память, внимание, речь, способность называния и абстрагирования, отсроченного воспроизведения и ориентировки. Время для проведения MoCA-теста составляет ± 10 мин. Максимальное количество баллов при выполнении всех заданий 30; ≥ 26 баллов входит в диапазон нормы; ≤ 25 баллов свидетельствует о наличии КН [5].

Произвольное внимание у испытуемых исследовали по методике «Таблицы Шульте», оценивая эффективность работы (ЭР), степень вработываемости (ВР), психическую устойчивость (ПУ) [5]. Оценка мнестических нарушений проводили с помощью теста «10 слов» [11]. Выбор методов оценки когнитивных функций основывался на выполненных и изложенных нами ранее исследованиях [8, 10].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы Statistica. Данные представлены в виде медианы (Me) и

95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для оценки достоверности различий использовались критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследования по шкале MoCA позволили установить, что в основной группе, как в начале наблюдения, так и к 11-му дню стандартной терапии, ни один из пациентов (0%) не набрал соответствующие нормальному диапазону 26–30 баллов, что отличалось от аналогичных показателей у здоровых добровольцев, которые без особых усилий выполняли задания, входящие в скрининговое тестирование, набирая более 26 баллов (рис. 3). Наибольшие трудности при прохождении MoCA-теста пациенты с посттравматическими КН испытывали в заданиях на запоминание и воспроизведение информации, в том числе отсроченное, на концентрацию внимания, абстрактное мышление.

Учитывая, что время выполнения заданий теста «Таблицы Шульте» в норме составляет 40–50 с, необходимо отметить, что у пациентов с ЧМТ в анамнезе (основная группа) среднее время, потраченное на одну таблицу и обозначаемое показателем ЭР, в 1-й день наблюдения в 3,1 раза превысило аналогичный параметр у здоровых добровольцев, к 11-му дню наблюдения – в 3,2 раза (таблица, рис. 4). Однако необходимо отметить, что значение показателя ВР в основной группе (пациенты с ЧМТ в анамнезе) на протяжении всего наблюдения (1-й и 11-й дни) было меньше единицы, что свидетельствует о хорошей степени вработываемости, в отличие от здоровых добровольцев, ВР которых равнялась 1,00 (1-й день) и 1,02 (11-й день) условных единиц, что требует дополнительного исследования и соответствующего обоснования. Вместе с тем очевидным уже в настоящем наблюдении является факт достаточно высокой способности здоровых добро-

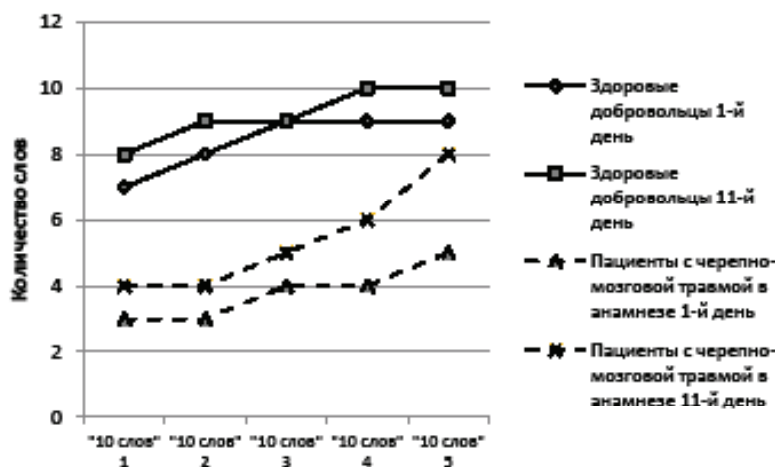


Рис. 4. Динамика показателей теста «Таблицы Шульте» у здоровых добровольцев и пациентов с черепно-мозговой травмой в анамнезе

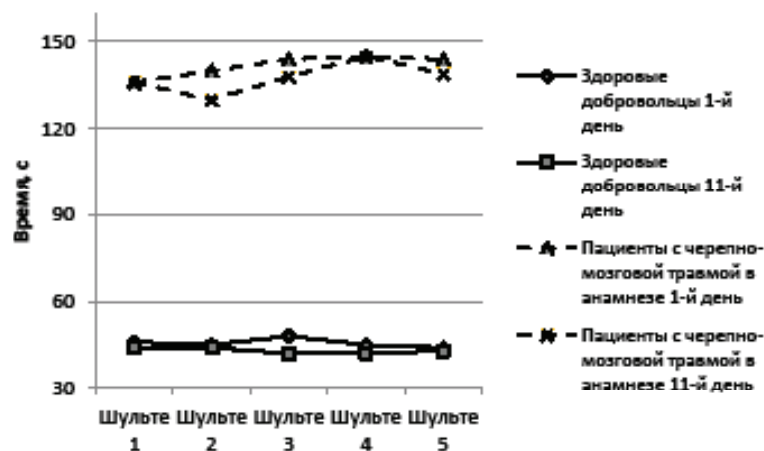


Рис. 5. Динамика показателей теста «10 слов» у здоровых добровольцев и пациентов с черепно-мозговой травмой в анамнезе

вольцев долго концентрироваться на какой-либо деятельности, поскольку показатель ПУ был ниже единицы, что не удалось зарегистрировать у пациентов с КН вследствие ЧМТ – количество времени, затраченное на работу с пятой (последней) таблицей превысило ЭР и свидетельствовало о невозможности испытуемых долго концентрироваться на конкретной поисковой задаче.

Согласно правилу Миллера, нормальный объем слуховой кратковременной памяти должен равняться 7 ± 2 слова, что наглядно продемонстрировали здоровые добровольцы как в начале наблюдения, так и через 10 дней (рис. 5). В свою очередь, пациенты с ЧМТ в анамнезе в 1-й день в среднем воспроизводили 3 слова, что соответствует умеренным расстройствам кратковременной памяти, на 11-й день – 4 слова, что соответствует легким расстройствам кратковременной памяти. Необходимо отметить положительную динамику «кривой запоминания» от предъявления к предъявлению в основной группе в процессе стандартной терапии, однако к 4-5 предъявлению все 10 слов (норма) не воспроизвел ни один пациент (0%).

Таким образом, у пациентов с ЧМТ в отдаленном периоде формируются КН, что предопределяет необходимость проведения обязательного нейропсихологического обследования независимо от тяжести перенесенной ЧМТ с целью своевременной и патогенетически обоснованной фармакокоррекции посттравматической когнитивной дисфункции.

Выводы

1. Подтверждено наличие когнитивных расстройств у 100% пациентов в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы с давностью травмы до 6 лет.

2. В отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у пациентов регистрируется снижение эффективности работы в 3 раза относительно здоровых добровольцев, психической устойчивости, объема кратковременной и долговременной памяти, что соответствует легким и умеренным когнитивным нарушениям.

Литература

1. Воробьев С.В. Профиль клинической картины когнитивных нарушений у лиц, перенесших черепно-мозговую травму / С.В. Воро-

бьев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2018;3:133.

Vorobyev S.V. Profile of the clinical picture of cognitive impairment in patients with traumatic brain injury. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. - 2018;3:133.

2. Дроздова Е.А. Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести / Е.А. Дроздова, В.В. Захаров // Неврологический журнал. - 2012;17(6):12–18.

Drozдова E.A., Zakharov V.V. Comparative analysis of cognitive impairments in the acute period of mild and moderate traumatic brain injury. Neurological journal. - 2012;17(6):12–18.

3. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы / О.С. Зайцев. – М.: Медпресс-информ, 2011.

Zaitsev O.S. Psychopathology of severe traumatic brain injury. M.: MEDpress-inform, 2011.

4. Захаров В.В. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой / В.В. Захаров, Е.А. Дроздова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013;(4):88–93.

Zakharov V.V., Drozdova E.A. Cognitive impairments in patients with brain injury. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;(4):88–93. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2462>

5. Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, Н.А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2021;121(10-3):6-137.

Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients / A.N. Bogolepova, E.E. Vasenina, N.A. Gomzyakova [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. - 2021;121(10-3):6-137. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>

6. Комплексная оценка клинко-иммунологических нарушений у пациентов в остром периоде сотрясения головного мозга / О.А. Норка, С.В. Воробьев, А.Ю. Емелин [и др.] // Российский неврологический журнал. - 2020;25(5):21-28.

Comprehensive assessment of clinical and immune disorders in patients with acute concussion / A.O. Norka, S.V. Vorobyev, A.Yu. Emelin [et al.] // Russian Neurological Journal. - 2020;25(5):21-28. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-21-28>

7. Коррекция когнитивных нарушений у больных, перенесших черепно-мозговую травму / С.В. Прокопенко, Е.Ю. Можейко, Е.М. Зубрицкая [и др.] // Consilium Medicum. - 2017; 19 (2.1): 64-69.

Correction of cognitive impairment in patients with craniocerebral trauma / S.V. Prokopenko, E.Yu. Mozheiko, E.M. Zubritskaya [et al.] // Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 64–69.

8. Носаль Л.А. Опыт применения реамберина для коррекции когнитивных функций при эпилепсии у детей / Л.А. Носаль, Н.В. Симонова, В.А. Доровских // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020;120(11):53-58.

Nosal L.A. Experience of using reamberin on the cognitive functions in children with epilepsy / L.A. Nosal, N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. - 2020;120(11):53-58. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011153>

9. Приходько В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый // Архив патологии. 2021;83(3):62–69.

Prikhodko V.A. Molecular mechanisms of hypoxia and adaptation to it. Part II / V.A. Prikhodko, N.O. Selizarova, S.V. Okovityi // Archive of Pathology. 2021;83(3):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218303162>

10. Результаты клинического исследования ноотропной и антиоксидантной активности левзеи сафлоровидной / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, Р.А. Анохина [и др.] // Бюл. физиологии и патологии дыхания. - 2019;73:62–68.

Results of clinical study of the nootropic and antioxidant activity of safflower leuzea / N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh, R.A. Anokhina [et al.] // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2019;73:62–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-62-68>

11. Саковская В.Г. Экспертно-психологическая оценка когнитивной сферы при органических поражениях головного мозга / В.Г. Саковская. - СПб., 2008.

Sakovskaya V.G. Expert psychological assessment of the cognitive sphere in organic brain lesions. - SPb. 2008.

12. Черепно-мозговая травма / А.В. Бойко, Е.В. Костенко, Т.Т. Батышева [и др.] // Consilium Medicum. - 2007;9(8):5–10.

Traumatic brain injury / A.V. Boyko, E.V. Kostenko, T.T. Batsheva [et al.] // Consilium Medicum. - 2007;9(8):5–10.

13. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников / Д.А. Бондаренко, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2018;7(6):40-44.

Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer / D.A. Bondarenko, D.V. Smirnov, N.V. Simonova [et al.] // P.A. Herzen Journal of Oncology. - 2018;7(6):40-44. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018706140>

14. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением карбамзепина в эксперименте / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, Л.А. Носаль [и др.] // Амурский медицинский журнал. 2019;4(28):45-49.

The effectiveness of a succinate-containing drug in the correction of lipid peroxidation processes induced by the introduction of carbamazepine in the experiment / N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh, L.A. Nosal [et al.] // Amur Medical Journal. 2019;4(28):45-49. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2019.4.45-49>

15. Эффективность янтарной кислоты и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, А.В. Кропотов [и др.] // Там же. - 2018;4(24):50-53.

The effectiveness of succinic acid and reamberin in liver damage by carbon tetrachloride in experiment / N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh, A.V. Kropotov [et al.] // Ibid. - 2018;4(24):50-53. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.50-53>

16. Marques de la Plata CD, Hart T [et al.] Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury // Arch Phys Med Rehabil. - 2008;89(5):896–903. doi: 10.1016/j.apmr.2007.12.030.

Т.Я. Джалилов

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО КОРРИГИРУЮ- ЩЕГО МАНЕВРА ВРАЩЕНИЯ ДУГИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ СКОЛИОЗОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.07

УДК 616.711-007.55-089.15

Хирургическая коррекция тяжелых идиопатических сколиозов считается рискованной процедурой. Во многих случаях в целях лечения устойчивых деформаций выше 55° требуется проведение задней остеотомии типа педикулярной остеотомии, резекции тела позвонка. Но эти процедуры влекут за собой высокую неврологическую недостаточность и риски кровотечения, согласно мнению некоторых авторов, осложнения могут достигать 80% не только во время операции, но и спустя 6 мес. после оперативного вмешательства.

Разработанная нами методика «Вращение дуги» с целью коррекции тяжелого ригидного сколиоза позволяет значительно достичь коррекции и избежать послеоперационных осложнений, связанных с остеотомиями и дискэктомиями, выполняемыми при «классическом» варианте оперативного лечения.

Ключевые слова: сколиоз, лечение, модифицированный маневр.

Surgical correction of severe idiopathic scoliosis is considered a risky procedure. In many cases, in order to treat stable deformities above 55°, a posterior osteotomy such as pedicular osteotomy, resection of the vertebral body, is required. But these procedures cause high neurological failure and bleeding risks, and according to some authors, complications can reach 80% not only during surgery, but also after 6 months surgery.

The technique of arc rotation developed by us in order to correct severe rigid scoliosis makes it possible to significantly achieve correction and avoid postoperative complications associated with osteotomies and discectomies performed in the classic version of surgical treatment.

Keywords: scoliosis, treatment, modified maneuver

Несмотря на обширное развитие технологии и медицины, лечение тяжелых идиопатических сколиозов и сегодня остается вызовом для хирургии.

Хирургическая коррекция сколиоза под углом 50-55° может быть проведена на корригирующих маневрах деротации, компрессии и дистракции или путем переменной замены стержня [2], однако считается рискованной процедурой.

Хирурги часто используют специальные длинноголовчатые винты спондилолистеза во всех позвонках, это помогает при адаптации стержня при остроугольных деформациях. Во многих случаях, в целях лечения устойчивых деформаций выше 55°, требуется проведение задней остеотомии типа педикулярной остеотомии (PSO), резекции тела позвонка (VCR) и остеотомии Понте (Ponte). Но эти процедуры влекут за собой высокую неврологическую недостаточность и риски кровотечения, согласно мнению некоторых авторов, осложнения могут достигать 80% не только во время операции, но и спустя 6 мес. после оперативного вмешательства [1]. В литера-

туре много источников, описывающих трудности остеотомии позвонка и риски осложнений.

Несмотря на риски неврологических осложнений, в 2017 г. R.R. Prataly и соавт. дали отчет о высоком клиническом эффекте резекций позвонка, но при этом отметили высокий (60%) уровень осложнений [6]. Trobisch et al. провели педикулярную остеотомию у 22 пациентов без нейромониторинга и дали отчет о средней потере крови, равной 2302 мл. Неврологические расстройства были отмечены у двух пациентов [10].

В случаях искривлений более 70° применяется двухшаговая коррекция по Коббу, при этом делаются передние дискэктомии с последующим галовытяжением в течение 2-3 недель и задним спондилодезом [4, 6].

Консольный (Cantilever) маневр впервые был описан K.W. Chang в 2003 г., но сам автор отметил время проведения первой операции в 1998 г. [3].

Цель исследования – изучение эффективности метода коррекции тяжелых сколиозов с помощью модифицированного консольного маневра без проведения остеотомий или дискэктомий.

Материалы и методы исследования. Коррекция прогрессирующего тяжелого сколиоза была оценена радиологически и клинически.

Операция проведена у 24 пациентов со средней степенью деформации $82,78^{\circ} \pm 19,89^{\circ}$ (минимум 57° , максимум 120°), по Коббу. Из них 2 пациента были мужского пола и 22 – женского. Возраст пациентов от 12 до 32 лет включительно. Представлены отдаленные результаты 2,5-летнего периода. У всех пациентов этиологическим фактором является идиопатический сколиоз. Исследование было одобрено этическим советом Азербайджанского медицинского университета (протокол экспертного совета № 15 от 16.10.2020. Председатель – к.м.н., доцент Байларов Р.О. – проректор по научной работе АМУ).

Всем больным делались до- и послеоперационные рентгеновские снимки в стандартных позициях. Измерен угол Кобба фронтальной дуги деформации и рассчитана мобильность деформации, которая составила разность величины основных дуг на функциональных снимках. Проведены 3D КТ- и ЯМРТ-обследования позвоночника, денситометрия для определения плотности кости, эхокардиография сердца.

Хирургическое вмешательство проведено задним доступом у всех пациентов. Транспедикулярные винты наложены без использования О-дуги, по методике «hands-free». Нейромониторинг и тест пробуждения не применялись.

В качестве мер безопасности при таком проведении винтов тщательно проверяли канал ножки дуги позвонка, в случае подозрения на повреждение стенки винтового канала отказывались от применения винта на этом уровне или использовали винты меньших диаметров.

Хирургическая техника. Под нейрореплетоанальгезией проводился задний хирургический доступ к позвоночнику. Пациент приведен в положение пронации, лёжа на параллельных цилиндрических опорах. Начиная с шейной области хирургическая область и нижние конечности обработаны антисептическим раствором и покрыты стерильным изолятором. Разрез кожи проведен по проекции остистых отростков C7-S1 позвонков (рис.1).

Субпериостальная диссекция паравертебральных мышц проводится от остистых до поперечных отростков. Три полиаксиальных транспедикулярных винта имплантируются начиная от краниального нейтрального позвонка в вогнутой части деформации. На выпуклой и выпуклой частях деформации спондилолистезные винты размещаются на всех возможных уровнях. Стержень изгибается, повторяя дугу искривления, и монтируется в трех краниальных винтах, расположенных на краниальной части вогнутой области. Ассистент корректирует деформацию, применяя силу во встречных направлениях, одна его рука расположена в выпуклой части ребра, другая - в области подвздошного гребня пациента.

Хирург монтирует стержень в каудальные винты, внимательно следя за краниальными винтами, во избежание их самопроизвольного выхода. Стержень поворачивается вокруг своей оси специальными держателями, производится предложенный маневр вращения дуги и стержень в результате этого фиксируется в прорезях каудальных винтов. Производится легкий деротационный маневр. Пределом осуществления деротационного маневра служит чувство нарастания сопротивления рукам хирурга. Далее мы размещаем стержень на выпуклую область по той же форме и соединяем его с винтами. Внимательно проводим деротацию, по мере возможности. Если провести большую деротацию, может возникнуть спонтанный выход винтов. Стержень вогнутой части снимается, уменьшается его изгиб во фронтальной плоскости, обратно монтируется в винты и деротируется. При этом чувствуется уменьшение сопротивления деротационному маневру, и он делает-

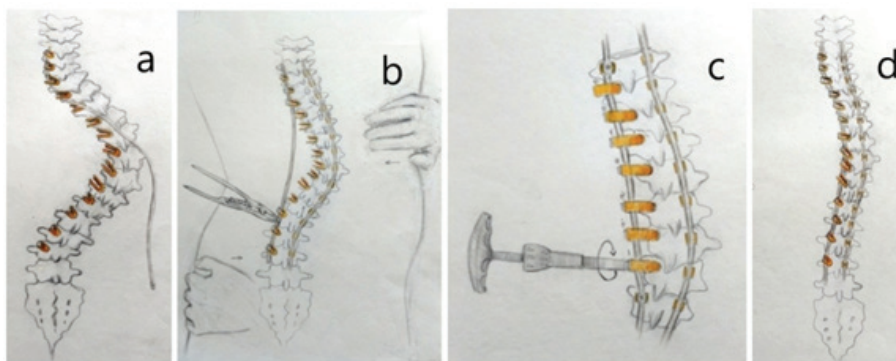


Рис. 1. Вращение дуги – консольная техника: а – схематическое изображение соединения стержня с тремя винтами краниальных нейтральных позвонков, стержень будет иметь положение, как на рисунке, б – проведена пассивная коррекция руками ассистента и стержень введен в каудальные винты оператором, с – винты наложены в выпуклой стороне дуги искривления и стержень тоже размещен в похожей позиции, d – в результате выпрямления и деротации стержня в выпуклой области стержень достиг спондилолистезного винта в вогнутой области

ся с легкостью. То же самое проводится и с выпуклой стороны дуги искривления, не забывая при этом про риск дислокации винтов. Ассистент может все еще корректировать, оказывая давление руками, во избежание дислокации при деротации. Размещается один или два поперечных коннектора между стержнями и проводится спондилодез аутокостью. Рана послойно сшивается и перевязывается. Результаты проведенного лечения оценены SPSS статистическим анализом. Индекс вероятности 0,05.

Результаты. Степень основного изгиба $82,78^\circ \pm 19,89^\circ$ (мин. 57° , макс. 120°). Графики изгиба и среднее значение $21,58^\circ \pm 14,46^\circ$ ($26,10^\circ \pm 13,69^\circ$; мин. $2,0^\circ$, макс. $40,1^\circ$) определены для того, чтобы измерить мобильность дуги искривления. Это означает, что все больные были с ригидными деформациями ($t:2,01$; $p>0,05$). Средняя послеоперационная коррекция основных изгибов составила $50,08^\circ \pm 13,23^\circ$

($60,49^\circ \pm 14,14^\circ$; мин. $33,5^\circ$, макс. $82,3^\circ$) со статистической значимостью ($t:14,85$; $p<0,01$) (таблица).

Операции проводились без нейромониторинга, неврологические нарушения пациентов не наблюдались. У одного из пациентов произошла послеоперационная декомпенсация туловища, которая была скорректирована дополнительной фиксацией L4 позвонка. Осложнений, связанных с хирургической инфекцией, вторичным смещением винтов, кровопотерей и летальностью, не наблюдалось.

Клинический пример 1. 19-летний пациент мужского пола принят в клинику с тяжелым и ригидным правосторонним торакальным идиопатическим сколиозом (123° по Коббу), с декомпенсацией туловища. Основная дуга была ригидной с мобильностью в 2° . Пациенту проведены предоперационные исследования и предложена операция коррекция позвоночника транспедикулярной системой с задним спонди-

Индикативные статистические данные

	Среднее значение	Предел
Возраст, лет	$19,04 \pm 5,62$	12-32
Угол Кобба, $^\circ$	$82,78 \pm 19,89$	57-120
Мобильность дуги (степень), $^\circ$	$21,58 \pm 14,46$	2-40,1
T	2,01	
P	$>0,05$	
Коррекция (степень), $^\circ$	$50,08 \pm 13,23$	33-82
T	14,85	-
P	$<0,01$	-
%FLEX,**	$26,10 \pm 13,69$	-
%COR,***	$60,49 \pm 14,14$	-
T	-15,42	-
P	$<0,01$	-

лодезом. Операция была проведена с помощью корригирующего маневра вращения дуги. В послеоперационных радиографических снимках показано, что деформация была корригирована на $57,7^\circ$, что составляет 47% коррекции. Пациент был очень доволен результатом (рис. 2).

Клинический пример 2. 14-летняя пациентка обратилась в нашу клинику с ригидным правосторонним идиопатическим сколиозом торакального типа (110° , по Коббу). Основной изгиб был ригидным с мобильностью $11,4^\circ$. Пациентке проведены предоперационные исследования и предложена операция коррекции позвоночника транспедикулярной системой с задним спондилодезом. Операция была проведена с помощью корригирующего маневра вращения дуги. В послеоперационных радиографических снимках показано, что деформация была корригирована до $74,7^\circ$, что составляет 68° коррекции. После 9 мес. пациентка была принята в клинику с целью последующей операции для дополнительной коррекции, в ходе которой мы уменьшили изгиб стержней во фронтальной плоскости, разместив еще 2 винта с вогнутой стороны искривления. Добавочно мы достигли 10° коррекции, т.е. 77,2%. Пациентка удовлетворена результатом (рис. 3).

Обсуждение. Таким образом, оперативная коррекция сколиотических деформаций с помощью полиаксиальных транспедикулярных систем проводится деротационным маневром, 3-стержневой техникой, прямой деротацией позвоночного тела, сегментарной деротацией и консольными маневрами [4].

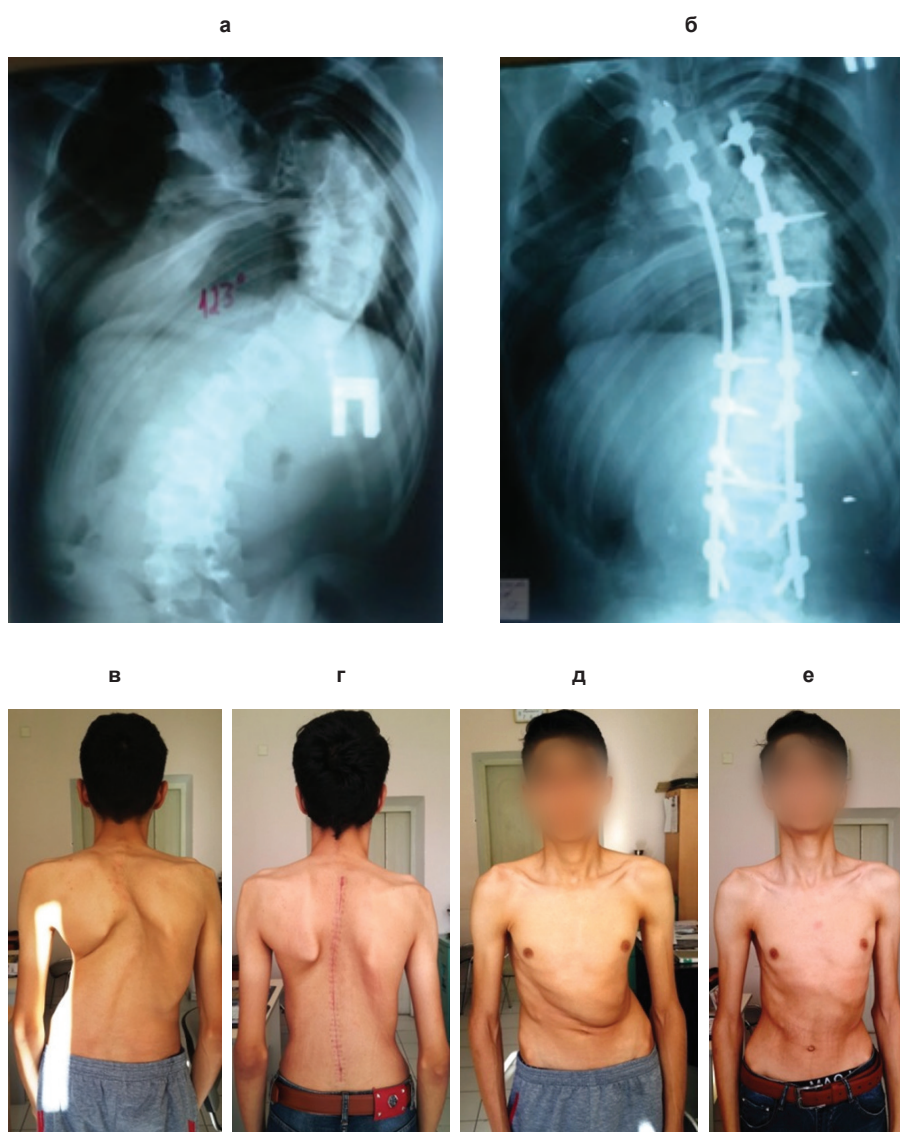


Рис. 2. Рентгенограммы позвоночника больного до (а) и после (б) операции. Фотография спины больного до (в) и через 6 мес. (г) после операции. Фотография туловища спереди до (д) и после (е) операции

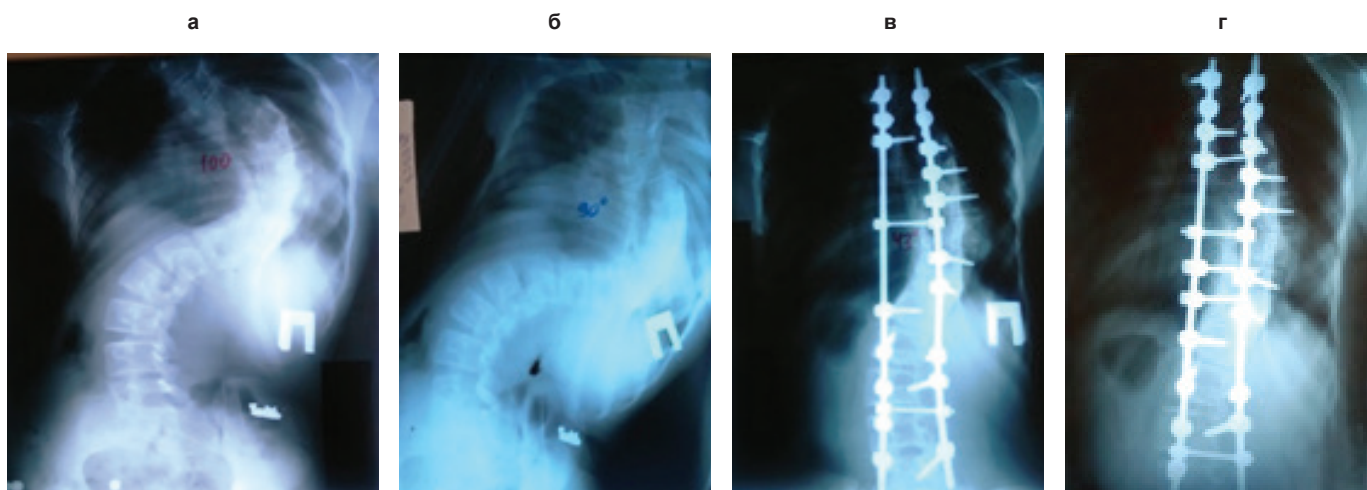


Рис. 3. Рентгенограммы позвоночника пациентки до (а) и после (в) операции. Б – рентгенограмма пациентки до операции в функциональном положении, г – после второй операции – дополнительной коррекции

В первую очередь, при классическом консольном маневре предусматривается изгиб стержней с использованием изгибателя стержня на выпуклой стороне, при уже установленных винтах и стержне. Мы думаем, что это будет недостаточно эффективным в деформациях 90-120°. Очевидно, традиционный консольный маневр в случаях ригидного сколиоза сделает необходимым тяжелые операции, такие как передние дискэктомии или педикулярные остеотомии.

Мы дали модифицированному маневру название "вращение дуги". Первое движение корригирует деформацию во фронтальной плоскости, которая начинается с 3 винтов на краиниальной дуге деформации и помогает получить первичную коррекцию путем поворота стержня во фронтальной плоскости. Дальнейшие этапы коррекции складывались из классических корригирующих маневров. Коррекция основной дуги искривления составила $82,78^{\circ} \pm 19,89^{\circ}$ (мин. 57° , макс. 120°). Деформации пациентов были ригидными, коррекция изгибов на графиках изгибов ($26,10\% \pm 13,69\%$) не была статистически значительной ($p > 0,05$). Среднее значение коррекции основных изгибов $60,49\% \pm 14,14$ со статистическим значением ($p < 0,01$). В это время процентные показатели постоперативной коррекции были выше, чем коррекция изгибов на графиках изгибов со статистическим значением ($p > 0,01$).

Возможно получение достаточной радиологической и косметической коррекции при выполнении этого маневра на соответствующих выпуклых и вогнутых участках сколиотической дуги.

В традиционной методологии коррекции тяжелых сколиозов требует вертебральной остеотомии Ponte, педикулярной остеотомии (PSO) или удаления тела позвонка, что приводит к возрастанию кровотечения, времени операции и рискам неврологических осложнений. Согласно С. Saifi и соавт., преходящие неврологические осложнения могут достигать 13,8%, стойкие неврологические осложнения – 6,3%, при 50-70% коррекции во время резекции позвоночного столба [8]. Согласно нашим исследованиям, похожие показатели коррекции получены и у нас, но мы не наблюдали неврологических осложнений у наших пациентов. Это мы связываем с потерей нужды в вертебральных остеотомиях при проведении предложенного маневра вращения дуги.

Согласно А. Senkoylu и соавт., в целях снижения риска дислокации при классическом консольном маневре должны быть применены несколько спондилолистезных винтов с продолговатыми головками [9].

Мы постарались показать это как отдельный маневр и продемонстрировать его силу без остеотомии. Нетрудно разместить стержень при вытяжении позвоночника для получения пассивной коррекции. Но для этого требуется помощь двух людей: один должен тянуть больного от подмышек, а другой – со стороны ног. Мы провели пассивную коррекцию, используя силу одного ассистента, который давил со встречной силой (ребра и тазовая область) на фронтальной поверхности.

Метод вытяжения применен в случаях тяжелого сколиоза. Галотракция использована в различных способах воздействия – как в случае позвоночной остеотомии, так и после передней торакотомии. Недостатком методики является длинный срок госпитализации.

В 2018 г. J. Qiao и соавт. предложили 3-этапную хирургическую коррекцию при лечении тяжелых сколиозов [7]:

1-й этап – проведение задней вертебральной остеотомии Смит-Петерсена; 2-й – продолжительное вытяжение с большими грузами за плечевую область и бедра; 3-й – задняя коррекция и фиксация в третьей фазе.

63 пациента участвовали в исследовании. Средний фронтальный угол Кобба основного изгиба был $118,7^{\circ}$ перед операцией, послеоперационная степень коррекции составила в среднем $57,3^{\circ}$ (55%). Согласно J. Qiao и соавт., наблюдалось смещение 17 винтов у 12 пациентов в первой фазе операции, которые были при последней фазе скорректированы. Ранение плевры было у 2 пациентов. У одного из них отмечалось плевральное выделение, ему был наложен закрытый торакальный дренаж. У одного из пациентов отмечено кратковременное послеоперационное неврологическое расстройство. Всего осложнений было 19,0% после первой операции и 4,8% после последней. Два пациента страдали от паралича плечевого сплетения и у одного случился паралич бедренного нерва. После консервативного лечения функции нервов восстановились. Два пациента имели кратковременную гематурию. Один из пациентов имел желудочно-кишечные симптомы, и эти симптомы были смягчены после снижения груза, примененного для вы-

тяжения. У двух пациентов отмечался тромбоз глубоких вен (DVT), одному из пациентов наложен венозный фильтр. Осложнения, связанные с растяжением, составили 11,1% [7].

Мы при предложенной модифицированной технике вращение дуги не наблюдали каких-либо спонтанных смещений (pull-out) винтов. Плевральных осложнений не было отмечено вследствие отсутствия необходимости торакопластики. Послеоперационная неврологическая недостаточность также не отмечена.

В литературе имеется много сведений о сложности позвоночных остеотомий и рисков осложнения, включая риски неврологического геморрагического характера. Modi H.N. и соавт. разработали и сделали отчет о результатах задней полисегментарной вертебральной остеотомии (PMVO) для коррекции тяжелого идиопатического и нейромускулярного сколиоза [5]. Средний показатель количества уровней остеотомии $4,2 \pm 0,8$ (норма 3-5). Средний показатель угла Кобба перед операцией составил $99,2^{\circ} \pm 29,6^{\circ}$, после операции этот показатель снизился до $44,7^{\circ} \pm 12,3^{\circ}$. Коррекция фронтальной деформации составила, по данным авторов, 54,3%. Средний показатель потери крови и времени операции соответственно 3015 ± 1213 мл и $6,01 \pm 1,09$ ч. У 3 пациентов отмечались респираторные осложнения, у 2 – произошёл гемоторакс, у 1 – ателектаз легкого. У 2 пациентов отмечались осложнения, связанные с имплантатами, у 1 – перелом винта. Длинные сроки постельного режима накладывали психологический стресс на пациентов.

Вывод. Разработанная нами методика вращение дуги с целью коррекции тяжелого ригидного сколиоза позволяет значимо достичь коррекции и избежать послеоперационных осложнений, связанных с остеотомиями и дискэктомиями, выполняемыми при классическом варианте оперативного лечения.

Маневр может проводиться без нейромониторинга и со снижением расходов на операцию, поскольку нет необходимости в остеотомии.

Литература

1. Ayhan S., Aykac B., Yuksel S., Guler U.O., Pellice F., Alanay A., Perez-Guerso F.J., Acaroglu E. ESSG European Spine Study Group. Safety and efficacy of spinal osteotomies in adult spinal deformity: what happens in the first year? *Eur Spine J.* 2016; 25(8): 2471-2479.
2. Cotrel Y., Dubousset J., Guillaumat M. New

universal instrumentation in spine surgery. *Clin Orthop*. 1988; 227: 10–23.

3. Chang KW. Cantilever bending technique for treatment of large and rigid scoliosis. *Spine* 2003; 28(21): 2452–2458.

4. McAfee PC. Complications of anterior approaches to the thoracolumbar spine: emphasis on Kaneda instrumentation. *Clin Orthop*. 1994; 306: 110–119.

5. Modi HN, Suh SW, Hong JY, Yang JH. Posterior multilevel vertebral osteotomy for severe and rigid idiopathic and nonidiopathic kyphoscoliosis: a further experience with mini-

mum two-year follow-up. *Spine (phila pha 1976)* 2011 Jun 15; 36(14) : 1146–53. Doi 10.1097/brs.0b013e3181f39d9b

6. Pratali RR, Martins SM, Santos FPED, Barsotti CEG, Oliveira CEAS. The use of three-column osteotomy in the treatment of rigid deformities of the adult spine. *Rev Bras Ortop* 2018; 53(2): 213–220.

7. Qiao J, Xiao L, Xu L, Liu Z, Sun X, Qian B, Zhu Z, Qiu Y. Skull-femoral traction after posterior release for correction of adult severe scoliosis: efficacy and complications *BMC Musculoskeletal Disord*, 2018; 19: 277.

8. Saifi C, Laratta JL, Petridis P, Shillingford JN, Lehman RA, Lenke LG. Vertebral column resection for rigid spinal deformity. *Global Spine J* 2017; 7(3): 280–290.

9. Senkoylu A, Cetinkaya M. Correction maneuvers in the surgical treatment of spinal deformities. *EFORT Open Rev* 2017; 2 (5): 135–140.

10. Trobisch PD, Hwang SW, Drange S. PSO without neuromonitoring: analysis of peri-op complication rate after lumbar pedicle subtraction osteotomy in adults // *Eur Spine J*. 2016 Aug; 25(8): 2629–32. doi: 10.1007/s00586-015-4278-2.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.08

УДК617.723.2:616.31.002

СПбГПМУ МЗ РФ: **КЛАВДЕНКОВА Вера Алексеевна** – студентка, vera1klavdenkova@yandex.ru, **БЕЛОЗЕРОВ Константин Евгеньевич** – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии, **ЯКОВЛЕВ Александр Александрович** – клинический ординатор кафедры, **ШОГЕНОВА Заира Сихатгериевна** – клинический ординатор кафедры, **АНДАРЬЯНОВА Любовь Ильдаровна** – клинический ординатор кафедры, **ГАЙДАР Екатерина Владимировна** – к.м.н., врач ревматолог клиники СПб ГПМУ, **МАСАЛОВА Вера Васильевна** – врач ревматолог, ассистент кафедры, **КОРНИШИНА Татьяна Леонидовна** – врач детский кардиолог, ассистент кафедры, **ИСУПОВА Евгения Алексеевна** – к.м.н., врач ревматолог клиники СПб ГПМУ, **СНЕГИРЕВА Людмила Степановна** – врач ревматолог клиники, врач высшей квалификации. категории, **КАЛАШНИКОВА Ольга Валерьевна** – к.м.н., доцент СПб ГПМУ; врач ревматолог, зав. педиатрич. отделением № 3 клиники, **СОРОКИНА Любовь Сергеевна** – врач ревматолог клиники, **КАНЕВА Мария Александровна** – врач ревматолог клиники, **НИКИТИНА Татьяна Николаевна** – врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии клиники, **ЛИХАЧЕВА Татьяна Серафимовна** – ассистент кафедры госпитальной педиатрии, **ЧИКОВА Ирина Александровна** – к.м.н., доцент СПб ГПМУ, **ГАБРУССКАЯ Татьяна Викторовна** – врач-гастроэнтеролог, ассистент кафедры; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, вед.н.с.- зав. лаб. ЯНЦ КМП; **Аргунова Вера Мамична** – зав. отделением РБ№1-Национального центра медицины МЗ РС(Я); **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – к.м.н., врач РБ№1-НЦМ; **БОЕСКОРОВА Саргылана Гаврильевна** – ординатор кафедры МИ СВФУ; **ЛЕОНТЬЕВА Людмила Викторовна** – врач-ревматолог, Якутский научный центр комплексных медицинских проблем; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой СПб ГПМУ; **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф. СПб ГПМУ, kost-mikhail@yandex.ru.

В.А. Клавденкова, К.Е. Белозеров, А.А. Яковлев, З.С. Шогенова, Л.И. Андарьянова, Е.В. Гайдар, В.В. Масалова, Т.Л. Корнишина, Е.А. Исупова, Л.С. Снегирева, О.В. Калашникова, Л.С. Сорокина, М.А. Канева, Т.Н. Никитина, Т.С. Лихачева, И.А. Чикова, Т.В. Габрусская, Т.Е. Бурцева, В.М. Аргунова, П.А. Слепцова, С.Г. Боескорова, Л.В. Леонтьева, В.Г. Часнык, М.М. Костик

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА В РОССИИ: ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЛИНИК САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ЯКУТИИ

В статье представлено сплошное многоцентровое ретроспективное когортное исследование пациентов с болезнью Бехчета (ББ). ББ – редкий системный васкулит с мультиорганным поражением. Учитывая мультиорганность поражения, ББ требует изучения и внимания со стороны врачей разных специальностей.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, васкулит, голимумаб, этанерцепт, язвы.

The article presents a continuous multicenter retrospective cohort study of patients with Behcet's disease (BD). BD is a rare systemic vasculitis with a multi-organ lesion. Given the multi-organ nature of the lesion, BD requires thorough study and attention from doctors of different specialties.

Keywords: Behcet's disease, vasculitis, golimumab, etanercept, ulcers.

Введение. Болезнь Адамантиадиса — Бехчета (Behçet's Disease, ББ, M35.2) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов разного калибра и локализации, с преимущественными клиническими проявлениями, включающими рецидивирующие язвы полости рта и гениталий, увеит, а также поражение суставов, органов желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы [2,3]. ББ имеет очень широкое географическое распространение с преобладанием в странах Азии и Ближнего Востока, ранее ББ называли болезнью Великого шелкового пути, который соединял Китай, Индию, страны Ближнего Востока, в том числе Турцию. Самая высокая распространенность была зарегистрирована в Северном Китае и Иране (100 случаев на 100 000 населения) и

Турции (80–370,0 соответственно). В Западной Европе ББ отмечена значительно реже: 0,1 на 100 000 в Швеции, 7,1 во Франции и 15,9 в Южной Италии [2,21]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Париже, показало, что распространенность ББ у лиц североафриканского или азиатского происхождения значительно выше, чем у населения европейского происхождения. Аналогичная особенность отмечена в Германии [2,21]. Заболевание встречается практически в любом возрасте, с преобладанием дебюта у молодых взрослых, чаще болеют мужчины. Задержка в установлении точного диагноза составляет не менее трех лет, даже в странах, эндемичных по ББ.

Этиология и патогенез ББ, как и большинства системных иммунных заболеваний, в настоящее время до кон-

ца не изучены. Предполагается, что в возникновении данного заболевания играют роль иммунологические, генетические и инфекционные факторы. В качестве триггерного фактора описана роль как вирусных, так и бактериальных инфекций, в частности стрептококка или вирусов простого герпеса [23]. В качестве генетического маркера предрасположенности выделяют антиген HLA-B51, входящий в состав семейства генов *HLA-B5*. У HLA-B51-позитивных пациентов обнаруживается гиперфункция нейтрофилов. Продукция цитокинов Т-лимфоцитами у пациентов с ББ смещена в сторону Т-хелперов 1-го типа (Th1), особенно в стадии обострения [23]. IL-1 β , IL-6 и TNF- α играют важную роль в индукции иммунного ответа при ББ и, следовательно, представляют собой потенциальные терапевтические мишени для заболевания. IL-1 и IL-6 вместе с IL-21 и IL-23 участвуют в активации Т-клеток, а TNF- α – в индукции аутоиммунитета [14]. Как уже отмечалось, васкулит при ББ поражает сосуды практически всех типов и размеров. Поражение венозной системы встречается чаще, чем поражение артериальной. Вовлечение вен приводит как к поверхностному тромбофлебиту, так и тромбозу глубоких вен [16]. Механизмы тромбоза при ББ до сих пор не выяснены. Предполагается, что дисфункция эндотелия и нейтрофильная инфильтрация сосудистой стенки являются ключевыми факторами в тромботическом процессе [27]. Нейтрофилы способны усиливать хемотаксис и эффекторную реакцию с образованием активных форм кислорода, фагоцитозом, образованием нейтрофильных внеклеточных лову-

шек и секрецией цитокинов, способных вызывать Th1-опосредованный иммунный ответ. Более того, активные формы кислорода, продуцируемые нейтрофилами, вносят вклад в эндотелиальную дисфункцию и, посредством модификации структуры фибриногена, в развитие тромбоза [25].

В 1990 г. были представлены критерии International StudyGroup (ISG), которые наиболее часто используются в реальной медицинской практике и отражают клиническую картину [2,27]. С 2014 г. выпущена обновленная редакция этих критериев - International Criteria for Behçet's Disease (ICBD), где тест патергии был не обязательным, однако полезным методом [2,3]. В 2016 г. были разработаны критерии для детских форм ББ «Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease», в которых тест патергии не включен вовсе [20]. Сравнение диагностических критериев для наглядности представлено в табл. 1. Удобен для практикующих докторов и индекс BDCAF (BehçetDiseaseCurrentActivityForm), который позволяет оценить общую активность ББ [3].

Цель исследования - описать клинические, лабораторные, инструментальные характеристики и исходы болезни Бехчета у пациентов из разных регионов Российской Федерации.

Материалы и методы исследования. В сплошное многоцентровое ретроспективное когортное исследование мы включили данные из историй болезни пациентов, проходивших в 2014-2021 гг. обследование в 3-м педиатрическом и офтальмологическом отделениях клиники Санкт-Петербургского государственного

педиатрического медицинского университета, в ревматологическом отделении Якутской республиканской клинической больницы и кардиоревматологическом отделении Педиатрического центра Республиканской больницы №1-Национального центра медицины. Оценивали эпидемиологию, семейный анамнез, клинические и лабораторные особенности, варианты лечения и исходы. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort (PEDBD) 2016 г. [20].

Результаты. В исследование включены данные о 42 пациентах разного возраста, пола и расовой принадлежности. Распределение по полу было примерно одинаковым, преобладали лица европейского происхождения. Дебют в детском возрасте был у 63,4% пациентов, однако у одного пациента достоверного возраста дебюта установить не удалось. Отягощенность семейного анамнеза по иммунопатологическим заболеваниям описана у 2 пациентов: псориаз по материнской линии (n=1), болезнь Крона (n=1). У двух пациентов у родственников по материнской линии были рецидивирующие язвы полости рта и гениталий, однако диагноз болезни Бехчета у них установлен не был.

Клинические проявления. Среди клинических проявлений у подавляющего большинства пациентов (n=39, 92,8%) отмечались рецидивирующие афты/язвы ротовой полости, в то время как язвы гениталий отмечались у половины больных (n=21, 50%). Наиболее частым дебютным проявлением ББ были язвы слизистой полости

Таблица 1

Диагностические критерии болезни Бехчета [2,3,35,20]

International StudyGroup (ISG), 1990		International Criteria for Behçet’s Disease (ICBD), 2014		Consensus classification criteria for paediatric Behçet’s disease from a prospective observational cohort: PEDBD, 2016	
Основной признак	Рецидивирующие язвы полости рта	Афтозный стоматит	2	Поражения слизистых оболочек полости рта	1
Дополнительные признаки	Рецидивирующие язвы гениталий	Язвы гениталий	2		
		Поражение глаз	2	Поражение гениталий	1
	Поражение кожи	Поражение кожи	1	Поражения глаз	1
		Поражение нервной системы	1	Поражение нервной системы	1
	Положительный тест патергии	Поражение сосудов	1	Признак васкулита	1
		Положительный тест патергии	1*		
Язвы полости рта + 2 дополнительных признака		Необходима сумма баллов ≥4. * Учитывается только при факте проведения теста, не является обязательным		Необходимы три из шести пунктов	

рта (n=29/40, 72,5%), что было поводом для обращения к специалистам. Достаточно часто встречались поражение глаз (передний, задний увеит, иридоциклит) (n=18/42, 42,9%), суставной синдром (артрит или длительные артралгии) (n=24/42, 57,1%), гораздо реже встречались вовлечения нервной системы (n=9/42, 21,4%) и желудочно-кишечного тракта (n=15/42, 35,7%), лихорадочный синдром зафиксирован у 5 пациентов (11,9%). Интересен факт формирования у одного пациента тромба в полости правого желудочка, а также тромбоэмболии легочной артерии у пациента с наследственной тромбофилией (мутация в гене PAI-4G/4G). Также нами отмечено, что у 4 пациентов была установлена болезнь Крона. Тест патергии был проведен у 6 пациентов и у половины он оказался положительным.

Лабораторные изменения. Лабораторно отмечалась умеренная воспалительная активность: повышение СОЭ у 12/42 (28,6%) пациентов с максимальными цифрами до 65 мм/ч и СРБ у 11/42 (26,2%), однако оценить максимальные значения не представляется возможным ввиду разных референтных значений лабораторий и способов определения. Специфические иммунологические тесты исследовались не во всех случаях: у 6/12 (50%) обследованных пациентов был обнаружен HLA-B51, у 2/5 (40%) – антиген HLA-B27. У одного были выявлены HLA A1, 25; B7,35.

Основным способом лечения болезни Бехчета были системные глюкокортикостероиды (71,4%). Также использовались небиологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (n=29/42, 38,7%), в частности метотрексат, микофеноловая кислота, азатиоприн, колхицин, циклофосфамид. Колхицин использовался у 18 пациентов (42,9%). Кроме того, применялась терапия генно-инженерными иммунобиологическими препаратами (ГИБП) различных групп. Блокаторы ФНО-альфа (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб) использовались у 11 пациентов (26,2%), ингибитор интерлейкина-1 (канакинумаб) у одного, ингибитор интерлейкина-6 (тоцилизумаб) у двух, а также у одного пациента применялся блокатор янус-киназ - тофаситиниб. Ввиду недостатка информации оценить долгосрочную перспективу удалось лишь у 24 пациентов, из которых только 5 смогли достичь ремиссии и обострений зафиксировано не было. Среди тех, кому был назначен ГИБП,

Таблица 2

Характеристика пациентов с болезнью Бехчета

Параметр	Результат, n (%) м/ж
Демография	
Пол, м/ж	19 (45,2) / 23 (54,7)
Дебют заболевания в детском возрасте	26/41 (63,4)
Азиаты/европейцы	12 (28,6) / 30 (71,4)
Клинические проявления	
Язвы полости рта	39 (92,8)
Язвы гениталий	21 (50)
Лихорадка	5 (11,9)
Поражение глаз (увеит)	18 (42,9)
Поражение кожи (узловатая эритема, панникулит)	19 (45,2)
Тест патергии	3/6 (50)
Поражение центральной нервной системы	9 (21,4)
Поражение желудочно-кишечного тракта	15 (35,7)
Артралгия/артрит	24 (57,1)
Тромбозаскулит (венозный тромбоз)	6 (14,3)
Лабораторные характеристики	
Скорость оседания эритроцитов, Ме (25%-75%)	26 (21-65)
Ускорение скорости оседания эритроцитов	12 (28,6)
Повышение С-реактивного белка (> 5 мг/л)	11 (26,2)
Анемия	8 (19)
Серопозитивность по ревматоидному фактору	2/11 (18,2)
Наличие антигена HLA-B27	2/5 (40)
Наличие антигена HLA-B51	6/12 (50)
Терапия	
Системные кортикостероиды	30 (71,4)
Метотрексат	4 (9,5)
Микофеноловая кислота	1 (2,3)
Азатиоприн	11 (26,2)
Колхицин	18 (42,9)
Циклофосфамид	4 (9,5)
Ингибиторы ФНО-а	16 (38,1)
Этанерцепт	1 (2,3)
Адалимумаб	7 (16,7)
Голимумаб	4 (9,5)
Инфликсимаб	4 (9,5)
Канакинумаб	1 (2,3)
Тоцилизумаб	2 (4,7)
Тофаситиниб	1 (2,3)
Исходы	
Ремиссия	5/24 (20,8)
Смена ГИБТ	3/11 (27,3)
Сопутствующая патология	
Болезнь Крона	4 (9,5)
Бронхиальная астма	1 (2,3)

Примечание. ФНО-а – фактор некроза опухолей-а.

трем пациентам потребовалась переключение на другой препарат, по причине недостаточной эффективности и контроля над заболеванием. Подробная демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

В исследовании IsabelleKoné-Paut и др. были проанализированы 86 случаев ББ из Турции, Франции, Ирана и Саудовской Аравии. Ученые отметили половые различия в клинической картине ББ у детей. Несмотря на то, что пол не влиял на возникновение ББ, пациенты мужского пола имели более злокачественное течение, поскольку у них был выявлен повышенный риск некротического фолликулита, заболеваний глаз и сосудистых осложнений, включая артериальные аневризмы и тромбоз глубоких вен. У девочек течение заболевания было более доброкачественным, наблюдались изолированные поражения слизистых и артрит [22]. Возможно, в патогенезе более злокачественного течения ББ у пациентов мужского пола одна из ролей принадлежит тестостерону, поскольку он не только влияет на функции нейтрофилов, но также изменяет уровни экспрессии IL-10, TLR4, IL23R, CCR1, ERAP1 на мононуклеарных клетках и нейтрофилах [34]. В исследовании, включавшем 3382 пациента с ББ с октября 1986 г. по декабрь 2005 г. в отделении Бехчета медицинской школы Университета Анкары и в частной клинике Атамака, установлено, что 110 детей (3,3%) заболели в детском возрасте. Все пациенты были жителями Турции, соотношение мальчики/девочки составило 1,7:1. Возраст манифестации составил от 1 до 16 лет (средний $11,63 \pm 3,46$), а возраст постановки диагноза – от 6 до 16 лет (средний $14,15 \pm 2,13$), что указывает на наличие задержки в постановке диагноза в 2-3 года [9]. В зависимости от наличия основных и второстепенных симптомов выделяют несколько типов ББ (табл. 3).

Начальными проявлениями ББ чаще всего являются рецидивирующие язвы в полости рта и генитальные язвы. Поражениями кожи могут быть, и достаточно часто, папулопустулезные высыпания и узловатая эритема [9]. Среди наших пациентов язвы полости рта, гениталий были наиболее частыми симптомами, тогда как кожные проявления встречались реже. Наиболее частыми абдоминальными жалобами являются боль в животе, диарея, тошнота, похудение и вздутие живота, что приводит пациен-

тов с ББ к гастроэнтерологу. Согласно литературным данным, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) поражается у 15-50% пациентов, на основании жалоб и симптомов, и у 0,7-30% на основании результатов инструментальных исследований, причем вовлечение ЖКТ в процесс у детей отмечается чаще [13, 18, 35]. Отличительной особенностью гастроинтестинального синдрома у ББ служит вовлечение в процесс любой области ЖКТ, диффузное поражение встречается не более чем у 15% пациентов, чаще имеет место локальное язвенное поражение с локализацией в тонком и толстом кишечнике [35]. Наиболее сложной задачей является дифференциальная диагностика ББ и воспалительных заболеваний кишечника

(ВЗК). В нашей когорте вовлечение ЖКТ было у 15/42 (35,7%), при этом у 4 пациентов диагностирована болезнь Крона.

Предполагаются следующие «красные флаги», отмечаемые на эндоскопическом исследовании кишечника (фиброколоноскопии), характерные для ББ: большие (более 1 см), круглой или неправильной формы язвы, с перфорированным внешним видом, обычно располагаются в глубоких слоях; продольные язвы встречаются редко; менее шести круглых и очаговых язв [35].

Что касается столь грозного осложнения некоторых ревматологических заболеваний - синдрома активации макрофагов (САМ), то для ББ это не

Таблица 3

Типы болезни Бехчета [31]

Полный тип ББ	Неполный тип ББ	Вероятный
Наличие 4 основных симптомов: рецидивирующие афты/язвы ротовой полости, язвы на гениталиях, поражение глаз (передний/задний увеит, васкулит сетчатки и др.), поражение кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит и др.)	Наличие 3 основных симптомов, либо 2 основных и 2 второстепенных, либо наличие рецидивирующего воспаления глаз в сочетании с одним или несколькими основными признаками	Наличие только 2 основных симптомов либо 1 основного и 2 второстепенных

Таблица 4

Лабораторная и инструментальная диагностики болезни Бехчета

Лабораторные данные	Инструментальные данные
Общий анализ крови: увеличение СОЭ, анемия легкой степени, нейтрофильный лейкоцитоз (в активной стадии болезни)	Рентгенография пораженных суставов (для выявления поражений суставов) и обзорная рентгенография легких (для выявления поражения сосудов легких)
Биохимический анализ крови: повышение С-реактивного белка, альфа-трипсина, оценка электролитов крови, печеночных проб, трансаминаз, липидного спектра	Флуоресцентная ангиография сетчатки (отек или ишемия желтого пятна)
Иммунологический анализ крови: повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, повышение ревматоидного фактора	УЗИ органов брюшной полости (для выявления органического поражения органов ЖКТ)
Типирование HLA: обнаружение HLA-B51	ЭКГ (для выявления поражения сердца)
Общий анализ мочи: умеренная протеинурия, умеренная гематурия	ЭхоКГ (для выявления поражения клапанного аппарата и миокарда)
	ФГДС (для выявления язвенных и сосудистых поражений слизистой ЖКТ)
	Положительный феномен патергии

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФГДС – фиброгастроуденоскопия, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография.

столь характерная клиническая черта. В итальянском обзоре CAM при ревматологической патологии описывается 1 случай, ассоциированный с вирусом Эпштейн-Барр [10, 24]. Исследования у пациентов с ББ традиционно демонстрировали признаки значительной

активации моноцитов и макрофагов, а также увеличение числа и активацию циркулирующих Т-клеток и естественных киллеров [35].

Позитивность по антигену HLA-B51 имела место лишь у 12 (28,6%) пациентов, антиген HLA-B27 – у 2/5 (40%).

Определение HLA-B51 может быть полезно при подозрении на семейный случай ББ. По данным литературы, у пациентов с одновременной позитивностью по HLA-B27 и HLA-B51 отмечалось менее тяжелое течение увеита (реже вовлечение сетчатки, меньшее

Таблица 5

Дифференциальная диагностика болезни Бехчета [8,11]

Симптом	ББ	ЮИА, системный вариант дебюта	Узелковый периартериит	СКВ	Неспецифический аортоартериит Такаэсу	Саркоидоз	Болезнь Крона
Язвы во рту/на гениталиях	+	-	-	+	-	+(Саркоидные язвы)	+
Васкулит	Все калибры сосудов	-	Некротизирующий васкулит, аневризмы, стенозы или окклюзии артерий	Сосуды микроциркуляторного русла	Поражение различных сосудов (преимущественно крупного калибра)	-/+	-/+
Сыпь	Папулопустулезные высыпания и узловатая эритема	Эритематозная сыпь	Язвенные дефекты на коже	Эритема по типу бабочки, гелиотропная сыпь		Узловатая эритема	Узловатая эритема
Опорные точки	HLA B51, тест патергии, поражение всех типов сосудов	Артрит, сопровождающийся длительной лихорадкой	Специфическая гистологическая картина	АНФ, мультиорганное поражение, анти-тела к ДНК	Разница АД на конечностях, данные УЗИ сосудов, гипотрофия конечностей, поражение крупных сосудов	Исследование внутригрудных лимфоузлов лучевыми методами, бронхоскопия, спирография, гистологическое исследование	Данные эндоскопического исследования, повышение уровня фекального кальпротектина

Примечание. АД - артериальное давление, АНФ - антинуклеарный фактор, СКВ - системная красная волчанка, ЮИА - ювенильный идиопатический артрит.

Таблица 6

Дифференциальная диагностика поражений глаз при ББ [1,4, 19, 28, 29, 32, 33]

Симптом	ББ	ЮИА	Саркоидоз	HLA-B27-ассоциированный увеит	Нефрит (TINU)-синдром
Возраст дебюта	Чаще у людей средних лет	Чаще у детей	Чаще у детей	Чаще у пожилых людей	Чаще у детей и подростков
Поражение глаз	Двустороннее	Двустороннее	Двустороннее	Одностороннее	Двустороннее
Внутриглазное давление	Сначала нормальное или низкое, далее повышенное	Повышенное	Повышенное	Нормальное или низкое	Повышенное
Внеглазные проявления	Изъязвления полости рта, поражение кожи, васкулит	Лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозит	Артрит и поражения кожи	Спондилоартриты	Лихорадка, потеря веса, боль в животе и боку и артралгия (связанные с почечной дисфункцией)
Осложнения	Катаракта, повышение внутриглазного давления, макулярный отек или макулопатия и атрофия зрительного нерва	Палочкоядерная кератопатия, катаракта, задние синехии, глаукома, макулопатия, гипотония и амблиопия	Кератопатия, катаракта и глаукома	Окклюзия зрачка, катаракта, глаукома, дистрофия роговицы	Отек диска зрительного нерва, мультифокальный хориоидит, снижение остроты зрения

количество осложнений и меньшее применение хирургических методов), а также отмечен более благоприятный долгосрочный прогноз зрения, чем при увеите Бехчета, ассоциированном с HLA-B51 [30, 7, 5].

Нами предлагается следующий объем обследований при подозрении на ББ (табл. 4).

Для ББ существует особая форма пробы гиперчувствительности - тест (феномен) патергии, который представляет собой отсроченную реакцию кожи на укол иглой в дерму предплечья. Реакция считается положительной, если на месте укола образовалась папула или пустула спустя 48 ч. Отрицательным результатом считается только наличие эритемы [6].

Интересно, что в условиях новых вызовов, связанных с COVID-19, британское исследование показало, что пациенты с синдромом Бехчета не подвергались повышенному риску худших исходов. Но в то же время отмечается, что 32,2% пациентов с ББ имели обострение хотя бы одного симптома на фоне новой коронави

русной инфекции [26,12]. Конкретных данных, свидетельствующих о том, что пациенты с ББ вне зависимости от терапии были более восприимчивы к SARS-CoV-2 или к более тяжелым формам COVID-19, нет. В целом течение COVID-19 не отличалось от общепопуляционного, а тяжесть инфекции COVID-19 была преимущественно легкой [12,15].

В условиях современных представлений о персонифицированной медицине, а также важности психологической и социальной адаптации пациентов представляется важным формирование сообществ, где в тесной связи волонтеры, медики и пациенты обучаются жизни с хроническими заболеваниями. Такие мировые сообщества созданы для больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом и другими заболеваниями. Интересно, что в США уже существует подобное специальное сообщество для пациентов American Behcet's Disease Association – ABDA [17]. Однако в Российской Федерации в настоящее время такого сообщества нет.

При установлении диагноза болезни Бехчета актуальным вопросом является дифференциальная диагностика с другими заболеваниями (табл.5).

Для практикующих офтальмологов важна дифференциальная диагностика воспалительных изменений глаза для своевременной диагностики болезни Бехчета (табл. 6).

Заключение. Болезнь Бехчета требует изучения и внимания со стороны врачей и исследователей. В Российской Федерации врачи все еще недостаточно информированы об этом заболевании, что требует расширения перечня образовательных материалов и программ для врачей разных специальностей, учитывая мультиорганность поражения.

Работа поддержана грантом РНФ 20-45-01005.

Все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

(Список литературы остается в редакции и у авторов и может быть предоставлен ими по желанию читателя).

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

О.С. Унусян, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко, К.В. Комзин, Т.С. Варжапетян, Л.С. Унусян

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.09

УДК 616.31-08-039.71

Северо-Восточный федеральный университет, Якутск: **УНУСЯН Оник Саркисович** – аспирант Медицинского института, onikunusyan@gmail.com, **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института, incadim@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4044-3004, **АХРЕМЕНКО Яна Александровна** – к.м.н., доцент Медицинского института, yanalex2007@yandex.ru, **КОМЗИН Кирилл Васильевич** – ст. преподаватель Медицинского института, de_trout@mail.ru, **ВАРЖАПЕТЯН Тигран Сосович** – студент Финансово-экономического института, tigranvarzhapetian@gmail.com, **УНУСЯН Лариса Саркисовна** – студентка Медицинского института, lara.unusyan77@gmail.com.

Проведен обзор литературы об этиологических и патогенетических механизмах развития пародонтита. Основные известные этиологические и патогенетические механизмы развития пародонтита требуют проведения дальнейших исследований с целью расширения теоретических представлений, которые будут способствовать совершенствованию лечебно-профилактических мероприятий и повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: этиология, патогенез, хронический пародонтит, диагностика, комплексное лечение, профилактика, медико-социальная реабилитация.

A review of the literature on the etiological and pathogenetic mechanisms of the development of periodontitis was carried out. The main known etiological and pathogenetic mechanisms for the development of periodontitis require further research in order to expand theoretical concepts that will improve the treatment and prevention measures and improve the quality of life of patients.

Keywords: etiology, pathogenesis, chronic periodontitis, diagnosis, complex treatment, prevention, medical and social rehabilitation.

Введение. Заболевания пародонта являются актуальной проблемой медицины и стоматологии, что связано с их высоким уровнем частоты у на-

селения. Воспалительные заболевания пародонта как хронические очаги инфекции способствуют формированию и развитию различных общесо-

матических заболеваний [23, 38]. При этом воспалительно-деструктивные процессы тканей пародонта часто создают предпосылки для потери зубов, развития дисфункции зубочелюстной системы, патологических процессов желудочно-кишечного тракта, кроме того, ревматоидных полиартритов, эндокардитов, нефритов, гепатитов и т.д. [1, 21]. В связи с этим исследования, направленные на изучение патологических процессов тканей пародонта, имеют важное научное, теоретическое и практическое значение как для медицины, так и для стоматологии.

Проведенными исследованиями установлены основные этиологические и патогенетические механизмы развития пародонтита, но требуются дальнейшие исследования с целью расширения теоретических представлений о заболеваниях пародонта, которые будут учитываться для совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

Этиологическая характеристика болезней пародонта воспалительно-деструктивного характера. Высокий уровень частоты заболеваний пародонта среди населения определяет важность изучения болезней пародонта, необходимость совершенствования лечения, профилактики и их комплексной медико-социальной реабилитации [21]. Вследствие осложнений заболеваний пародонта к 35 годам происходит потеря от 4 до 9 зубов [1, 4]. Заболевания пародонта имеют широкий спектр клинических проявлений, которые включают различные формы гингивита (воспаление десны без потери зубодесневого прикрепления) и пародонтита (утрата тканей пародонта в результате воспаления). Так, при снижении иммунного статуса, наличии факторов риска и медиаторов воспаления, а также при возрастании количества пародонтопатогенных бактерий гингивит, как правило, переходит в пародонтит [5]. При этом возникает истинный патологический пародонтальный карман, что является резервуаром для оппортунистических патогенных бактерий, которые поддерживают пародонтит и могут способствовать прогрессированию заболевания [6]. На количественные и качественные изменения пародонтопатогенной микрофлоры в определенной степени оказывает влияние плохая гигиена полости рта [6, 25]. Рецессия десны при наличии патологического пародонтального кармана при запущенном нелеченном пародонтите мигрирует в апикальную сторону [29, 35].

Известно, что на формирование заболеваний пародонта оказывает непосредственное влияние микрофлора патологического пародонтального кармана [4]. Проведенными исследованиями доказано негативное воздействие микроорганизмов мягкого зубного налета на течение воспалительных процессов в тканях пародонта с выраженной их деструкцией [2-4]. При этом установлена и представлена характеристика вирулентности микроорганизмов в патогенезе пародонтита, что подтверждается проведенными экспериментальными исследованиями [2, 3, 33]. В последнее время проведенными многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных исследователей в полости рта обнаружено более 700 видов микроорганизмов [32]. При этом особую значимость в развитии пародонтита имеют около 15 видов пародонтопатогенных микроорганизмов, которые обладают высокоадаптивными и токсическими свойствами [7, 28]. Существует широкий спектр штаммов бактерий, где кроме флотирующих форм, есть микроорганизмы, способные создавать ассоциации для совместной вегетации с образованием биопленки в пародонтальном кармане. При этом в данных биопленках определяется динамическое равновесие бактерий, которые имеют защищенность от химических и физических противомикробных воздействий. В связи с этим современные этиологические факторы пародонтита характеризуют наличие кластерных микроорганизмов с приобретением совершенно новых для них свойств, которыми они не обладали до образования композиционных групп, где они становятся резистентными штаммами нечувствительными или слабо чувствительными к лечению [7].

В настоящее время имеются многочисленные сведения об основных причинах повышения вирулентности пародонтопатогенных микроорганизмов, что способствует развитию быстро прогрессирующего пародонтита [32]. Так, основными причинами возникновения агрессивных форм пародонтита являются *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*. Данные микроорганизмы выделяют продукты их жизнедеятельности, разрушающие коллагеновые волокна тканей пародонта, что определяет их агрессивность в развитии быстро прогрессирующего пародонтита [7, 15, 28]. Между тем проведенными исследованиями установлено, что имеются статистически

значимые различия количественных и качественных показателей микрофлоры у пациентов с генерализованной и локализованной формами агрессивного пародонтита. Так, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* часто выявляется при агрессивных формах локализованного пародонтита по сравнению с генерализованным пародонтитом. Кроме того, есть некоторые сведения, характеризующие участие вирусов герпеса, включая цитомегаловирусы, в этиопатогенезе локализованного ювенильного пародонтита. Проведенный анализ этиологических факторов быстро прогрессирующего пародонтита позволяет утверждать необходимость учета регулирующей роли иммунной системы в развитии патологических состояний тканей пародонта. Между тем у большинства детей, как правило, выявляется в относительной степени неагрессивная микрофлора, и только в некоторых случаях в ее состав могут входить микроорганизмы, обладающие высоким уровнем вирулентности, активно повреждающие костную ткань и связочный аппарат пародонта [1-4]. При низком уровне местного и общего иммунитета выраженный деструктивный процесс распространяется на различные структуры тканей пародонта, где выявляются определенные различия по глубине повреждения у лиц одинакового возраста. Изложенная клиническая ситуация характеризует периодичное течение хронического пародонтита, включающее самостоятельное затихание и резкое обострение заболевания при одинаковом уровне гигиенического состояния полости рта у различных пациентов [2, 3, 23].

Следует отметить, что в структуре воспалительных заболеваний пародонта определяется значительное преобладание хронического пародонтита, который может привести к потере внешне интактных зубов, а также нарушению функции всей зубочелюстной системы. Это в определенной степени связано с многочисленными местными и общими этиологическими факторами развития воспалительных заболеваний пародонта. Среди местных этиологических факторов немаловажное значение имеет зубной камень, который может появиться в над- и поддесневой локализациях. В целом он состоит из органических и неорганических компонентов, которые появляются при дисбалансе функции ротовой жидкости и наличии воспалительного процесса краевой десны [31]. При этом наличие воспаления краевой десны и

образование поддесневого зубного камня поддерживают воспалительный процесс и способствуют дальнейшему повреждению тканей пародонта, где зубной камень непосредственно связан с жизнедеятельностью пародонтопатогенных микроорганизмов [33].

Одним из этиологических факторов развития хронического пародонтита является функциональная травматическая перегрузка пародонта вследствие изменения окклюзионной нагрузки на различные группы зубов. Нарушение окклюзии травматического характера, как правило, имеет локализованный очаг, предполагает наличие дефектов зубных рядов, связанных с потерей зубов по поводу осложнений кариеса зубов и заболеваний пародонта, дизокклюзиями, повышенной стираемостью зубов, аномалиями положения зубов и т.д., создающие травмирующие узлы [21, 38]. При дефектах зубных рядов функциональная перегрузка тканей пародонта обуславливает наклон зубов в сторону его дефекта по типу зубоальвеолярного удлинения, которое способствует нарушению биомеханики и окклюзионного соотношения зубов. При этом происходят патологические изменения тканей пародонта, возникающие в зонах давления и зависящие от направления травмирующего фактора. Кроме того, нарушению функциональной деятельности тканей пародонта способствуют ретенционные пункты полифакторного происхождения, связанные с пришеечными кариозными полостями и кариесом корня, некачественно установленными пломбами, скученностью зубов, ортодонтическими аппаратами, коронками, кламмерами и седловидными частями протезов и др. Между тем такие врожденные мальформации органов и тканей полости рта, как мелкое преддверие полости рта, тяжи переходной складки и слизистой оболочки в области десны, также являются причиной развития локализованного пародонтита, где их устранение составляет основу успешного лечения [6, 25].

Необходимо подчеркнуть, что в структуре этиологических факторов развития пародонтита доминирующее влияние оказывают эндогенные факторы, которые связаны с наличием различных общесоматических заболеваний [5]. Среди вышеуказанных общих заболеваний наиболее важное значение для развития воспалительных заболеваний пародонта имеют эндокринные заболевания, особенно сахарный диабет (частота поражения тканей пародонта составляет 70-90%),

а также нервно-соматические заболевания, которые связаны с нарушением обмена веществ. Кроме того, воспалительно-деструктивным процессом тканей пародонта наиболее часто сопровождаются заболевания органов кровеносной системы, гиповитаминозы, различные инфекционные заболевания и патологии желудочно-кишечного тракта. При этом имеются сведения о том, что такие коморбидные состояния, как заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также избыточный вес и ожирение оказывают негативное воздействие на функциональное состояние тканей пародонта с последующим развитием хронического пародонтита [17, 31].

Важно отметить, что в литературных источниках имеются сведения о роли центральной нервной системы в развитии патологического процесса тканей пародонта воспалительного характера, что связано с нарушением регионального кровообращения, обусловленного нейровегетативными и нейрогормональными механизмами. Кроме того, выявлена взаимосвязь развития пародонтита с нарушением внутриутробного развития плода, которое создает предпосылки для формирования и развития заболевания пародонта воспалительного и дистрофического характера. Между тем определенную роль в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта играют такие факторы, как наследственность, пол, возраст, социально-экономическое положение и др. [17].

Таким образом, основным этиологическим фактором развития хронического воспалительного процесса тканей пародонта является взаимодействие пародонтопатогенной микрофлоры с иммунобиологической реактивностью организма, которое во многом зависит от местных, общих факторов риска и определяет клиническое течение заболеваний пародонта. В связи с этим необходимо учитывать эти факторы при проведении комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта, что будет оказывать позитивное действие на повышение эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Патогенетические механизмы формирования и развития патологических процессов тканей пародонта. В настоящее время считается, что в развитии воспалительных заболеваний пародонта первостепенное значение имеет синергическое взаимодействие микроорганизмов, включенных в сообщество биопленки

пародонтального кармана, в первую очередь основных представителей пародонтопатогенной микрофлоры, на фоне снижения неспецифической противомикробной защиты макроорганизма [11, 14]. При этом основными факторами развития дисбиоза полости рта являются применение антибиотиков, изменение состояния местного иммунитета, нарушения гормонального статуса, стрессовые воздействия на организм и различные аллергические реакции [7, 15]. Кроме того, важным патогенетическим механизмом развития воспаления краевой десны является неспецифическая реакция на микробную инвазию. Тем временем воспалительный процесс усугубляется при неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта, где определяется значительное утолщение мягкого зубного налета. Между тем наличие значительного количества зубных отложений и присутствие пародонтопатогенных микроорганизмов определяют интенсивность воспалительно-деструктивного процесса тканей пародонта [1, 4].

Следует отметить, что при пародонтите происходит нарушение микроциркуляции, которое способствует снижению уровня потребления кислорода тканями пародонта с последующим изменением плотности костной ткани альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей. При этом потеря зубов антагонистов приводит к снижению функциональной деятельности тканей пародонта, способствующее нарушению микроциркуляции и кислородному голоданию тканей пародонта. Тем временем продолжительная окклюзионная травма с механической перегрузкой способствует нарушению кровоснабжения тканей пародонта с образованием тромбозов сосудов, набуханий и деструкций коллагеновых волокон. При этом развивается остеопороз, приводящий к резорбции костной ткани альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей [21, 23]. Среди местных факторов риска особую клиническую значимость имеют патологическое соотношение зубов, кариозные полости в пришеечной области зубов, наличие ортодонтических аппаратов, некачественные реставрации с пломбировочными материалами, изготовленные с нарушением технологических особенностей кламмера коронки и седловидные части ортопедических конструкций, а также врожденные мальформации, связанные с наличием тяжелой слизистой оболочки в области десны и переходной складки,

мелким преддверием полости рта [5]. Данные местные факторы способствуют возникновению воспалительного процесса маргинальной десны, сопровождающегося нарушением функции микроциркуляторного русла с последующим развитием хронического локализованного или генерализованного пародонтита [29].

В настоящее время основными патогенетическими теориями возникновения хронического воспалительного процесса тканей пародонта являются экологическая и ключевая пародонтопатогенная теории, которые обуславливают переход микроорганизмов от состояния симбиоза к дисбиозу, приводящий к активизации условно-патогенной микрофлоры пародонтального кармана, где некоторые бактерии в небольших концентрациях взаимодействуют с воспалительными процессами тканей пародонта и тем самым поддерживают хроническое воспаление. Тем временем сформированное микробное сообщество захватывает и длительно удерживает нишу для обитания [14, 31]. При этом появление зон с недостаточным доступом кислорода и большое количество продуктов тканевого распада способствуют активному сдвигу в сторону анаэробных видов, которые обладают наибольшей патогенностью и вирулентностью [11, 14, 17].

В литературных источниках имеются сведения широкого спектра механизмов генетической изменчивости микроорганизмов, проявляющиеся в биоплёнках, которые направлены на создание эффективной защиты от иммунной системы макроорганизма и антимикробных препаратов [16]. Такие генетические изменения в микроорганизмах обуславливают появление их способности к персистенции и приобретению резистентности к широкому кругу антибиотиков. Кроме того, в процессе жизнедеятельности микробных клеток выделяются продукты метаболизма (аммиак, индол, сероводород), которые обладают токсическим действием на ткани пародонта. В то же время бактериальные ферменты (гингипаины, цистеиновые протеиназы и др.) оказывают непосредственное влияние на воспалительно-деструктивные процессы тканей пародонта с формированием патологического пародонтального кармана [4]. При этом воспалительный процесс способствует недостаточному доступу кислорода к тканям пародонта, где в продуктах тканевого распада создаются благоприятные условия для роста пародонтопато-

генных микроорганизмов и созревания бактериальной биопленки [8]. Такой патогенетический механизм хронического пародонтита способствует количественным и качественным изменениям структуры микроорганизмов, где в составе микробиома происходит активный сдвиг в пользу анаэробных видов, характеризующийся выраженной агрессивностью [7, 14, 28, 33].

В настоящее время проведенными исследованиями установлено наличие критического уровня микроорганизмов, при котором повышается интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта. При этом основными пародонтопатогенами, характеризующимися наиболее вирулентными и агрессивными свойствами, являются *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*. Кроме того, определена непосредственная взаимосвязь степени нарушения баланса микрофлоры с тяжестью течения пародонтита [7, 14, 15, 32].

Необходимо подчеркнуть, что в литературе имеются сведения о лимитировании интенсивности воспалительного процесса в патологическом пародонтальном кармане за счет выработки медиаторов воспаления, относящихся к цитокинам и хемокинам, которые при связывании их со специфическими рецепторами изменяют выживаемость таргетных клеток, где концентрация медиаторов в очаге воспаления становится достаточно высоким для локального воздействия [23, 38]. На интенсивность развития воспалительного процесса тканей пародонта оказывают влияние синтез IL-1 β и TNF- α , которые повышают адгезию нейтрофилов и моноцитов к клеткам эндотелия и усиливают синтез малых медиаторов воспаления (простогландинов E2 и F2 α , матриксных металлопротеиназ) фибробластами и макрофагами, вызывая при этом дегрануляцию нейтрофилов с активацией остеокластов, где одновременно происходит снижение миграции и активности остеобластов.

В последний период в литературе имеются сведения о разной интерпретации активности IL-4 авторами. При этом одним из вариантов считается то, что IL-4 повышает продукцию противовоспалительных цитокинов и способствует стабилизации очага прогрессирующей деструкции. Тем временем другой вариант интерпретации характеризует, что данный цитокин проявляет противовоспалительные свойства со стимуляцией противомикробного

иммунитета, вместе с тем отвечает за иммуноопосредованную деструкцию тканей пародонта. В связи с этим IL-4 в патогенезе воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта относится к группе ведущих провоспалительных цитокинов [4, 5, 23, 38].

Необходимо отметить, что в развитии хронического воспалительного процесса при пародонтите особое место занимает нарушение баланса между оптимальными концентрациями цитокинов и малыми медиаторами воспаления. Кроме того, немаловажное значение имеют нарушения соотношения между лигандом рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и остеопротегерином, деструктивными формами эйкозаноидов и противовоспалительными липидными медиаторами, а также матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами, которые оказывают непосредственное влияние на выраженность воспалительного процесса при пародонтите.

Следует отметить, что местный воспалительно-деструктивный процесс тканей пародонта, сопровождающийся формированием патологического пародонтального кармана, как правило, способствует поступлению в кровоток микробных клеток, токсинов и антигенов, тем самым инициирует появление и активизацию аутоиммунной реакции [9, 24]. Данная ситуация способствует привлечению системно активированных иммунных клеток в очаг воспаления тканей пародонта, которые обеспечивают более продолжительный локальный воспалительный ответ [12, 14].

Важно подчеркнуть, что непрерывная микробная инвазия и тканевой ответ на нее при хронических воспалительных заболеваниях пародонта в определенной степени зависит от свободнорадикального окисления, которое в норме является способом нейтрализации чужеродного агента [14]. Тем временем активные формы кислорода создают необходимые условия для формирования нейтрофилами внеклеточных ловушек, которые обладают противомикробными свойствами. При этом основными мишенями для повреждающего действия активными формами кислорода являются фосфолипиды мембран, белки, нуклеиновые кислоты. Между тем высокое содержание свободных радикалов нейтральных внеклеточных ловушек приводит к повреждению сосудов капиллярного русла и способствует нарушению кровообращения в тканях пародонта. Вышеизложенное свидетельствует о зна-

чимой патогенетической роли нейтрофилов к развитию и прогрессированию пародонтита [27, 34, 37].

На сегодняшний день доказана непосредственная взаимосвязь общесоматических заболеваний с сопротивляемостью тканей пародонта к патогенному влиянию микробного сообщества [19, 27]. Структура системных заболеваний, оказывающих негативное влияние на клиническое течение заболеваний пародонта, включает заболевания ЖКТ, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и мочеполовой систем, а также аутоиммунные заболевания, беременность и менопауза, психоэмоциональное перенапряжение и т.д. [18, 22]. При этом у больных сахарным диабетом значительно повышается тяжесть течения хронического пародонтита, где постоянный контроль уровня сахара в крови может уменьшить агрессивность воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта [19, 21, 27].

Необходимо отметить, что наличие в организме дефицита витаминов групп А, В, С и Е способствует возникновению и прогрессированию воспалительных заболеваний пародонта. При этом в литературе имеются сведения о том, что ген рецептора витамина D является одним из генетических маркеров пародонтита. Также доказано негативное влияние курения на микроциркуляцию в тканях пародонта, так как токсические вещества, содержащиеся во вдыхаемом дыме, вначале способствуют вазодилатации с резким увеличением кровотока, а через 30 мин возникает вазоконстрикция с уменьшением уровня кровотока [6, 21, 27].

Вышеизложенное характеризует наличие широкого спектра патогенетических механизмов формирования и развития воспалительных заболеваний пародонта, которые необходимо учитывать при проведении комплексных лечебно-профилактических мероприятий. При этом все патогенетические механизмы развития воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта до конца не изучены, что определяет дальнейшее проведение научно-исследовательских работ, направленных на совершенствование патогенетической терапии заболеваний пародонта.

Основные принципы совершенствования профилактики болезней пародонта на современном этапе. В настоящее время одной из важных задач является дальнейшее совершенствование оказания медицинской

помощи и профилактики стоматологических заболеваний [4, 5]. При этом, учитывая широкий спектр этиологических факторов и патогенетических механизмов развития воспалительных заболеваний пародонта и их индивидуальные особенности течения в каждом конкретном случае, лечение хронического генерализованного пародонтита должно быть комплексным и персонифицированным [3, 21, 23, 38]. Рациональное составление плана и организации лечебно-профилактических мероприятий проводится в тесном сотрудничестве врача-пародонтолога и пациента, где основные мероприятия включают системное и местное терапевтическое, при необходимости ортопедическое, хирургическое и ортодонтическое лечение, физиотерапевтические методы с проведением профессиональной гигиены полости рта, повышение иммунобиологической реактивности организма, а также обязательное диспансерное наблюдение [18, 20, 30].

Необходимо отметить, что в комплексном лечении хронического пародонтита ключевое значение имеет разрушение микробной биопленки, включающее инструментальное ее удаление с последующим выравниванием и детоксикацией поверхности корня, которое должно проводиться одномоментно или в течение 24 ч с целью предотвращения бактериальной реколонизации [30]. Кроме того, немаловажное практическое значение в этиопатогенетической терапии имеет обучение и воспитание пациентов по рациональной гигиене полости рта и контроль за ней с правильным подбором гигиенических средств, которые очень важны для достижения хороших результатов лечения и продления периода фазы ремиссии [13, 26].

При комплексном лечении хронического пародонтита необходимо обратить внимание на устранение местных факторов риска, способствующих развитию пародонтита. С этой целью рекомендуется проводить хирургическую коррекцию строения мягких тканей преддверия полости рта, кроме того, шинирование подвижных зубов, избирательное шлифование, ликвидацию супраконтактов зубов верхней и нижней челюстей. При этом общее лечение предусматривает применение антибактериальных препаратов в сочетании с противогрибковыми, а также про- и пребиотическими средствами, противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов. Средства,

контролирующие воспалительный ответ организма, применяются системно и локально, действие их будет направлено на восстановление баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами. Данная группа препаратов включает нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты провоспалительных цитокинов, рекомбинантные противовоспалительные цитокины, бисфосфонаты, антибиотики в субантимикробных дозах, пробиотики и пребиотики, а также тромбоцитарный фактор роста [18, 20]. Такое общее комплексное лечение следует применить при лечении пациентов с восприимчивостью к пародонтиту и часто повторяющимися обострениями при недостаточной эффективности традиционного лечения [26, 30]. Общее лечение, как правило, сочетается с проведением профессиональной гигиены полости рта и местной антибактериальной терапией с учетом клинической картины и наличия системных отягчающих факторов [13].

Таким образом, начальным этапом комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта являются этиотропные терапевтические мероприятия, направленные на ликвидацию факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте, связанные с гигиеническим обучением и воспитанием, удалением над- и поддесневых зубных отложений, проведением закрытого юретажа и санацией полости рта. Следующим этапом комплексного лечения является медикаментозная терапия с использованием антисептиков, противовоспалительных препаратов, витаминов, ферментов, иммуномодуляторов. Далее по показаниям проводятся хирургические и ортопедические методы лечения. Кроме того, необходимо рационально организовать и спланировать методы комплексной медикосоциальной реабилитации пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта.

Заключение. Высокий уровень распространенности воспалительных заболеваний пародонта среди населения и до конца нерешенные проблемы их этиопатогенетических факторов, комплексного лечения, профилактики и реабилитации диктует необходимость дальнейшего проведения междисциплинарных исследований, направленных на совершенствование лечебно-профилактической помощи с учетом социально-экономических аспектов заболеваемости.

Литература

1. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, А.А. Иванова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2018; (61):83-86. DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.25
2. Clinical and epidemiological characteristics of pathological processes, inflammatory-destructive nature of periodontal tissues / Ushnitsky I.D., Ivanov A.V., Ivanova A.A., Yurkevich A.V., Seydalova E.M., Novogodin A.A. // Yakut medical journal. 2018; (61):83-86. DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.25
3. Пат. 2751809 Российская Федерация. Способ лечения пародонтита / И.Д. Ушницкий, О.С. Унусян, А.А. Иванова [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 18.12.2020; опубл. 19.07.21 Бюл. №20
4. Пат. 2751809 Russian Federation. Method of treatment of periodontitis / Ushnitskii ID, Unusian OS, Ivanova AA, Akhremenko IaA, Ivanov AV, Shashurin MM, Kershengolts BM, Unusian LS; applicant and patentee Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, Ammosov North-Eastern Federal University» decl. 18.12.2020; publ. 19.07.21, bul.№20.
5. Пат. 2751810 Российская Федерация. Способ лечения хронического пародонтита / И.Д. Ушницкий, О.С. Унусян, А.А. Иванова [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 18.12.2020; опубл. 19.07.21 Бюл. №20
6. Пат. 2751810 Russian Federation. Method of treatment of chronic periodontitis / Ushnitskii ID, Unusian OS, Ivanova AA [et al.]; applicant and patentee Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «M. K. Ammosov North-Eastern Federal University» decl. 18.12.2020; publ. 19.07.21, bul.№20.
7. Характеристика факторов риска формирования и развития патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения, проживающего в условиях Севера / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2020; (71):92-95. DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.24
8. Characteristics of risk factors for the formation and development of pathological processes of periodontal tissues of inflammatory-destructive character in the population living in the conditions of the North / Ivanov A.V., Ushnitsky I. D., Yurkevich A.V. [et al.] // Yakut medical journal. 2020; (71):92-95. DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.24
9. Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения Дальневосточного региона / М.Б. Сувырина, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2018; (63):71-74. DOI: 10.25789/YMJ.2018.63.24
10. Frequency and structure of pathological processes of periodontal tissues of an inflammatory and destructive nature in the population of the far Eastern region / Suvirina M.B., Ushnitsky I.D., Yurkevich A.V. [et al.] // Yakut medical journal. 2018; (63):71-74. DOI: 10.25789/YMJ.2018.63.24
11. Abusleme L, Hoare A, Hong B-Y, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis and periodontitis. *Periodontol* 2000. 2021;(86):57-78 DOI: 10.1111/prd.12362
12. Ardila CM, Guzmán IC. Association of Porphyromonas gingivalis with high levels of stress-induced hormone cortisol in chronic periodontitis patients. *J Investig Clin Dent*. 2016;(7):361-367. DOI: 10.1111/jicd.12175
13. Belstrøm D, Grande MA, Sembler-Møller ML, Kirkby N, Cotton SL, Paster BJ, Holmstrup P. Influence of periodontal treatment on subgingival and salivary microbiotas. *J Periodontol*. 2018;(89):531-539. DOI: 10.1002/JPER.17-0377
14. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends Microbiol*. 2018;(26):229-242. DOI: 10.1016/j.tim.2017.09.008.
15. Chen C, Hemme C, Beleno J, Shi ZJ, Ning D, Qin Y, Tu Q, Jorgensen M, He Z, Wu L, Zhou J. Oral microbiota of periodontal health and disease and their changes after nonsurgical periodontal therapy. *Isme J*. 2018;(12):1210-1224. DOI:10.1038/s41396-017-0037-1.
16. Chen Y-YM, Chiang Y-C, Tseng T-Y, et al. Molecular and functional analysis of the type IV pilus gene cluster in *Streptococcus sanguinis* SK36. *Appl Environ Microbiol*. 2019;(85): 02788-18. DOI: 10.1128/AEM.02788-18.
17. Cieplik F, Kara E, Muehler D, et al. Antimicrobial efficacy of alternative compounds for use in oral care toward biofilms from caries-associated bacteria in vitro. *Microbiology Open*. 2019;(8):00695. DOI: 10.1002/mbo3.695
18. Cosgarea R, Juncar R, Heumann C, Tristiu R, Lascu L, Arweiler N, Stavropoulos A, Sculean A. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days' systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. *J Clin Periodontol*. 2016;(43):767-777. DOI: 10.1111/jcpe.12559
19. Couvigny B, Kulakauskas S, Pons N, et al. Identification of new factors modulating adhesion abilities of the pioneer commensal bacterium *Streptococcus salivarius*. *Front Microbiol*. 2018;(9):273. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00273
20. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;(5):3333. DOI: 10.1126/sciadv.aau3333
21. Ebersole JL, Peyyala R, Gonzalez OA. Biofilm-induced profiles of immune response gene expression by oral epithelial cells. *Mol Oral Microbiol*. 2019;(34):14-25. DOI: 10.1111/omi.12251
22. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J Dent Res*. 2019;(98):148-156. DOI: 10.1177/0022034518805739
23. Han J, Wang P, Ge S. The microbial community shifts of subgingival plaque in patients with generalized aggressive periodontitis following non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *Oncotarget*. 2017;(8):10609-10609. DOI: 10.18632/oncotarget.12532
24. Hathaway-Schrader J, Novince C. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue. *Periodontol* 2000. 2021;(86):157-187 DOI: 10.1111/prd.12368
25. Jiao J, Shi D, Cao Z-Q, Meng H-X, Lu R-F, Zhang L, Song Y, Zhao J-R. Effectiveness of non-surgical periodontal therapy in a large Chinese population with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2017;(44): 42-50. DOI: 10.1111/jcpe.12637
26. Kaan A, Kahharova D, Zaura E. The acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol* 2000. 2021;(86):116-134. DOI: 10.1111/prd.12366
27. Kim YJ, Park JM, Cho HJ, Ku Y. Correlation analysis of periodontal tissue dimensions in the esthetic zone using a non-invasive digital method. *J Periodontol Implant Sci*. 2021;(51):88-99. DOI: 2003460173
28. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;(3):17038-17039. DOI: 10.1038/nrdp.2017.38
29. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;(16):745-759. DOI: 10.1038/s41579-018-0089-x
30. Martinez-Canut P. Predictors of tooth loss due to periodontal disease in patients following long-term periodontal maintenance. *J Clin Periodontol*. 2015;(42):1115-1125. DOI: 10.1111/jcpe.12475
31. Martins SHL. Effect of surgical periodontal treatment associated to antimicrobial photodynamic therapy on chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2017;(44):717-728. DOI: 10.1111/jcpe.12744
32. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends Immunol*. 2018;(39):276-287 DOI: 10.1016/j.it.2017.08.005
33. Murakami Y, Hasegawa Y, Nagano K, Yoshimura F. Characterization of wheat germ agglutinin lectin-reactive glycosylated OmpA-like proteins derived from *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*. 2014;(82):4563-4571. DOI: 10.1128/IAI.02069-14
34. Payne MA, Hashim A, Alsam A, et al. Horizontal and vertical transfer of oral microbial dysbiosis and periodontal disease. *J Dent Res*. 2019;(98):1503-1510. DOI: 10.1177/0022034519877150
35. Pretzl B, Sälzer S, Ehmke B, et al. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy: a consensus report. *Clin Oral Investig*. 2018;(93):1-13. DOI: 10.1007/s00784-018-2727-0
36. Radini A, Nikita E, Buckley S, Copeland L, Hardy K. Beyond food: the multiple pathways for inclusion of materials into ancient dental calculus. *Am J Phys Anthropol*. 2017;(163):71-83. DOI: 10.1098/rspb.2018.0977
37. Schulz S, Porsch M, Grosse I, Hoffmann K, Schaller HG, Reichert S. Comparison of the oral microbiome of patients with generalized aggressive periodontitis and periodontitis-free subjects. *Arch Oral Biol*. 2019;(99):169-176. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.01.015
38. Shi M, Wei Y, Hu W, Nie Y, Wu X, Lu R. The subgingival microbiome of periodontal pockets with different probing depths in chronic and aggressive periodontitis: a pilot study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;(8):124-125. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00124
39. Shrivastava A, Patel VK, Tang Y, Yost SC, Dewhirst FE, Berg HC. Cargo transport shapes the spatial organization of a microbial community. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;(115):8633-8638. DOI: 10.1073/pnas.1808966115
40. Stein JM, Lintel-Höping N, Hammächer C, Kasaj A, Tamm M, Hanisch O. The gingival biotype: measurement of soft and hard tissue dimensions – a radiographic morphometric study. *J Clin Periodontol* 2013;(40):1132-1139. DOI: 10.1111/jcpe.12169.
41. Van der Weijden GA, Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients-A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg*. 2019;(17):309-317. DOI: 10.1111/ido.12399
42. Velsko IM, Shaddox LM. Consistent and reproducible longterm in vitro growth of health and disease-associated oral subgingival biofilms. *BMC Microbiol*. 2018;(18):70. DOI: 10.1186/s12866-018-1212-x
43. Wade WG. The resilience of the oral microbiome. *Periodontol* 2000.2021;(86):113-122. DOI: 10.1111/prd.12365

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Д.И. Кича, Е.Е. Комиссаров, Ю.А. Тюков, В.В. Царева,
О.В. Рукодадный

ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННЕЙ ОЦЕНКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПЕРСОНАЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.10

УДК 614.2: 614.25;

В исследовании представлен анализ изменений показателей результативности государственной медицинской организации после внедрения внутренней оценки деятельности персонала медицинских структурных подразделений. Внедрение такой системы оценки статистически значительно улучшило положительную динамику показателей работы медицинской организации, показателей удовлетворенности персонала и пациентов.

Ключевые слова: система оценки, удовлетворенность персонала, компетенция, управление, медицинская организация, результативность.

The study provides an analysis of changes in the performance indicators of the state medical organization after the implementation of an internal performance appraisal system of employees in medical structural units. The implementation of this system showed statistically significant positive dynamics of the performance indicators of the medical organization, indicators of personnel and patient satisfaction.

Keywords: performance appraisal, satisfaction, personnel, competence, management, medical organization, effectiveness.

Введение. Контроль качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях (МО) — одна из приоритетных задач, стоящих перед российским здравоохранением. Обеспечение контроля этого вида деятельности должно проводиться путем соблюдения ряда нормативных требований, в том числе созданием системы оценки деятельности медицинских работников, участвующих в оказании медицинских услуг [8, 9]. В настоящее время в системе российского здравоохранения не разработаны единые методические подходы, позволяющие объективно и системно оценивать влияние деятельности конкретных медицинских работников на работу МО.

Цель исследования — изучить результаты внедрения системы внутренней оценки деятельности персонала медицинских структурных подразделе-

ний по изменениям показателей работы МО.

Задачи исследования: анализ исследуемых показателей работы МО и персонала, включая удовлетворенность работников и пациентов МО, до и после внедрения системы внутренней оценки деятельности работников медицинских структурных подразделений для выявления статистически значимых изменений.

Материалы и методы исследования. Базой исследования являлось ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница». Для анализа влияния новой системы оценки деятельности персонала на деятельность МО экспертным методом были отобраны и проанализированы три группы показателей в сравнении до и после внедрения новой системы оценки деятельности:

1. "Показатели работы МО" (таблица). Данные получены при помощи МИС (2020 г. к 2018 г.).

2. "Удовлетворенность персонала МО оценкой своего труда". Исследовано количество работников, считающих методы оценки деятельности персонала субъективными. Количество работников, имеющих потребность в объективной оценке деятельности труда. Количество работников, не согласных со стилем и методами руководства. Изучение мнения работников проведено при помощи электронной анкеты (Google form) методом двукратного анонимного анкетирования. Для расчета показателей учитывались ответы: «Согласен» и «Частично согласен». Первичное ан-

кетирование (январь, 2019, г. $n = 273$) проведено, когда оценка деятельности персонала проводилась традиционным методом: по показателям, описанным в эффективных контрактах. Разработана и внедрена новая система внутренней оценки деятельности работников медицинских структурных подразделений, особенность которой в том, что кроме оценки результативности работы проводилась оценка выраженности компетенций [6]. Процедура оценки результативности заключалась в сопоставлении запланированных показателей и фактических результатов работы. Для оценки компетенций разработана организационная модель компетенций, где каждая компетенция и степени ее развития описаны точными определениями и цифрами. Процедура оценки заключалась в определении степени развития компетенций по 4-балльной шкале. На первом этапе работник самостоятельно оценивал свою деятельность за 1 год. На втором этапе результативность и степень развития компетенций работника оценивал его непосредственный руководитель. Повторное анкетирование (ноябрь, 2019 г., $n = 259$) проведено после внедрения новой системы оценки деятельности.

3. "Удовлетворенность пациентов платными медицинскими услугами и готовность рекомендовать МО". Изучение мнения пациентов проведено при помощи электронной анкеты (Google form) методом двукратного анонимного анкетирования ($n = 60$). Для расчета этого показателя учитывался ответ

КИЧА Дмитрий Иванович — д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», d_kicha@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6529-372X;

КОМИССАРОВ Евгений Евгеньевич — зав. отделением ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», ORCID: 0000-0003-1275-9164, SPIN: 3095-3372; **ТЮКОВ Юрий Аркадьевич** — д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», SPIN: 9238-8507; **ЦАРЕВА Валентина Викторовна** — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ORCID: 0000-0002-6695-7388, SPIN: 7966-9068; **РУКОДАДНЫЙ Олег Владимирович** — к.м.н., доцент, зав. кафедрой ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0001-9134-7189.

Показатели работы медицинской организации до и после внедрения системы оценки деятельности персонала медицинских структурных подразделений

№ п/п	Показатель	2018 (n = 16328)		2020 (n = 17291)		Различие в данных
		абс., n	относит., % [95% ДИ]	абс., n	относит., % [95% ДИ]	
1	Общая больничная летальность, чел.	71	0,43% [0,34; 0,54]	46	0,27% [0,20; 0,35]	- 0,16% $\chi^2_{(1)} = 6,90$ $p < 0,009$
2	Количество дефектов в амбулаторных картах	1883	11,53% [11,05; 12,03]	1325	7,66% [7,27; 8,07]	-3,87% $\chi^2_{(1)} = 145,7$ $p < 0,001$
3	Количество дефектов в историях болезни	1786	10,94% [10,47; 11,42]	1586	9,17% [8,75; 9,61]	-1,77% $\chi^2_{(1)} = 14,64$ $p < 0,001$

«Да» на вопрос анкеты: «Рекомендовали бы Вы нашу МО для оказания платных медицинских услуг родственникам и знакомым?».

В ходе статистического анализа результатов анкетирования рассчитаны абсолютные и относительные величины (в %). Относительные величины снабжены 95%-ным биномиальным доверительным интервалом (95% ДИ), вычисленным методом Джеффриса (байесовский априорный интервал). Оценку значимости различий в независимых выборках проводили по критерию хи-квадрат Пирсона, а в частично перекрывающихся выборках респондентов – по наличию или отсутствию трансгрессии вычисленных 95,0% ДИ (соответственно $p > 0,05$ или $p \leq 0,05$). Расчёты выполнены с использованием MS Excel 2016 и пакета EpiTools [12].

Результаты и обсуждение. Анализ данных показал, что после внедрения новой оценки деятельности персонала в исследуемых показателях произошли положительные статистически значимые изменения:

1. Улучшение показателей работы МО: снижение количества дефектов при заполнении медицинской документации и снижение общей больничной летальности (таблица).

2. Повышение удовлетворенности персонала МО оценкой своего труда за счет снижения количества работников, считающих методы оценки субъективными (25,7% [20,74; 31,06] к 40,2%, [34,32; 46,21], $p \leq 0,05$) и за счет снижения количества работников, не согласных со стилем и методами управления своих непосредственных руководителей (11,7% [8,31; 15,94] к 35,5% [29,88; 41,48], $p \leq 0,05$).

3. Увеличение удовлетворенности пациентов платными медицинскими услугами и их готовность рекомендо-

вать МО (83,3% [72,45; 91,10] к 53,3%, [40,80; 65,55], $p \leq 0,05$).

Механизм влияния оценки деятельности конкретного работника на его результативность заключается в персонализации и использовании цифр при постановке задач. Это способствует повышению точности и объективности при проведении контроля результатов труда, что ведет к стимуляции самоконтроля, повышению внутренней мотивации и ответственности работника за результат работы. Такая трудовая среда формируется в том числе при наличии объективной и справедливой оценки деятельности работника [4]. Объективная оценка трудовой деятельности работников здравоохранения не только позволяет понять результативность и потенциал, но и способствует развитию трудовой мотивации и удовлетворенности выполняемой работой [1,11]. Более 60,0% персонала в государственных МО и около 50,0% работников частных клиник согласны с необходимостью использования такой оценки [4]. Для повышения конкурентоспособности МО является важным создание и развитие ключевых компетенций персонала [2,5,7,10]. Индикатором, показывающим отношение персонала к выполнению своей работы и ее результатам, является показатель удовлетворенности работников МО оценкой их деятельности, который может быть оценен во взаимосвязи с удовлетворенностью пациентов качеством медицинских услуг [3].

Заключение. После внедрения системы внутренней оценки деятельности персонала медицинских структурных подразделений на основе показателей результативности и степени развития компетенций отмечены статистически значимые тренды во всех группах исследуемых показателей: улучшение показателей работы МО

(снижение количества дефектов при заполнении медицинской документации, снижение общей больничной летальности), рост удовлетворенности персонала оценкой своего труда, рост удовлетворенности пациентов медицинскими услугами.

Таким образом, использование системы внутренней оценки деятельности персонала МО на основе показателей результативности и выраженности компетенций является важным фактором, способствующим повышению качества медицинской помощи за счет улучшения показателей работы МО, удовлетворенности пациентов и персонала.

Литература

1. Башкуева Е.Ю. Удовлетворенность врачебного персонала многопрофильной больницы как фактор повышения качества и безопасности медицинской деятельности / Е.Ю. Башкуева // Общество: социология, психология, педагогика. – 2019. – № 12(68). – С. 30-34. – DOI:10.24158/spp.2019.12.3
2. Bashkueva, E.Yu. Satisfaction of the medical personnel of a multidisciplinary hospital as a factor in improving the quality and safety of medical activities / E.Yu. Bashkueva // Society: sociology, psychology, pedagogy. 2019;12 (68):30-34.
3. Гусева Н.К. Некоторые вопросы оценки качества медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации / Н.К. Гусева, В.А. Бердугин // Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – Т. 60, № 5. – С. 228-233. – DOI 10.18821/0044-197X-2016-60-5-228-233.
4. Guseva, N.K. Some issues of assessing the quality of medical care in the healthcare system of the Russian Federation / N.K. Guseva, V.A. Berdutin // Healthcare of the Russian Federation. 2016; 60 (5): 228-233.
5. Данильченко Я.В. Удовлетворенность медицинского персонала – удовлетворенность пациента качеством помощи: есть ли связь? / Я.В. Данильченко, Д.В. Карась, А.Н. Попсуйко, Г.В. Артамонова // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал] 2020; 66 (3):2. – DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-2

Danilchenko Ya.V. Satisfaction of medical personnel – patient satisfaction with the quality of care: is there a connection? / Ya.V. Danilchenko., D.V. Karas, A.N. Popsuiko, G.V. Artamonova // *Social aspects of Population Health* [Electronic scientific journal] 2020; 66 (3):2.

4. Изучение удовлетворенности персонала медицинских организаций внутренней оценкой деятельности / Е.Е. Комиссаров, Д.И. Кича, В.В. Царева [и др.] // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2020. – № 11-12. – С. 59-66.

Employee satisfaction with internal performance appraisal in healthcare / Komissarov E.E., Kicha D.I., Tsareva V.V. [et al.] // *Problems of standardization in healthcare*. 2020; 11-12: 59-66 – DOI 10.26347/1607-2502202011-12059-066

5. Камашева А. В. Оценка персонала медицинской организации по модели компетенций / А. В. Камашева, В. В. Жаворонков // *Менеджер здравоохранения*. – 2020. – № 2. – С. 57 - 65.

Kamasheva A.V. Evaluation of the personnel of a medical organization according to the competence model / A.V. Kamasheva, V.V. Zhavoronkov // *Manager of healthcare*. 2020; 2: 57 - 65.

6. Комиссаров Е.Е. Разработка и внедрение внутренней оценки деятельности персонала в медицинской организации / Е.Е. Комиссаров // *Педиатрический вестник Южного Урала*. – 2019. – № 1. – С. 27-36. <https://doi.org/10.34710/Chel.2019.53.88.005>

Komissarov E.E. Elaboration and implementation of internal appraisal of employee performance in healthcare. // *Pediatric Bulletin of the South Ural*, No. 1, 2019: 27-36.

7. Манерова О.А. Профессиональный рост и карьера в здравоохранении: приоритеты и проблемы / О.А. Манерова // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. – 2011. – № 2(4). – С. 77- 83.

Manerova O.A. Professional growth and career in healthcare: priorities and problems / O.A. Manerova // *Medical technologies. Evaluation and Selection*. 2011; 2 (4):77- 83.

8. "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" Федеральный Закон РФ № 323-ФЗ. // *Российская газета*. Федеральный выпуск; № 5639, 23 ноября 2011 г. <https://rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>

"On basics of public health protection in the Russian Federation" Federal Law of the Russian Federation No. 323-FZ. // *Russian Gazette*.

Federal Issue; №5639, November 23, 2011.

9. Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 787н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610266/>

Order of Ministry of Health of the Russian Federation № 787n, July 31, 2020 "On approval of the procedure for organizing and conducting departmental quality and safety control of medical activities"

10. Groene O. Suggestions of WHO for comprehensive hospital performance / O. Groene // *Gesundheitsökonomie Qualitätsmanagement*. – 2006; 11: 226 – 233. DOI 10.1055/s-2005-858979

11. Kang J.Y. Relationships Among Organizational Values, Employee Engagement, and Patient Satisfaction in an Academic Medical Center / Kang J.Y., Lee M.K., Fairchild E. M., Caubet S.L., Peters D.E., et al. // *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. – 2020; 4 (1):8-20. DOI:10.1016/j.mayocpiqo.2019.08.001

12. Sergeant E.S.G. Epitools epidemiological calculators. Ausvet Pty Ltd., 2020. URL: <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=CIP-roportion> (date of application: 09.06.2021)

А.А. Калининская, А.В. Алехнович, А.В. Лазарев,
М.В. Кизеев

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.11

УДК 614.2

Исследовали показатели смертности населения в Амурской области, ДФО и РФ, выявлены более высокие показатели в Амурской области за все годы анализа (2016-2020 гг.); разница в показателях по административным образованиям 2,3 раза. Впервые выявленная заболеваемость в Амурской области выше, чем в ДФО и РФ, отмечается значительно высокая заболеваемость болезнями органов пищеварения - в 3 раза выше, чем в РФ, что определяет необходимость углубленного изучения причин этой заболеваемости в регионе. Показатель заболеваемости COVID-19 в области близок к таковому по РФ и ДФО. Установленные более высокие показатели впервые выявленной заболеваемости детей и подростков, чем всего населения, требуют усиления профилактической работы с этим возрастным контингентом.

Ключевые слова: медико-демографическая ситуация, смертность, впервые выявленная заболеваемость, возрастные группы, административные образования.

The mortality rates of the population in the Amur region, in the Far Eastern Federal District and in the Russian Federation were studied and the higher rates were found in the Amur region for all years of analysis (2016-2020); the difference in indicators for administrative units is 2.3 times. For the first time, the incidence in the Amur Region is higher than in the Far Eastern Federal District and the Russian Federation as well as diseases of the digestive system are 3 times higher than in the Russian Federation, which determines the need for an in-depth study of the causes of this incidence in the region. The incidence rate of COVID-19 in the region is close to that in the Russian Federation and the Far Eastern Federal District. The higher rates of newly diagnosed morbidity in children and adolescents from the whole population require intensification of preventive work with this age group.

Keywords: medical and demographic situation, mortality, newly diagnosed morbidity, age groups, administrative units.

ФГБНУ «Национальный НИИ общественно-го здоровья имени Н.А. Семашко»: **КАЛИНИНСКАЯ Алефтина Александровна** – д.м.н., проф., гл.н.с., akalininskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7142-5503>, SPIN: 3315-1595, Scopus Author ID: orcid.0000-0002-6984-6536, **ЛАЗАРЕВ Андрей Владимирович** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0001-6574-7875>, **КИЗЕЕВ Михаил Владимирович** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-0293-8372>. **АЛЕХНОВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., проф., зам. начальника по исслед. и научн. работе ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-8942-2984>

Введение. Улучшение медико-демографической ситуации в стране и показателей общественного здоровья в конечном счете приводит к экономическому росту в любом регионе [4, 8]. Снижение смертности населения, увеличение рождаемости и ожидаемой продолжительности здоровой жизни являются одними из ключевых целей Национального проекта «Демо-

графия» [3]. Достижение целей и стратегических задач, намеченных Национальным проектом «Здравоохранение», возможно только при использовании всех имеющихся резервов – как на уровне управления системой здравоохранения в целом, так и на уровне региона [7]. Территориальные и климатогеографические особенности Российской Федерации определяют

неравенство в доступности медицинской помощи населению [6, 11]. Вызывает беспокойство высокий показатель смертности в Амурской области [9].

В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 [9]. В РФ COVID-19 начал регистрироваться с января 2020 г. [12, 13]. Ситуация с пандемией COVID-19 вызвала изменения в структуре заболеваемости и смертности населения в РФ и ее регионах, что определило необходимость разработки управленческих решений на региональном уровне [1, 5].

Цель исследования – изучение демографических показателей и сравнительный анализ впервые выявленной заболеваемости в Амурской области, ДФО и РФ в условиях пандемии COVID-19 для усиления программы модернизации здравоохранения на региональном уровне.

Материалы и методы исследования: статистический, аналитический. Использовались материалы официальной государственной статистики Минздрава РФ и Росстата «Естественное движение населения Российской Федерации за 2020 год (статистический бюллетень)», Амурстат https://amurstat.gks.ru/storage/mediabank/tfUgKfcx/07_1_64.htm, статистические материалы «Заболеваемость всего населения России с диагнозом, установленным впервые в жизни» [2, 10].

Результаты и обсуждение. Численность населения Амурской области в 2020 г. составила 790 тыс. чел., в том числе городского 67,8%, сельского 32,2%. За период исследования (2016-2020 гг.) численность всего населения Амурской области снизилась на 1,9%, городского населения Амурской области - на 1,7, сельского населения - на 2,8%.

За этот же период (2016-2020 гг.) рождаемость в Амурской области снизилась с 12,9 до 9,4 на 1000 населения. Наибольшие показатели рождаемости в административных образованиях в Амурской области (2020 г.) были отмечены в Константиновском, Тамбовском, Ивановском районах, в городах Райчихинск, Благовещенск и др.

Следует отметить более высокие показатели смертности населения Амурской области, чем в Дальневосточном федеральном округе и в Российской Федерации, за все годы анализа (2016-2020 гг.). В 2016 г. показатель составлял 13,7 на 1000 населения, в 2020 г. увеличился до 16,2‰. В ДФО в 2020 г. показатель составил 13,9‰,

в РФ – 14,6‰. Разница в показателях смертности населения по административным образованиям в Амурской области (2020 г.) - 2,3 раза. Наибольший показатель отмечен в Шимановском районе – 26,8 на 1000 населения, наименьший – в Благовещенском районе (11,8‰) [10]. Показатель смертности населения Амурской области от COVID-19 в 2020 г. составил 84,3 на 100 тыс. населения, для городского населения показатель выше – 92,7‰, чем сельского – 66,8‰.

В процессе исследования проведен анализ заболеваемости с диагнозом, установленным впервые, по классам болезней в Амурской области, ДФО и РФ (2020 г.). В Амурской области показатель выше – 80294,8 на 100 тыс. населения, ДФО – 74596,5‰, РФ – 75840,1‰. На первом месте в структуре первичной заболеваемости в Амурской области болезни органов дыхания (47,2%), на втором - травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (10,2), последующие места занимали болезни органов пищеварения (10,2), болезни кожи и подкожной клетчатки (4,4%) и др.

В Амурской области показатели первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения значительно выше - 8172,1‰, чем в ДФО – 3496,8 и РФ – 2627,0‰, что требует углубленного анализа причин этой патологии в регионе. Частота выявленных случаев COVID-19 (в 2020 г.) в Амурской области составила 3141,3 на 100 тыс. населения (3,9% от общего числа первичной заболеваемости), в ДФО – 3394,9 (4,55%), РФ – 3384,5‰ (4,46%).

В Амурской области первичная заболеваемость болезнями органов дыхания составила (2020 г.) 37935,4 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие показатели отмечены в городах Зея – 58318,8‰, Райчихинск (56358,6), Благовещенск (54275,4‰) и др. Показатель по классу болезней травмы, отравления и некоторые дру-

гие последствия воздействия внешних причин в целом по области составил 8180,1 на 100 тыс. населения, наиболее высокие величины были в г. Зея (11090,3), в Сковородинском (10410,1), Шимановском районах (9792,8) и др. Показатель по классу болезней органов пищеварения в целом по области составил 8172,1 на 100 тыс. населения, очень высокие показатели отмечены в городах Тынды (50465,7), Зея (42573,1). В других административных округах показатели более низкие, в г. Благовещенске 6193,1, в Серышевском районе 2628,5. Это определяет необходимость специального исследования причин этой заболеваемости в городах Тынды и Зея.

В таблице представлены показатели первичной заболеваемости всего населения Амурской области в динамике за 2016-2020 гг. по возрастным группам населения. Первичная заболеваемость всего населения Амурской области за годы анализа снизилась, уменьшение отмечено в возрастных группах 0-14 и 15-17 лет, при этом показатели возросли у взрослого населения и лиц старше трудоспособного возраста.

Отмечены более высокие показатели впервые выявленной заболеваемости у детей (0-14 лет) – 166656,9 на 100 тыс. соответствующего населения и подростков (15-17 лет) – 147023,4‰, чем всего населения – 80294,8‰, что требует усиления профилактической работы с этим контингентом.

Заключение. Высокая смертность населения в Амурской области и рост показателя с 13,7‰ (2016 г.) до 16,2‰ (2020 г.) (РФ - 14,6‰) свидетельствует о необходимости углубленного анализа медико-демографической ситуации в регионе.

Анализ первичной заболеваемости населения Амурской области выявил административные округа с крайне высокими показателями заболеваемости болезнями органов пищева-

Заболеваемость населения Амурской области с диагнозом, установленным впервые, в динамике за 2016-2020 гг.

Население	Год				
	2016	2017	2018	2019	2020
0-14 лет	199399,0	203693,0	199013,3	201424,4	166656,9
15-17 лет	155805,6	147957,0	165467,1	161662,3	147023,4
Старше трудоспособного возраста	50625,1	49642,6	51523,2	50391,3	58377,5
Взрослое	52408,2	52791,1	53270,0	51989,2	55952,2
Всего	83919,0	84699,1	85011,3	84510,2	80294,8

ния, что определяет необходимость углубленного анализа этой патологии. Определены высокие показатели заболеваемости детей и подростков. Необходимо усиление федеральных, областных, республиканских программ профилактической работы с населением, в первую очередь с детьми и подростками, внедрение новых организационных технологий и форм работы.

Вывод. Выявленные особенности медико-демографической ситуации в Амурской области следует учитывать руководителям органов управления на муниципальном, региональном и федеральном уровнях с целью разработки управленческих решений с учетом пандемии COVID-19 и с нацеленностью на здоровьесбережение будущего поколения.

Литература

1. Есипов А.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) / А.В. Есипов, А.В. Алехнович, В.В. Абушинов // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 5-8.
2. Esipov A.V. COVID-19: the first experience in providing medical care and possible solutions to problematic issues (review) / A.V. Esipov, A.V. Alekhnovich, V.V. Abushinov // Hospital medicine: science and practice. – 2020. – Т. 1, No. 1. – P. 5-8.
3. Заболеваемость всего населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: Статистич. мат-лы. – М.: ЦНИИО-ИЗ Минздрава России, 2021.
4. The incidence of the entire population of Russia. – M., Central Research Institute of Organization and Informatization of the Ministry of Health of Russia, 2021
5. Иванова А.Е. Резервы снижения смертности в России, обусловленные эффективностью здравоохранения / А.Е. Иванова, В.Г. Семенова, Т.П. Сабгайда // Вестник Российской академии наук. – 2021. – Т. 91, № 9. – С. 865-878.
6. Ivanova A.E. Reserves of reducing mortality in Russia, due to the effectiveness of health care / A.E. Ivanova, V.G. Semenova, T.P. Subgayda // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 2021. – Т. 91, No. 9. – S. 865-878] DOI: 10.31857/S086958732109005X
7. Калининская А.А. Научное обоснование оценки территориальной доступности первичной врачебной медико-санитарной помощи сельскому населению / А.А. Калининская, Н.А. Баянова // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т.101, № 6. – С. 890-896
8. Kalininskaya A.A. Scientific substantiation of the assessment of the territorial availability of primary medical health care to the rural population / A.A. Kalininskaya, N.A. Bayanova // Kazan medical journal. – 2020. – Т.101, No. 6. – S. 890-896] DOI: 10.17816/KMJ2020-890
9. Кантемирова М.А. Цифровая экономика: развитие процессов цифровизации медицины в регионе / М.А. Кантемирова, З.Р. Аликова // Вестник Северо-Осетинского гос. ун-та им. К.Л. Хетагурова. – 2019. – № 1. – С. 92-95.
10. Kantemirova M.A., Alikova Z.R. Digital economy: development of digitalization of medicine in the region // Bulletin of the North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov. – 2019. – No. 1. – P. 92-95.
11. Медико-демографические проблемы села / А.А. Калининская, Н.А. Баянова, А.В. Муфтахова [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 6. – С. 1247-1251
12. Medical and demographic problems of the village / A.A. Kalininskaya, N.A. Bayanova, A.V. Muf-takhova and others // Problems of social hygiene, health care and history of medicine. – 2020. – Т. 28, No. 6. – P.1247-1251] DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251
13. Мурашко М.А. Резервы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни (по материалам конференции «Медицина и качество – 2018») / М.А. Мурашко, А.И. Панин // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 1. – С. 5-24.
14. Murashko M.A. Reserves for reducing mortality and increasing life expectancy (based on the materials of the conference "Medicine and Quality - 2018") / M.A. Murashko, A.I. Panin // Bulletin of Roszdravnadzor. – 2019. – No. 1. – P. 5-24
15. Разумовская Е.М. Взаимосвязь показателей сферы здравоохранения и социально-экономического развития региона / Е.М. Разумовская, Г.Ф. Валеева // Вопросы управления. Vestnik.uapa.ru/ru/issue/2019/05/12
16. Razumovskaya E.M. The relationship between the indicators of the health sector and the socio-economic development of the region / E.M. Razumovskaya, G.F. Valeeva // Management issues. Vestnik.uapa / ru / ru / issue / 2019/05/12
17. TACC, 16 февраля 2021 г.
18. TASS, February 16 2021 <https://tass.ru/obshchestvo/10709937>
19. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Амурской области https://amurstat.gks.ru/storage/mediabank/tfUgKfcx/07_1_64.htm Дата обращения 24.04.2020
20. Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Amur Region https://amurstat.gks.ru/storage/mediabank/tfUgKfcx/07_1_64.htm Date of treatment 04.24.2020.
21. Шляфер С.И. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации / С.И. Шляфер // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2014. – № 1. – С. 15-28.
22. Shlyafers S.I. Morbidity of the population over the working age of the Russian Federation / Shlyafers S.I. // Modern problems of health care and medical statistics. – 2014. – No. 1. – P. 15-28]
23. <https://coronavirus-monitor.info/> Дата обращения 24.04.2020 [https://coronavirus-monitor.info/ Date of treatment 04.24.2020]
24. <https://news.mail.ru/story/incident/coronavirus/> Дата обращения 24.04.2020 [https://news.mail.ru/story/incident/coronavirus/ Date of treatment 04.24.2020]



Н.К. Арокина, В.Х. Хавинсон, Н.И. Чалисова, Н.С. Линькова,
Г.А. Рыжак

ВЛИЯНИЕ ПОЛИПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА СОСУДОВ НА ЖИЗНЕУСТОЙЧИВОСТЬ КРЫС ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.12

УДК 613.98, 612.013

Проведены исследования эффективности применения полипептидного комплекса сосудов (ПКС) для стимуляции функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем в модели экспериментальной гипотермии. Результаты показывают, что после применения ПКС у крыс частота сердечных сокращений в процессе охлаждения была статистически значимо выше, частота дыхания начинала снижаться позднее, чем в контроле. Температурный порог прекращения дыхания после применения ПКС снижался, в два раза повышалось время охлаждения крыс до остановки дыхания по сравнению с контролем. Делается вывод, что ПКС замедляет процесс холодового угнетения дыхания и сердечной деятельности.

Ключевые слова: жизнеустойчивость, холодовой стресс, дыхание, полипептидный комплекс сосудов, геропротекция.

The influence of polypeptide vessel complex (PVC) for stimulating the respiratory and cardiovascular systems in a model of experimental hypothermia has been studied. The obtained results indicate that after PVC application the heart rate of rats during cooling was significantly higher and the respiratory rate gets lower as compared with the control. The temperature threshold for respiratory failure after PVC was reduced, and the cooling time of rats to respiratory arrest increased twice as compared with the control. It is concluded that PVC slows down the process of cold respiratory depression and cardiac activity.

Keywords: resilience, cold stress, breathing, vessel polypeptide complex, geroprotection.

Введение. Длительное нахождение на холоде может привести к гипотермии, когда механизмы терморегуляции не обеспечивают поддержание нормальной температуры тела. При температуре тела ниже 35 °С нарушаются важнейшие функции организма. Особенно опасна глубокая гипотермия, когда прекращается дыхание и останавливается сердце, что приводит к риску летального исхода. Однако умеренная гипотермия применяется в медицине при лечении пациентов с поражениями мозга и сердца [4, 11]. Из-

вестно, что у пожилых людей нарушается регуляция температуры тела, что снижает их жизнеустойчивость (resilience). Одним из внешних факторов, приводящих к снижению жизнеустойчивости, является стресс, вызванный переохлаждением организма. В пожилом возрасте риск гипотермии особенно высок, так как часто люди этой группы страдают хроническими заболеваниями, имеют сниженный иммунитет. Для поддержания функциональной активности организма у лиц старше 60 лет при воздействии неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды важна мобилизация ресурсов индивидуальной жизнеспособности [2].

Механизмы, приводящие к гибели клеток при различных повреждающих воздействиях, сходны. Это избыточная генерация свободных радикалов кислорода, активация перекисного окисления липидов, выброс глутамата, нарушение мембранного потенциала клеток, повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция [1, 6, 11]. Наряду с этим гибернирующие животные представляют пример природных адаптаций к значительному снижению температуры тела, которое наблюдается во время зимней спячки, при этом у них не происходит повреждение клеточных структур [12]. Разработка методов повышения холодовой устойчивости, поддержания дыхания и работы сердца при низких температурах тела позволит возвращать к жизни человека даже после остано-

ки сердца при глубоком охлаждении.

Полипептидный комплекс сосудов телят (ПКС) обладает ангиопротекторными свойствами, нормализует перекисное окисление липидов, восстанавливает плотность микрососудов в коре головного мозга старых животных, уменьшает зону некроза в модели острого инфаркта миокарда у крыс [5]. Установлено, что ПКС обладает антиаритмическим действием, смягчает влияние катехоламинов на стенки сосудов при экстремальных воздействиях [7]; однако изучение эффективности препарата при охлаждении не изучали.

Целью работы было исследование эффективности применения ПКС для стимуляции функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем при нарушении жизнеустойчивости в модели экспериментальной гипотермии.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были выполнены на 13 белых крысах-самцах линии Вистар массой 300-320 г. Животные были получены из биобанка «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Животных наркотизировали уретаном (125 мг/100 г массы тела, внутривенно), применяли местную анестезию (новокаин, 2%). Крыс содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с Европейской конвенцией по защите животных, используемых

АРОКИНА Надежда Константиновна – д.б.н., н.с. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», ArokinaNK@infran.ru, ORCID 0000-0002-2079-1300; **ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич** – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, руковод. группы Института физиологии им. И.П. Павлова, ORCID:0000-0001-7547-7725; **ЧАЛИСОВА Наталья Иосифовна** – д.б.н., проф., в.н.с. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», в.н.с. АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», ORCID 0000-0002-2371-0043; **ЛИНЬКОВА Наталья Сергеевна** – д.б.н., доцент, зав. лаб. Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, в.н.с. Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0001-5156-5421; **РЫЖАК Галина Анатольевна** – д.м.н., проф., зам. директора АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», ORCID 0000-0003-2536-1438.

для научных целей; экспериментальная часть выполнена в соответствии с требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (заключение №08/02 от «8» февраля 2021 г.).

Охлаждение производили в ванне с водой при температуре 9-10 °С. Животных фиксировали на платформе так, чтобы верхняя часть спины и голова находились над поверхностью воды. С помощью медно-константановых термопар регистрировали температуру в прямой кишке на глубине 4,5 см (T_p) и в пищеводе (T_n). Термопара в пищеводе фактически измеряла температуру сердца. Датчик для регистрации частоты дыхания (ЧД) закрепляли вокруг грудной клетки крысы. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по электрокардиограмме во втором отведении. Степень сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) определяли с помощью ветеринарного пульсоксиметра BP-12C (Bioscare), датчик закрепляли на передней лапе. Крысам опытной группы ($n=5$) за 1 ч до погружения в холодную воду внутрибрюшинно вводили ПКС в дозировке 15,6 мг/кг массы тела животного. Контрольной группе крыс ($n=8$) аналогично вводили 1 мл физиологического раствора. Данные регистрировали с помощью внешнего модуля АЦП Е14-140-М (L-Card, Россия) и программы PowerGraph. Статистическую значимость полученных результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента, используя пакет программ Statistica 6.0. Экспериментальные данные представлены как среднее $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Перед погружением в холодную воду T_p у крыс составила $35,8 \pm 0,3$ °С, T_n – $36,4 \pm 0,2$ °С, ЧСС – 441 ± 8 ударов/мин, ЧД – 118 ± 6 циклов/мин, SpO_2 – $98 \pm 1\%$. Время охлаждения контрольных животных до остановки дыхания составляло 60 ± 7 мин, что соответствовало полученным ранее данным [1]. У животных, которым вводили ПКС, это время увеличилось в 2 раза, до 125 ± 9 мин. Кривые, отражающие зависимость T_n от T_p в процессе охлаждения, не различались в контрольной и опытной группах (рис. 1).

Скорость снижения T_p и T_n в первые 30 мин охлаждения значимо не отличалась у контрольных (T_p $0,32 \pm 0,02$ °С/мин, T_n $0,28 \pm 0,02$ °С/мин) и опытных

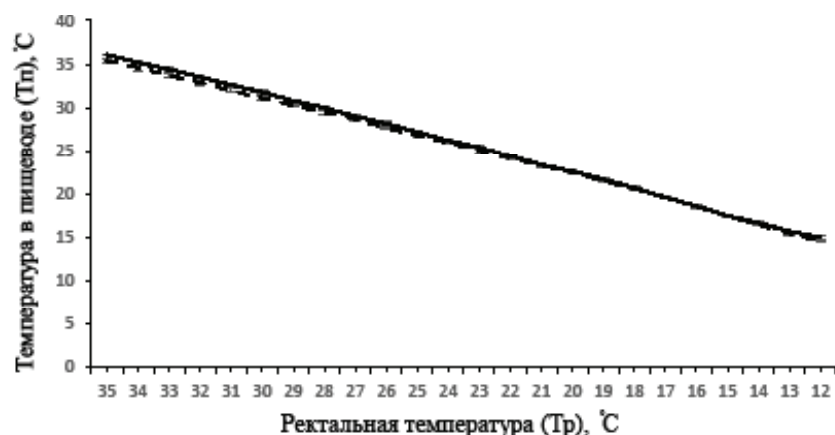


Рис. 1. Изменение температуры в пищеводе в зависимости от ректальной температуры при охлаждении крыс в воде.

На рис. 1-3 пунктирная линия - контроль, сплошная линия - применение ПКС

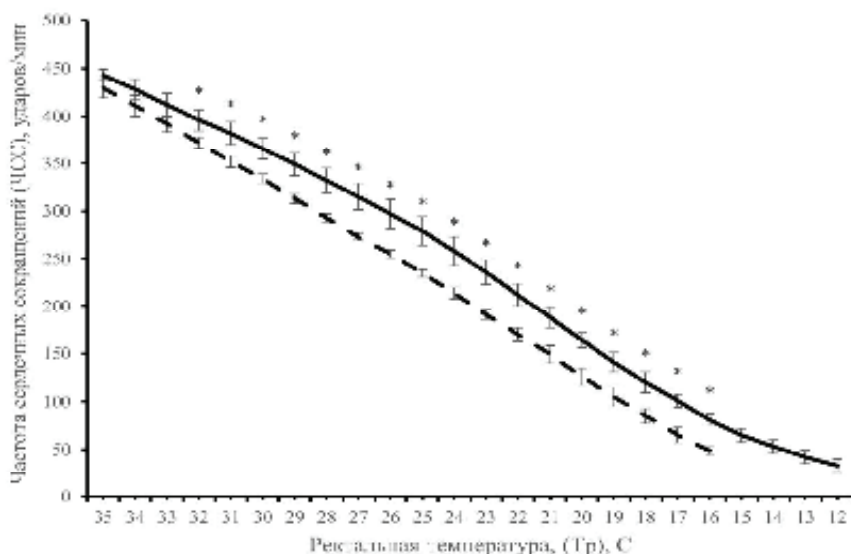


Рис. 2. Влияние ПКС на частоту сердечных сокращений в зависимости от ректальной температуры при охлаждении крыс в воде.

На рис. 2-3 * - $p < 0,05$ - по сравнению с соответствующим показателем в контроле

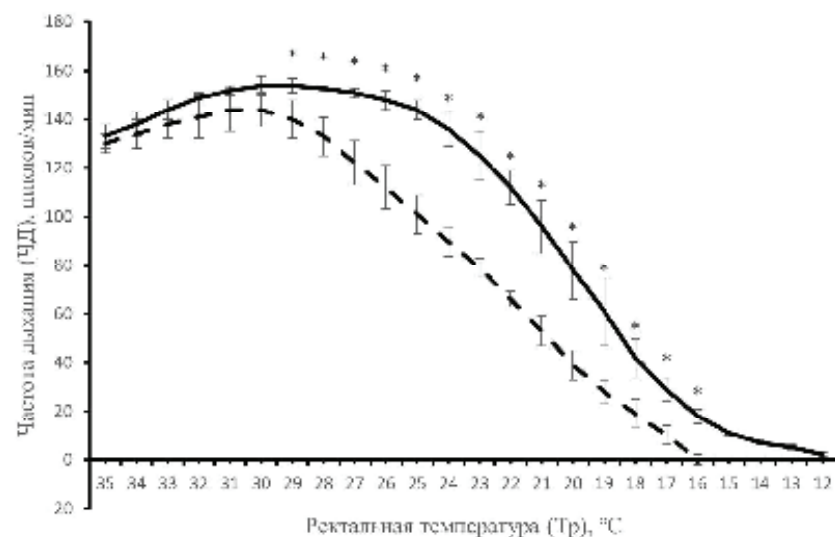


Рис. 3. Влияние ПКС на частоту дыхания в зависимости от изменения ректальной температуры при охлаждении крыс в воде

крыс (Тр $0,35 \pm 0,01$ °C/мин, Тп $0,30 \pm 0,02$ °C/мин). В течение следующих 30 мин наблюдалось снижение обоих показателей в контроле до $0,1 \pm 0,001$ °C/мин, в опытной группе – до $0,12 \pm 0,01$ °C/мин ($p \geq 0,05$). В опытной группе охлаждение до остановки дыхания еще продолжалось, и в следующие 60 мин скорость снижения Тр и Тп составила $0,07 \pm 0,01$ °C/мин.

Скорость уменьшения ЧСС в контроле в первые 30 мин охлаждения была $9,8 \pm 3,4$ удара/мин, последующие 30 мин – $2,9 \pm 0,4$ удара/мин. У опытных крыс в первые 30 мин скорость снижения ЧСС составила $9,5 \pm 2,2$ ($p \geq 0,05$), в следующие 30 мин – $2,7 \pm 0,5$ удара/мин, что также не отличалось от контроля ($p \geq 0,05$), и последние 60 мин – $0,7 \pm 0,03$ удара/мин. Отмечено, что ЧСС при Тр 31–16 °C у животных опытной группы была значимо выше, чем в контроле (рис. 2).

У крыс, которым вводили ПКС, ЧД не снижалась до Тр $27,7 \pm 0,3$ °C. При этом у контрольных крыс снижение ЧД наблюдалось начиная с Тр $30,4 \pm 0,4$ °C (рис. 3). Снижение ЧД в контроле и опытной группе происходило с одинаковой скоростью: в первые 30 мин охлаждения $3,1 \pm 0,5$ цикла/мин, следующие 30 мин – $2,7 \pm 0,4$ цикла/мин. В опытной группе крыс в течение 60 мин перед остановкой дыхания ЧД уменьшалась очень медленно – $0,2 \pm 0,02$ цикла/мин.

Остановка дыхания у контрольных животных наблюдалась при Тр $16,0 \pm 0,3$ °C, Тп $19,1 \pm 0,3$ °C, ЧСС – 20 ± 3 удара/мин. В опытной группе крыс дыхание прекращалось при более низких температурах: Тр – $11,6 \pm 0,3$ °C, Тп – $14,1 \pm 0,3$ °C, ЧСС – 25 ± 4 удара/мин ($p < 0,05$). Таким образом, после применения ПКС температурный порог остановки дыхания снижался примерно на 4–5 °C.

В опытной группе крыс в течение последних 60 мин охлаждения до остановки дыхания скорость снижения ЧСС и ЧД уменьшалась соответственно значительно замедлению процесса охлаждения. На этом этапе эксперимента ЧСС снижалась постепенно от 70 до 26 ударов/мин. ЧД была низкой, сначала на уровне 11–8 циклов/мин, а примерно за 30 мин до остановки дыхания ЧД понижалась до 5–3 циклов/мин, затем дыхание прекращалось. В отличие от этого в контроле, как отмечалось выше, остановка дыхания наступала при более высоких значениях Тр и Тп, причем снижение ЧД и ЧСС перед остановкой дыхания происходило быстро. Уровень насыщения крови

кислородом у всех крыс держался на уровне SpO₂ 85–96% до Тр 18–19 °C. Затем у контрольных животных этот показатель понижался в соответствии с урежением дыхания. У животных, получавших ПКС, при редком дыхании SpO₂ была на уровне 90–92%.

Полученные данные дополняют выявленное ранее протекторное действие ПКС на показатели функциональной активности сердечно-сосудистой системы в моделях возраст-ассоциированной патологии [7]. Механизм протекторного влияния ПКС на клетки органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем при нарушении жизнеустойчивости при экспериментальной гипотермии может быть обусловлен входящим в его состав трипептидом KED [3]. Этот трипептид может проникать в цитоплазму и ядро эндотелиоцитов сосудов и специфически взаимодействовать с последовательностью ДНК CACC, регулируя экспрессию гена, кодирующего пролиферотропный белок Ki67 [9]. По такому же механизму либо при взаимодействии с нуклеосомой (комплекс ДНК и гистоновых белков) [8] пептид KED может регулировать экспрессию генов и синтез белков апоптоза (p53), пролиферации (VEGF), адгезии (Е-селектин) эндотелиоцитов при развитии холодового стресса клеток, патологии сердечно-сосудистой системы и при старении [10]. Вероятно, что, применяя ПКС, замедляющий при гипотермии развитие патологических повреждений в клетках, можно затормозить остановку дыхания и увеличить запас времени для проведения лечебных мероприятий, при спасении людей с глубокой гипотермией, а также при переохлаждении лиц старших возрастных групп.

Заключение. Полученные результаты указывают на способность ПКС в течение длительного времени сохранять функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем при нарушении жизнеустойчивости в модели экспериментальной гипотермии. Эти данные расширяют возможности по дальнейшему исследованию геропротекторных свойств ПКС и его способности повышать устойчивость организма к гипотермии.

Работа профинансирована за счет Государственной программы Российской Федерации 47 ГП.

Литература

1. Арокина Н.К. Особенности восстановления работы сердца и дыхания у крыс при выходе из глубокой гипотермии в процессе само-

разогревания и при внешнем согревании / Н.К. Арокина // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2021. – 55(4). – С. 78–85.

Arokina N.K. Features of the restoration of the heart and respiration in rats when emerging from deep hypothermia during self-heating and external warming. *Aerospace and environmental medicine*. 2021; 55(4):78–85. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-78-85.

2. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) / А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев, Х. Матеевска-Кубешова [и др.] // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2019. – 5(4). – С. 102–116.

Il'nikskiy A.N., Proshayev K.I., Mateyovska-Kubshova X. [et al.]. Age-related viability in gerontology and geriatrics (the review). *Scientific outcomes of biomedical investigation*. 2019; 5(4): 102–116. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8.

3. Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных / И.К. Журкович, Н.Г. Ковров, Г.А. Рыжак [и др.] // *Успехи современной биологии*. – 2020. – 40(2). – С. 140–148.

Zhurkovich I.K., Kovrov N.G., Ryzhak G.A., [et al.]. Identification of short peptides in the composition of polypeptide complexes isolated from animal organs. *Biology Bulletin Reviews*. – 2020; 140(2): 140–148. DOI: 10.31857/S004213242002012X.

4. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор) / О.А. Шевелев, М.В. Петрова, Ш.Ч. Саидов [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2019. – 15(6). – С. 94–114.

Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov Sh.Ch. [et al.]. Mechanisms of neuroprotection in cerebral hypothermia (review). *General resuscitation*. 2019; 15(6): 94–114. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.

5. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее / В.Х. Хавинсон // *Клиническая медицина*. – 2020. – 98(3). – С. 165–177.

Khavinson V.Kh. Medicinal peptide preparations: past, present, future. *Clinical medicine*. 2020; 98(3): 165–177. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.

6. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: clinical challenges for successful translation. *Brain Res*. 2016; 1640(Pt A): 94–103. DOI: 10.1016/J.BRAINRES.2015.12.034.

7. Kuznik BI, Ryzhak GA, Khavinson VK. Polypeptide vessel complex and its role in physiology function regulation in aging pathology. *Adv Gerontol*. 2019; 32(1-2): 174–179.

8. Neuroprotective Effects of Tripeptides—Epigenetic Regulators in Mouse Model of Alzheimer's Disease/ Khavinson V, Ilina A, Kraskovskaya N, [et al.]. *Pharmaceuticals. Special Issue Epigenetic Drugs*. 2021; 14(6):515. DOI: 10.3390/ph14060515.

9. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribonucleotides and DNA. Fedoreyeva LI, Kireev II, Khavinson VKh, [et al.]. *Biochemistry*. 2011; 76(11): 1210–1219. DOI: 10.1134/S0006297911110022.

10. Role of peptide bond in the realization of biological activity of short peptides. Khavinson VKh, Tarnovskaya SI, Linkova NS, [et al.]. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2015; 158(4): 551–554. DOI: 10.1007/s10517-015-2805-0.

11. Therapeutic hypothermia translates from ancient history into practice. Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, [et al.]. *Pediatr. Res*. – 2017; 81(1-2): 202 – 209. DOI: 10.1038/pr.20116.198.

12. Torpor and hypothermia: reversed hysteresis of metabolic rate and body temperature.

Geiser F, Currie SE, O'Shea KA, [et al.]. Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp Physiol. -2014; 307:

R1324-R1329. DOI: 10.1152/ajpregu.00214.2014
PMID: 25253085.

Т.Е. Бурцева, Т.М. Климова, В.И. Босикова, В.Б. Егорова,
Е.Г. Большедворская, Л.Н. Афанасьева, Н.М. Гоголев

ГРУППИРОВКА РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ПО МЕДИ- КО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.13

УДК 615.099.036.8(571.56)

В статье представлен вариант группировки районов РС(Я) по медико-демографическим показателям охраны здоровья детей и подростков. Показано, что неблагоприятные показатели отмечаются в большинстве арктических районов. В этих условиях становится очевидной необходимость широкого использования современных технологий для обеспечения доступности и качества медицинской помощи в населенных пунктах с малой численностью населения и низкой транспортной доступностью.

Ключевые слова: дети, подростки, медико-демографические показатели, медицинская помощь, доступность, качество, Якутия.

The article presents a variant of the grouping of the Republic Sakha (Yakutia) districts according to medical and demographic indicators of children and adolescents health. It is shown that unfavorable indicators are observed in most of arctic districts. In these conditions, it becomes obvious that modern technologies must be widely used to ensure the availability and quality of medical care in settlements with a small population and low transport accessibility.

Keywords: children, adolescents, medical and demographic indicators, medical care, accessibility, quality, Yakutia.

Введение. Субъекты Российской Федерации существенно различаются по многим параметрам, в том числе климатогеографическим, социально-экономическим, по этнической структуре, особенностям расселения населения, развитости транспортной инфраструктуры и др. Республика Саха (Якутия) является примером региона с огромной территорией, низкой плотностью и этнической гетерогенностью населения. Территория Якутии разделена на 36 административно-территориальных единиц (34 муниципальных

района и 2 городских округа). Система здравоохранения в республике крайне централизована, и специализированная медицинская помощь оказывается преимущественно в г. Якутске. Транспортная удаленность от центра и низкая плотность населения являются основными факторами, которые влияют на доступность и качество медицинской помощи. В этих условиях становится очевидной необходимость учета особенностей отдельных территорий республики для планирования и организации эффективной медицинской помощи населению.

Одним из современных методов, позволяющих осуществлять группировку регионов/районов со схожими показателями, является кластерный анализ. Данная методика успешно используется в таких отраслях, как экономика, экология, здравоохранение [1, 4, 5, 8].

Ранее в Республике Саха (Якутия) были разработаны и внедрены несколько вариантов зонирования территории Якутии с учетом медико-демографических показателей [5, 6]. Эти работы были проведены в начале 2000-х гг. В настоящее время в условиях трехуровневой системы здравоохранения Республики Саха (Якутия) необходимо уточнить направления приложения сил для достижения целевых индикаторов эффективности по

целевым проектам как регионального, так и федерального уровней.

В связи с этим **целью** исследования была группировка муниципальных образований Республики Саха (Якутия) по степени благополучия показателей здоровья детей для определения направлений оптимизации технологий организации медицинской помощи.

Материалы и методы. По данным конъюнктурных отчетов МО РС (Я), были рассчитаны средние значения показателей за 5-летний период (2016-2020 гг.) [3]. Такой подход обоснован тем, что использование средних значений за 5-летний период позволит сгладить колебания уровней ряда. Город республиканского значения Якутск был исключен из анализа как основной центр оказания специализированной помощи детскому населению.

В анализ включены следующие показатели, характеризующие:

- состояние здоровья детей и подростков (заболеваемость детей на 1000, заболеваемость подростков на 1000, младенческая смертность (0–12 мес.) на 1000 родившихся живыми, детская смертность на 10 000 детского населения (0–17 лет));

- ресурсное обеспечение здравоохранения в расчете на 10 000 жителей (количество врачей, среднего медицинского персонала, количество круглосуточных больничных коек, мощ-

БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – д.м.н., проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. -руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedikt@mail.ru; **БОСИКОВА Вера Ильинична** – гл. внештатный педиатр МЗ РС (Я), peditr@sakha@mail.ru; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; **БОЛЬШЕДВОРСКАЯ Екатерина Геннадьевна** – студентка 6 курса МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., министр здравоохранения РС (Я), доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, lenanik2007@mail.ru; **ГОГОЛЕВ Николай Михайлович** – к.м.н., директор Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, dogrsemp@mail.ru.

ность амбулаторно-поликлинических организаций).

Статистический анализ данных был выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. Разделение муниципальных образований на группы с

разным уровнем заболеваемости и смертности проведено с использованием кластерного анализа методом К-средних. Для анализа взаимосвязи между изучаемыми переменными применяли ранговый корреляционный

анализ по Спирмену. При сравнении кластеров использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Таблица 1

Группировка муниципальных образований по степени благополучия показателей здоровья детей

Район/улус	Медико-социальная зона	Младенческая смертность на 1000*	Детская смертность на 1000*	Заболеваемость детей на 1000*	Заболеваемость подростков на 1000*
1-й кластер, n=15					
Абыйский	Арктическая	5,1	11,9	2170,5	1370,3
Момский	-«-	7,4	9,4	2143,9	1250,5
Эвено-Бытантайский	-«-	3,4	6,6	1849,6	1511,5
Ленский	Промышленная	6,7	6,1	2378,4	1446,1
Нерюнгринский	-«-	4,5	8,0	2412,3	1577,1
Оймяконский	-«-	17,9	12,0	2505,9	1440,1
Мирнинский	-«-	4,1	4,8	2138,8	1505,9
Амгинский	Сельскохозяйственная	14,2	13,9	2448,1	1422,5
Вилуйский	-«-	5,1	7,0	1935,4	1541,1
Горный	-«-	0,8	4,4	2292,6	1550,2
Намский	-«-	4,0	6,3	2093,7	1783,0
Сунтарский	-«-	8,0	6,5	2160,4	1321,3
Усть-Алданский	-«-	7,0	5,5	1903,8	1344,5
Чурапчинский	-«-	1,5	3,9	1774,8	1520,0
Хангаласский	Смешанная	4,4	4,6	2343,9	1587,7
2-й кластер, n=11					
Аллаиховский	Арктическая	5,0	12,3	2902,7	1888,1
Булунский	-«-	9,8	8,0	2583,1	1788,4
Нижнеколымский	-«-	2,9	7,6	3133,4	2251,9
Оленекский	-«-	6,4	15,1	2922,5	1494,3
Среднеколымский	-«-	3,6	6,7	2929,5	1733,8
Усть-Янский	-«-	12,0	5,8	2812,4	1784,1
Алданский	Промышленная	3,9	5,0	2757,5	1718,8
Таттинский	Сельскохозяйственная	4,7	7,7	2491,1	1769,2
Кобяйский	Смешанная	3,1	4,2	2650,5	1643,9
Олекминский	-«-	9,6	9,1	2577,5	1906,3
Усть-Майский	-«-	11,7	7,5	2816,9	2128,7
3-й кластер, n=8					
Анабарский	Арктическая	2,6	4,9	1334,8	1216,8
Верхоянский	-«-	3,6	5,1	789,2	1015,4
Жиганский	-«-	7,6	5,6	1619,0	1147,6
Верхнеколымский	-«-	3,9	4,1	1256,2	1948,3
Верхневилуйский	Сельскохозяйственная	7,0	10,3	1137,9	1049,8
Нюрбинский	-«-	6,5	4,5	1614,5	950,6
Мегино-Кангаласский	-«-	4,3	12,6	1669,1	1549,1
Томпонский	Смешанная	4,8	4,8	1707,7	1073,9

*Средние значения показателей за 5-летний период (2016-2020 гг.).

Результаты. Анализ показателей свидетельствует о наличии значительных различий между муниципальными образованиями (МО) республики. Так, доля детей и подростков в возрастной структуре населения муниципальных образований варьировала от 23 (в Нерюнгринском) до 37% (в Момском). Показатели младенческой смертности составляли от 1 до 18 на 1000 родившихся живыми, детской смертности – от 3,9 до 15 на 10000 детского населения, заболеваемости детей – от 789 до 3133 на 1000 детского населения (табл.1). При корреляционном анализе установлено, что заболеваемость детей положительно коррелировала с заболеваемостью подростков ($r=0,64$, $p<0,001$), детская смертность – с заболеваемостью детей ($r=0,37$, $p=0,032$), заболеваемость детей – с количеством среднего медицинского персонала ($r=0,35$, $p=0,043$) и мощностью амбулаторно-поликлинических организаций ($r=0,34$, $p=0,047$). Не установлено статистически значимой корреляционной связи между долей детского населения и заболеваемостью детей.

Высокие показатели заболеваемости могут быть отражением доступности медицинской помощи. В связи с этим формирование кластеров проводилось по средним значениям за 5-летний период показателей младенческой смертности на 1000 родившихся живыми, заболеваемости детей и подростков на 1000 населения. Младенческая смертность была включена как интегральный показатель уровня системы здравоохранения. В ходе ана-

лиза были сформированы три кластера с достаточным количеством наблюдений (табл.1). В 1-й кластер вошли 15 муниципальных образований, во 2-й кластер – 11 МО, в 3-й кластер – 8 МО.

Если учитывать медико-социальные зоны по классификации М.А. Тырылгина и список территорий, отнесенных к арктической зоне согласно Указу Президента Российской Федерации от 13 мая 2019 г. №220 «О внесении изменений в Указ Президента Российской Федерации от 2 мая 2014 г. №296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации», то территорию республики можно условно разделить на 5 зон [6, 7]: Якутск – город республиканского значения (городские округа Якутск и Жатай); арктическая зона – Абыйский, Аллаховский, Анабарский, Булунский, Жиганский, Момский, Нижнеколымский, Оленекский, Среднеколымский, Усть-Янский, Эвено-Бытантайский, Верхоянский, Верхнеколымский; промышленная зона – Алданский, Ленский, Мирнинский, Нерюнгринский, Оймяконский; сельскохозяйственная зона – Амгинский, Верхневилуйский, Вилуйский, Горный, Мегино-Кангаласский, Намский, Нюрбинский, Сунтарский, Таттинский, Усть-Алданский, Чурапчинский; смешанная зона – Кобяйский, Олекминский, Томпонский, Усть-Майский, Хангаласский.

С учетом этих двух подходов проведен анализ результатов кластеризации (табл. 2). Наиболее благополучным по совокупности показателей смертности и заболеваемости детей является 3-й кластер, в него вошли 4 арктиче-

ских, 3 сельскохозяйственных района, 1 район смешанной экономики. 1-й кластер занимал промежуточную позицию между 2-й и 3-й кластерами. Он характеризовался достаточно высокими показателями смертности и заболеваемости детей. В него вошли 3 арктических, 4 промышленных, 7 сельскохозяйственных районов, 1 район смешанной экономики. Наиболее неблагоприятная ситуация в отношении качества здоровья детей наблюдалась в МО, отнесенных ко 2-му кластеру. В этом кластере наблюдаются наиболее высокие показатели смертности и заболеваемости детей. Из 11 МО этого кластера 6 районов арктической зоны, 1 – промышленной, 1 – сельскохозяйственной, 3 – смешанной (табл.1). При этом эта группа характеризуется высокими показателями обеспеченности кадрами и койками, что отражает низкую плотность населения в большинстве этих территорий. Таким образом, в кластеры с неблагоприятными показателями детского здоровья (1-й и 2-й) за последние 5 лет (2016-2020 гг.) вошли 9 из 13 арктических районов РС (Я).

При сравнении кластеров по уровню развития здравоохранения установлено, что 1-й кластер статистически значимо отличался от 2-го и 3-го кластеров по количеству круглосуточных коек на 10000 населения.

Заключение. Проведенный анализ показал, что между муниципальными образованиями Республики Саха (Якутия) имеются существенные различия в показателях здоровья детей. Неблагоприятные показатели отмечаются в большинстве арктических

Таблица 2

Средние значения показателей (с 95% ДИ) в зависимости от кластера*

Показатель	1-й кластер n=15	2-й кластер n=11	3-й кластер n=8	p
Младенческая смертность на 1000 родившихся живыми	6,3 (3,8-8,8)	6,6 (4,3-9,0)	5,1 (3,6-6,6)	0,791
Детская смертность на 10000 детского населения	7,4 (5,7-9,1)	8,1 (5,9-10,2)	6,5 (3,8-9,1)	0,282
Заболеваемость детей на 1000 населения	2170,1 (2043,7-2296,6)	2779,7 (2651,3-2908,2)	1391,1 (1121,6-1660,7)	<0,001
Заболеваемость подростков на 1000 населения	1478,1 (1405,8-1550,5)	1828,0 (1685,0-1970,9)	1243,9 (960,6-1527,0)	<0,001
Обеспеченность врачами на 1000 населения	34,6 (32,2-37,1)	38,9 (32,3-45,5)	36,4 (30,4-42,9)	0,350
Обеспеченность средним медперсоналом на 1000 населения	108,3 (96,3-120,2)	121,2 (110,3-132,0)	106,9 (92,7-121,2)	0,126
Количество круглосуточных коек на 10000 населения	73,8 (65,1-82,5)	92,2 (80,6-103,8)	87,8 (79,9-95,2)	0,011
Мощность амбулаторно-поликлинических организаций на 1000 населения	320,0 (233,9-406,0)	448,4 (332,5-564,3)	386,6 (241,6-531,4)	0,050

*Средние значения показателей за 5-летний период (2016-2020 гг.); p – достигнутый уровень значимости различий (критерий Краскела-Уоллиса).

районов, где достаточно высокие показатели обеспеченности кадрами, койками и амбулаторно-поликлиническими учреждениями не обеспечивают необходимые доступность и качество медицинской помощи из-за удаленности части населенных пунктов от районных центров. Для территорий с очень низкой плотностью населения и ограниченной транспортной доступностью необходим поиск и использование организационных технологий, повышающих доступность медицинской помощи для населения. В этих условиях особенно важными становятся организация регулярных выездных медицинских осмотров населения с широким использованием инструментальных и лабораторных методов исследования на 1-м этапе, организация стационаров одного дня, использование новых информационных технологий: центров дистанционной аудио-консультативной помощи, телемедицинские технологии и др. Наряду с этим необходимы плановые мероприятия по повышению медицинской грамотности населения.

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 Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. Богачевская С.А. Оптимизация маршрутизации пациентов при оказании высокотехнологической медицинской помощи при болезнях системы кровообращения по результатам кластерного анализа Дальневосточного федерального округа / С.А. Богачевская, В.Ю. Семенов, И.Н. Ступаков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2018. - Т. 19, № S6. - С. 259.
2. Bogachevskaya S.A., Semenov V.Yu., Stupakov I.N. Optimization of patient routing in the provision of high-tech medical care for diseases of the circulatory system according to the results of cluster analysis of the Far Eastern Federal District. Bulletin of A.Bakulev National Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. Cardiovascular diseases. 2018; 19 (6): 259.
3. Интегральный анализ показателей общественного здоровья и ресурсной обеспеченности здравоохранения по экономическим зонам Республики Саха (Якутия) / Л.Ф. Тимофеев, П.Г. Петрова, Н.В. Борисова [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. - 2020. - № 2 (19). - С. 60-67.
4. Timofeev L.F., Petrova P.G., Borisova N.V., [et al.]. Integral analysis of indicators of public health and resource provision of health care in the economic zones of the Republic of Sakha (Yakutia). Bulletin of M. Ammosov Northeastern Federal University. Series: Medical Sciences. 2020; 2 (19): 60-67.
5. Конъюнктурные обзоры основных показателей деятельности лечебно-профилактических учреждений Республики Саха (Якутия): стат. сб. // ЯРМИАЦ МЗ РС (Я). 2016-2020.
6. Conjunctural reviews of the main performance indicators of medical and preventive institutions of the Republic of Sakha (Yakutia): stat. sat. YARMI-ATS MZ RS (Ya). 2016-2020.
7. Районирование Российской Арктики по типам антропогенного освоения и сопутствующей трансформации рельефа на основе кластерного анализа / А.В. Бредихин, Е.А. Еременко, С.В. Харченко [и др.] // Вестник Московского университета. - Серия 5: География. - 2020. - № 1. - С. 42-56.
8. Bredikhin A.V., Eremenko E.A., Kharchenko S.V. [et al.]. Zoning of the Russian Arctic by types of anthropogenic development and associated relief transformation based on cluster analysis. Bulletin of the Moscow University. Series 5: Geography. 2020; 1: 42-56.
9. Тимофеев Л.Ф. Здравоохранение территорий с низкой плотностью населения на примере Республики Саха (Якутия) / Л.Ф. Тимофеев, В.Г. Кривошапкин. - Новосибирск: Наука, 2006. - 211 с.
10. Timofeev L.F., Krivoschapkin V.G. Healthcare of territories with low population density on the example of the Republic of Sakha (Yakutia). Novosibirsk: Nauka, 2006: 211 p.
11. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера / М.А. Тырылгин. - Новосибирск: Наука, 2008. - С. 23-26.
12. Tyrilgin M.A. Problems of public health protection in the Far North. Novosibirsk: Nauka, 2008: 23-26.
13. Указ Президента РФ от 02.05.2014 N 296 (ред. от 05.03.2020) "О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации" http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162553/
14. Decree of the President of the Russian Federation of 02.05.2014 N 296 (ed. of 05.03.2020) "On the land territories of the Arctic zone of the Russian Federation" http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162553/
15. Юрченко Т.В. Кластерный анализ как инструмент территориальных исследований / Т.В. Юрченко // Научное обозрение: теория и практика. - 2019. - Т. 9, № 3 (59). - С. 385-396.
16. Yurchenko T.V. Cluster analysis as a tool of territorial research. Scientific review: theory and practice. 2019; 3 (59): 385-396.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.14

УДК 616.9

ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск: **КУРСКАЯ Ольга Григорьевна** – к.м.н., с.н.с., kurskaya_og@mail.ru, **САРОЯН Тереза Араевна** – м.н.с. 111.st.13@rambler.ru, **ДУРЫМАНОВА-ОНО Екатерина Александровна** – с.н.с., katyaono@gmail.com, **ШАРШОВ Кирилл Александрович** – к.б.н., руковод. лаборатории, sharshov@yandex.ru, **ШЕСТОПАЛОВ Александр Михайлович** – д.б.н., проф., директор НИИ вирусологии, shestopalov2@mail.ru. **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0103-4750, SPIN 2677-0163; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru, ORCID 0000-0002-5490-2072; **СУЗДАЛОВА Дарья Александровна** – ординатор второго года МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, world-14-94@mail.ru; **ШЕМЯКИН Евгений Владимирович** – к.б.н., н.с. ИБГК СО РАН, г. Якутск, shemyakine@mail.ru.

О.Г. Курская, Т.А. Сароян, Е.А. Дурыманова-Оно, С.С. Слепцова, Д.А. Суздадова, Е.В. Шемякин, Т.Е. Бурцева, А.М. Шестопапов, К.А. Шаршов

ВКЛАД ВИРУСОВ В СТРУКТУРУ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ Г. ЯКУТСКА В 2019-2020 ГГ.

Целью работы явилось выявление вирусной этиологии острых респираторных заболеваний у пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары г. Якутска. В результате исследования положительными хотя бы на один из исследованных вирусов оказались 55,6% образцов. Были выявлены респираторно-синцитиальный вирус; риновирусы; метапневмовирус; вирусы парагриппа I-IV типов; сезонные коронавирусы; аденовирусы групп В, С и Е; бокавирус, а также вирусы гриппа А и гриппа В. Результаты исследования необходимы для улучшения и оптимизации диагностической тактики, контроля и профилактики респираторных вирусных инфекций.

Ключевые слова: вирусы человека, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бронхолит, лихорадка.

The aim of the work was to identify the viral etiology of acute respiratory diseases in patients hospitalized in infectious hospitals of Yakutsk. As a result of the study at least one of the tested viruses was positive for 55.6% of the samples. Respiratory syncytic virus; rhinoviruses; methapneumococcus; parainfluenza I-IV viruses; seasonal coronaviruses; adenoviruses of groups B, C

and E; Bokavirus, as well as A and B influenza viruses. The results of the study are necessary to improve and optimize diagnostic tactics, control and prevention of respiratory viral infections.

Keywords: human viruses, acute respiratory viral infections, influenza, respiratory syncytial virus, rhinovirus, bronchiolitis, fever.

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующее место в инфекционной патологии, составляя около 90% в структуре инфекционных заболеваний, что связано с высокой контагиозностью и быстротой распространения инфекций воздушно-капельным путем передачи, при этом наиболее восприимчивыми к инфекции являются детское население и пожилые люди [14,15]. Кроме того, у детей раннего возраста чаще наблюдаются случаи тяжелого течения заболевания, выше риск возникновения осложнений и летальных исходов [10]. Разнообразная этиологическая структура ОРВИ характеризуется неоднородностью и изменчивостью возбудителей не только во времени, но и в пространстве [2,5]. В распределении заболеваний ОРВИ среди населения большое значение имеет территория его проживания. Наличие территориальных различий в циркуляции патогенов и заболеваемости болезнями органов дыхания (в частности, пневмонией, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и пр.) были изучены различными авторами. Было показано, что степень выраженности перечисленных заболеваний обусловлена природно-климатическими и социально-демографическими особенностями среды обитания [1].

Материалы и методы. Исследование организовано на базе инфекционных стационаров г. Якутска, одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФИЦ ФТМ (протокол № 4-2019).

В исследование были включены госпитализированные пациенты всех возрастных групп в острой стадии респираторного заболевания (не позднее 7 дней от появления симптомов).

У всех пациентов, участвующих в исследовании, стерильными зонд-тампонами брали мазки из носа и зева и помещали в пробирку с транспортной средой. Пробирки с образцами хранили до исследования в сосуде Дьюара с жидким азотом.

Все полученные образцы использовали для выявления генетического материала вируса гриппа и других респираторных вирусов (респираторно-синцитиальный вирус; риновирусы; метапневмовирус; вирусы парагриппа 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов; сезонные коронавирусы (NL-63, 229E, HKU-

1, OC-43); аденовирусы групп В, С и Е; бокавирус) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL», «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» («ИнтерЛабсервис», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием критерия Хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования врачами инфекционных стационаров г. Якутска за период с ноября 2019 г. по март 2020 г. было отобрано 178 пациентов, отвечающих критериям включения пациентов в исследование. У каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, после чего были взяты образцы клинического материала. Всего в исследование было включено 123/178 (69,1%) ребенка в возрасте 0–17 лет и 55/178 (30,9%) взрослых в возрасте 18–70 лет. При этом у детей 56/123 (45,5%) образцов было получено от мальчиков и 67/123 (54,5%) – от девочек; у взрослых 20/55 (36,4%) образцов было получено от мужчин и 35/55 (63,6%) образцов – от женщин. Среди детей, включенных в исследо-

вание, 36,5% (65/178) приходилось на возраст 0–2 года. Наименьшее количество образцов было получено от детей 15–17 лет (10 образцов, что составило 5,6% (10/178) от всех образцов, полученных от детей) и пожилых людей в возрасте старше 65 лет (5 образцов, что составило 9,1% (5/55) от образцов, полученных от взрослых пациентов), что было связано с низким уровнем обращаемости пациентов данных возрастных групп в стационары. Половая и возрастная структура выборки представлена на рис. 1.

Выявление генетического материала вируса гриппа и других респираторных вирусов методом ПЦР в режиме реального времени. Положительными хотя бы на один из исследуемых вирусов оказались 99/178 (55,6%) образцов, 79/178 (44,4%) образцов были отрицательными. Эти данные согласуются с проведенными ранее исследованиями в Питтсбурге (59,7%), Витории на юго-востоке Бразилии (54,3%), Хучжоу в Китае (57,7%), в то время как в проведенном нами ранее исследовании в г. Новосибирске уровень детекции респираторных вирусов был значительно выше (72,3%) [7-9, 10,18]. Такие различия в уровне детекции вирусов могут быть связаны с различиями в дизайне исследований (в частности, возрастная структура включенных пациентов), разными географическими территориями, климатическими условиями, плотностью населения [6,7].

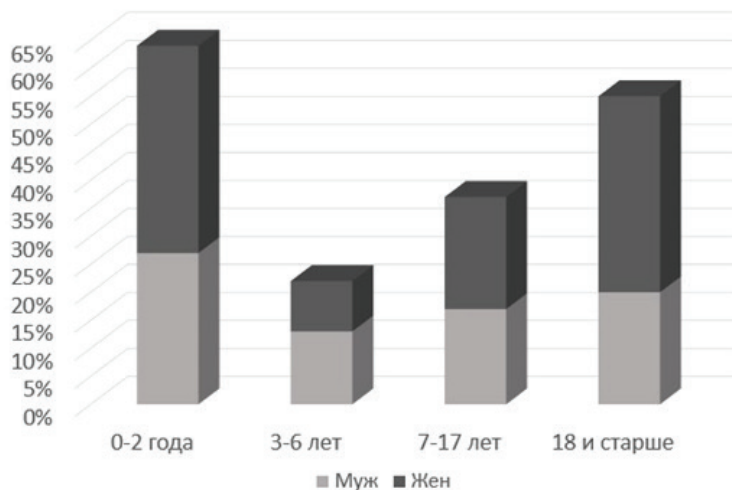


Рис. 1. Возрастной и половой состав выборки пациентов, включенных в исследование

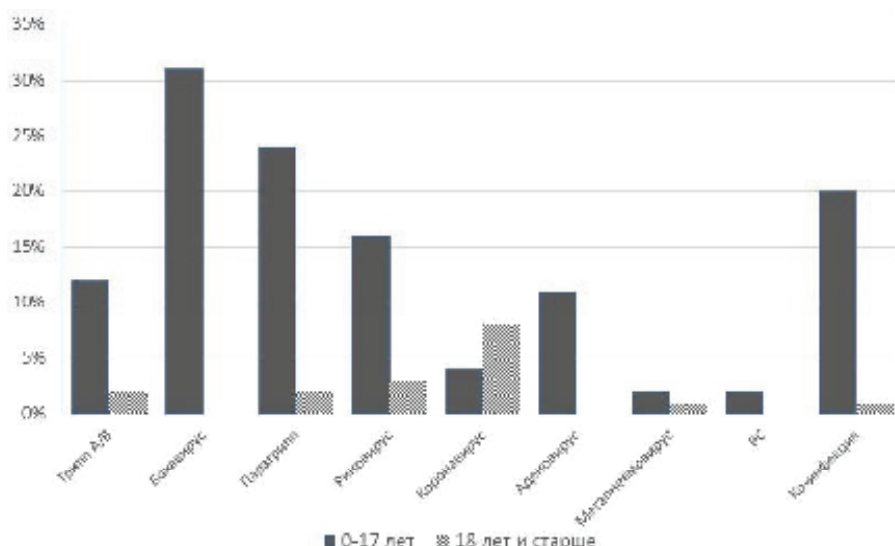


Рис. 2. Уровень детекции респираторных вирусов у пациентов в процентах от общего числа обследованных пациентов в каждой группе

Уровень детекции вирусов у детей был статистически значимо выше (64,2%), чем у взрослых (36,4%), что, вероятно, связано с особенностями иммунного статуса у детей и их более высокой восприимчивостью к вирусам, чем у взрослых [13, 16].

Выявление вируса гриппа составило 8,4% (15/178). Инфицирование вирусом гриппа типа В было обнаружено только в двух из всех проанализированных случаев (13,3% из всех положительных на грипп проб). Среди вируса гриппа типа А превалировал А (H1N1) pdm09, который был выявлен в 80% (12/15) всех случаев гриппа. Вирус гриппа А (H3N2) обнаружен в 6,7% (1/15) случаев. Так, в исследованиях, проведенных в Китае, уровень выявления вируса среди госпитализированных детей с ОРВИ составил 8,9% в Пекине и Шанхае [19], а по оценкам, представленным в систематическом обзоре 100 исследований, вирус гриппа составлял 5% случаев госпитализации с острой инфекцией нижних дыхательных путей [17]. Эти данные согласуются с нашими результатами, хотя прямое сравнение нецелесообразно из-за различий в структуре исследования и в активности гриппа в разные сезоны, в разных регионах и группах населения [6].

Среди других респираторных вирусов наиболее часто встречались бокавирус – 17,4% (31/178), вирусы парагриппа – 14,6% (26/178), риновирус – 10,6% (19/178), сезонные коронавирусы (NL-63, 229E, HKU-1, OC-43) – 6,7% (12/178) и аденовирус – 6,2% (11/178). Остальные респираторные вирусы обнаруживались менее чем в

5% случаев. У 20/123 (16,2%) детей наблюдалась вирусная ко-инфекция, среди взрослых был выявлен 1/55 (1,8%) случай ко-инфекции (рис. 2). По результатам проведенных ранее исследований, уровень ко-инфекции у детей может достигать 30% [9, 16], что связано с незрелостью иммунной системы и, следовательно, большей восприимчивостью к инфекциям [8].

Возрастные и половые различия в уровне детекции вируса гриппа и других респираторных вирусов. При сравнении уровня детекции вирусов в разных возрастных группах было показано, что доля вируса гриппа увеличивалась с возрастом с наибольшей частотой встречаемости у взрослого населения (80%). Остальные респираторные вирусы статистически значимо чаще встречались у детей, чем у взрослых. При этом бокавирус встречался только среди детей, причем уровень детекции среди детей был значительно выше в возрастной группе 0–2 года по сравнению с детьми старше 3 лет (67,7 и 32,3% соответственно $\chi^2 = 27,79$ и $\chi^2 = 48,03$). Для других респираторных вирусов не было обнаружено значимых отличий в разных возрастных группах. Половых различий в частоте встречаемости выявлено не было. В исследовании, проведенном А.А. Сомининой с соавт., также не было выявлено половых различий в частоте встречаемости респираторных вирусов [3].

Влияние вредных привычек и фоновых заболеваний на уровень детекции вирусов гриппа и других респираторных вирусов. Среди 99 пациентов, у которых методом ПЦР были выявлены

вирусы гриппа и других ОРВИ, 73 пациента никогда не курили, 2 пациента курили ранее и 24 пациента курят в настоящее время (для пациентов в возрасте младше 14 лет учитывалась привычка к курению какого-либо из родителей). При этом уровень выявления вируса гриппа и других респираторных вирусов у курящих пациентов был в 13,7 раза выше, чем у некурящих.

Среди пациентов, включенных в исследование, сопутствующая хроническая патология наблюдалась у 21 (11,8% от общего числа обследованных) чел. в следующих возрастных группах: 0–17 лет – у 5 пациентов, 18 лет и старше – у 16 пациентов. Из хронической патологии отмечали нервно-мышечное заболевание у 5 чел., сердечно-сосудистые заболевания – у 3 чел., хроническую обструктивную болезнь легких и бронхиальную астму – по 1 пациенту, другие фоновые заболевания – у 10 чел. При сравнении частоты выявления респираторных вирусов и вируса гриппа при наличии фоновой патологии и без нее не было выявлено статистически значимых различий. Аналогичные данные были получены ранее А.А. Сомининой с соавт. [3].

Этиология заболеваний у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. Всего за время наблюдения госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовалась 5 пациентам в возрасте от 0 до 14 лет (2,8% от общего числа включенных в исследование), из них 2 (40%) пациента были дети возрастной группы 0–2 года. Ни одному пациенту старше 15 лет не потребовалась госпитализация в ОРИТ. У 4 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, был выявлен какой-либо респираторный вирус (бокавирус, вирус парагриппа I типа), вирус гриппа в данной группе выявлен не был.

Клинические диагнозы при выписке из стационара. Наиболее частым (44,7%) диагнозом при выписке в стационар была пневмония без уточнения возбудителя, при этом в 61,8% была выявлена вирусная инфекция. Бокавирус был выявлен у 27,6% обследованных, вирус парагриппа и риновирус – у 23,7 и 9,2% пациентов с данным диагнозом соответственно.

Острая инфекция верхних дыхательных путей была вторым по встречаемости поставленным диагнозом при выписке – 22,3%. Среди этих пациентов вирусная этиология заболевания была подтверждена в 39,4% случаев, наиболее часто у данной группы

пациентов детектировался сезонный коронавирус (NL-63, 229E, OC-43, HCU-1) – 33,3%.

15,8% пациентов находились в стационаре с диагнозом острый бронхит, из них у 81,5% пациентов выявлены респираторные вирусы, причем наиболее часто выявлялись бока- и риновирус - у 25,9 и 22,2% соответственно.

Заключение. Раннее и быстрое обнаружение респираторных вирусов молекулярными методами имеет важное значение для предотвращения и контроля возникающих вирусных заболеваний [4]. Проведенное исследование демонстрирует вклад вирусных инфекций в структуру острой респираторной патологии верхних и нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов в г. Якутске. Результаты исследования необходимы для улучшения и оптимизации диагностической и лечебной тактики, контроля и профилактики респираторных вирусных инфекций.

Кроме того, знания о вирусной этиологии респираторных инфекций также важны для дифференцирования бактериальных и вирусных инфекций [11], поскольку применение антибиотиков при вирусных инфекциях не улучшает клинические результаты, но усугубляет проблемы, связанные с устойчивостью к противомикробным препаратам. Информирование врачей о принятии решений о рациональном назначении антибиотиков с учетом вирусной этиологии не только улучшает клинические исходы заболевания, но и будет способствовать снижению антибиотикорезистентности [12].

Сбор материала и диагностика выполнялись при поддержке гранта РНФ № 19-74-10055; анализ и интерпретация данных выполнялись в рамках государственного задания ФИЦ ФТМ (тема № 122012400086-2).

Литература

1. Манаков Л.Г. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа / Л.Г. Манаков, В.П. Колосов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2018. – №69. – С.8-18.
2. Manakov LG, Kolosov VP. Dynamics and regional gradients of the incidence of respiratory diseases in the Far Eastern Federal District. Bulletin of physiology and respiratory pathology. 2018;69:8-18. doi.org/10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502
3. Писарева М.М. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012-2016 гг. / М.М. Писарева, В.А. Едер, Ж.В. Бузицкая // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т. 63, №5. – С.233-239.
4. Pisareva MM, Eder BA, Buzitckaya JV. Etiological structure of influenza and other acute respiratory infections in St. Petersburg during the epidemic seasons of 2012-2016. Issues of virology. 2018;63(5):233-239. doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239
5. Anna Somnina, Daria Danilenko, Andrey Komissarov. Age-Specific Etiology of Severe Acute Respiratory Infections and Influenza Vaccine Effectivity in Prevention of Hospitalization in Russia, 2018–2019 Season J Epidemiol Glob Health. 2021 Dec; 11(4): 413–425. Published online 2021 Oct 28. doi: 10.1007/s44197-021-00009-1
6. Asner SA, Science ME, Tran D. Clinical Disease Severity of Respiratory Viral Co-Infection versus Single Viral Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2014 Jun 16; 9(6): e99392. doi: 10.1371/journal.pone.0099392. eCollection 2014 16
7. Beck ET, Henrickson KJ. Molecular diagnosis of respiratory viruses. Future Microbiol. 2010;5:901–916. doi: 10.2217/fmb.10.48
8. Cheng Lei, Lisong Yang, Cheong Tat Lou. Viral etiology and epidemiology of pediatric patients hospitalized for acute respiratory tract infections in Macao: a retrospective study from 2014 to 2017 BMC Infect Dis. 2021; 21: 306. Published online 2021. doi: 10.1186/s12879-021-05996-x
9. Hu H, Nigmatulina K, Eckhoff P. The scaling of contact rates with population density for the infectious disease models. Math Biosci. 2013 Aug; 244(2):125-34;
10. Huo X, Qin Y, Qi X et al. Surveillance of 16 respiratory viruses in patients with influenza-like illness in Nanjing, China. J Med Virol. 2012 Dec; 84(12):1980-4. doi: 10.1002/jmv.23401
11. Karppinen S, Toivonen L, Schuez-Havupalo L. Interference between respiratory syncytial virus and rhinovirus in respiratory tract infections in children. Clin Microbiol Infect. 2016;22:208. e1–208.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.002
12. Kurskaya O.G., Ryabichenko T., Leonova N. Russia (2013 - 2017). PLoS One. 2018 Sep 18;13(9):e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117.
13. Lin C, Hwang D, Chiu N, et al. Increased detection of viruses in children with respiratory tract infection using PCR. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(2):564. doi: 10.3390/ijerph17020564
14. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Safety. 2014;5(6):229–241. doi: 10.1177/2042098614554919.
15. Martins Júnior RB, Carney S, Goldemberg D et al. Detection of respiratory viruses by real-time polymerase chain reaction in outpatients with acute respiratory infection. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109:716–721. doi: 10.1590/0074-0276140046;
16. Pons-Salort M. The seasonality of non-polio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Mar 20;115(12):3078-3083. doi: 10.1073/pnas.1721159115.
17. Scotta M. C., Gava Chakr V. C., et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. J Clin Virol. 2016 Jul;80:45-56. doi: 10.1016/j.jcv.2016.04.019.
18. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. Cell Microbiol. 2016;18:652–662. doi: 10.1111/cmi.12589;
19. Wang X, Li Y, O'Brien K et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. Lancet Glob Health. 2020;8(4):e497–e510. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5
20. Xiaohong Wen, Qiuling Huang, Hong Tao. Clinical characteristics and viral etiologies of outpatients with acute respiratory infections in Huzhou of China: a retrospective study BMC Infect Dis. 2019; 19: 32. Published online 2019 Jan 8. doi: 10.1186/s12879-018-3668-6;
21. Zhao Y, Lu R, Shen J, et al. Comparison of viral and epidemiological profiles of hospitalized children with severe acute respiratory infection in Beijing and Shanghai, China. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1–8. doi: 10.1186/s12879-018-3567-x.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

О.Н. Антропова, С.Б. Силкина, И.В. Осипова

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
У МОЛОДЫХ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ**

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.15

УДК 616-016

С целью выявления предикторов развития артериальной гипертензии (АГ) у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) изучались факторы риска, гемодинамические показатели, структурно-функциональные показатели органов-мишеней. Определен комплекс факторов, повышающих риск развития АГ у молодых лиц с ВНАД. Среди них гемодинамические, ряд факторов риска (дислипидемия, стаж курения, индекс массы тела и окружность талии, возраст), толщина интима-медиа брахиоцефальных сосудов, размеры левого предсердия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, высокое нормальное артериальное давление, предикторы развития, молодой возраст.

In order to identify predictors of the development of arterial hypertension (AH) in young people with high normal blood pressure (HNBP), risk factors, hemodynamic parameters, and structural and functional parameters of target organs were studied. A complex of factors that increase the risk of developing hypertension in young people with HNBP has been identified. Among them there is a number of risk factors (dyslipidemia, smoking experience, body mass index and waist circumference, age), intima-media thickness of brachiocephalic vessels, hemodynamic and sizes of the left atrium.

Keywords: arterial hypertension, high normal blood pressure, developmental predictors, young age.

Введение. Многочисленные исследования демонстрируют, что высокое нормальное артериальное давление (ВНАД) является независимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Пациенты с ВНАД имеют более высокий риск развития артериальной гипертензии (АГ), чем пациенты с оптимальным артериальным давлением (АД) [4]. Данные, полученные в эпидемиологическом исследовании Framingham Heart Study, выявили формирование АГ при ВНАД и нормотензивном профиле соответственно у 54,2 и 23,6% мужчин и 60,6 и 36,2% женщин. Таким образом, риск АГ при исходном ВНАД возрастал в 2,25 раза ($p < 0,0001$) у мужчин и в 1,89 раза у женщин ($p < 0,0001$) [8]. По данным Y. Ishikawa et al. в проспективном когортном исследовании, проведенном в Японии, показано, что через 11 лет у 26,1% лиц с предгипертензией развилась АГ, риск развития АГ у лиц с ВНАД был в 3,57 раза выше, чем у лиц с нормотонией [5].

Более раннему прогрессированию ВНАД в АГ способствует сочетание нескольких ФР. Так, результаты аме-

риканского исследования с участием более 30 тыс. пациентов показали, что у лиц с ВНАД и тремя ФР появление стабильной АГ отмечалось в течение 4 лет [1]. В когортном корейском исследовании основными предикторами трансформации ВНАД в АГ явились: гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперурикемия, курение, возраст, ранний семейный анамнез по АГ [7]. В другом исследовании этническая принадлежность, пожилой возраст, более высокий индекс массы тела (ИМТ) и наличие диабета или хронического заболевания почек были независимо и положительно связаны с развитием АГ [11]. Следует отметить, что в проведенные исследования включались либо подростки, либо пациенты старших возрастных групп; данных по предикторам АГ у пациентов в возрасте младше 45 лет нет. Кроме того, ранее не изучался комплекс факторов, возможно, связанных с развитием АГ: гемодинамических, поведенческих, структурно-функциональных.

Цель исследования – выявить предикторы развития АГ у лиц молодого возраста с ВНАД на основании изучения факторов риска, гемодинамических показателей, структурно-функциональных показателей органов-мишеней.

Материал и методы исследования. На базе консультативно-поликлинического отделения №2 КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» и терапевтического отделения НУЗ ОКБ на станции Барнаул в 2015–2020 гг.

проведено обследование 155 пациентов. Критериями включения в исследование были: возраст от 20 до 45 лет; наличие у пациентов критериев АГ или ВНАД по данным анамнеза и измерений офисного АД; информированное согласие пациента; отсутствие регулярного приема гипотензивных препаратов. Средний возраст обследуемых составил $35,1 \pm 3,2$ года. С учетом показателей офисного и амбулаторного АД проводилось распределение в группы ВНАД и АГ. В зависимости от показателей офисного АД пациенты были распределены на группы по уровню офисного и суточного АД согласно действующей классификации (ESC 2018): первая группа включала лиц с ВНАД (при офисном АД 130/85–139/89 мм рт.ст.), вторая – лиц с АГ (при АД 140/90 мм рт.ст. и более). У 4 пациентов, имеющих критерии ВНАД по уровню офисного АД, выявлена маскированная форма АГ и эти пациенты были отнесены к группе АГ. Таким образом, численность пациентов с ВНАД составила 68 чел. (средний возраст $33,1 \pm 7,5$ года), группа с АГ – 87 чел. (средний возраст $36,4 \pm 6,6$ года).

У пациентов оценивали индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, офисное АД, частоту сердечных сокращений. Определяли уровень глюкозы в образцах сыворотки крови, общего холестерина крови (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), уровень мочевой кислоты, креатинина с

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ: **АНТРОПОВА Оксана Николаевна** – д.м.н., проф., antropovaon@mail.ru, ORCID 0000-0002-6233-7202.656038, **СИЛКИНА Светлана Борисовна** – аспирант, ORCID 0000-0001-8282-2574, **ОСИПОВА Ирина Владимировна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID 0000-0002-6845-6173.

расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), суточную альбуминурию. Суточное мониторирование АД проводилось в течение 24 ч прибором ВрLAV (ООО «Петр Телегин») с интегрированной системой Vasotens®, позволяющей оценивать показатели центрального АД наряду с АД на плечевой артерии: среднее систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) среднесуточное, в дневное и в ночное время, среднее пульсовое АД, степень ночного снижения САД и ДАД, индекс амплификации и индекс аугментации. Для выполнения эхокардиографии использовался аппарат EnVisorC фирмы «Philips» (Голландия) датчиком с частотой 3,5 МГц по стандартной методике. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов (БЦС) выполнялось на ультразвуковом аппарате EnVisor C фирмы «Philips» (Голландия) линейным сканером для поверхностных исследований. В ходе данного обследования определялась толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий в зонах каротидных бифуркаций и в области общих сонных артерий.

Статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 1.2.5001 – © 2009-2019 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версии 3.6.1, URL <https://www.R-project.org/>). Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка. Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборок распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Рассчитывались средние значения и SD (стандартное отклонение). Выявление предикторов АД проводилось построением моделей логистических регрессий. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Путем построения однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные предикторы АД (таблица). Среди гемодинамических перемен-

Предикторы развития АД у лиц с ВНАД

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Гемодинамические факторы		
САД на аорте в ночные часы	2,06 [1,38; 4,47]	0,010
САД на аорте суточное	1,55 [1,23; 2,31]	0,004
САД на аорте в дневные часы	1,4 [1,17; 1,83]	0,002
ПАД на аорте	1,11 [1,02; 1,26]	0,046
САД офисное	1,49 [1,18; 2,32]	0,014
ДАД офисное	1,34 [1,13; 1,76]	0,006
САД на плечевой артерии ночные часы	1,2 [1,11; 1,32]	<0,001
САД на плечевой артерии дневные часы	1,16 [1,09; 1,26]	<0,001
ДАД на плечевой артерии в ночные часы	1,15 [1,07; 1,26]	0,001
Факторы риска		
ЛПОНП	4,24 [1,63; 12,27]	0,005
ТГ	2,02 [1,24; 3,46]	0,007
ОХС	1,9 [1,35; 2,77]	<0,001
ХС ЛПНП	1,82 [1,2; 2,84]	0,007
Стаж курения	1,34 [1,11; 1,77]	0,011
Индекс массы тела	1,1 [1,03; 1,18]	0,007
Окружность талии	1,05 [1,02; 1,08]	0,003
Возраст	1,09 [1,03; 1,15]	0,002
Структурные показатели органов-мишеней		
Индекс массы миокарда левого желудочка	3,25 [1,36; 8,69]	0,012
Левое предсердие	9,41 [3,37; 29,74]	<0,001
Толщина интима-медиа БЦС	11,35 [1,58; 107,42]	0,023

Примечание. Результаты расчетов приведены как показатели отношения шансов (ОШ) неблагоприятных событий (АГ) у лиц с ВНАД для увеличения показателей на 1 ед измерения, р - уровень значимости, рассчитывается в программе через стандартизованные статистики z для коэффициентов модели,

ных, повышение которых на 1 мм рт.ст. ассоциировалось с увеличением шансов АД, показатели суточного мониторирования центрального и периферического амбулаторного и офисного АД. Выявлены факторы риска, увеличение которых было ассоциировано с риском АД, наиболее значимыми предикторами оказались: ТИМ брахиоцефальных сосудов, размеры левого предсердия (ЛП) и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Построением многофакторной модели логистической регрессии выявлены значимые предикторы АД, воздействующие мультипликативно: диаметр ЛП ($p = 0,006$), увеличение диаметра ЛП на 1 см ассоциировано с повышением шансов АД в 6,43 [1,84; 26,43] раза; общий холестерин ($p = 0,014$), увеличение показателя на 1 ммоль/л ассоциировано с повышением шансов АД в 1,75 [1,14; 2,81] раза.

Выявление факторов риска прогрессирования АД у популяции молодых пациентов с ВНАД является более информативным, чем сравнение групп

с АД и нормотензивными, потому что может фактически отражать, какие факторы риска необходимо выявлять и управлять ими. Гетерогенность гемодинамической картины в молодом возрасте определяет различный прогностический сценарий. Особенный интерес связан с пациентами молодого возраста, так как в настоящее время обсуждается роль изолированного повышения АД у этой категории лиц. Некоторые исследования показали, что изолированная систолическая гипертония у молодых является «ложным феноменом» [3], ряд других, напротив, пришли к выводу, что она связана с повышенным сердечно-сосудистым риском [10]. Результаты нашего исследования показали, что повышение как офисного САД, так и ДАД имеет примерно одинаковую предикторную значимость. Кроме того, показатели суточного мониторирования АД на плечевой артерии не имеют значимого преимущества перед офисным измерением в оценке отношения шансов развития

АГ у лиц с ВНАД. Значение центрального АД как значимого прогностического фактора впервые возникшей гипертензии через 4 года наблюдения ранее определено в исследовании 7840 субъектов с нормальным АД (средний возраст 51 год) ($P < 0,001$) [12]. Наши результаты также определяют центральное АД как значимый инструмент для прогнозирования риска АГ.

Очевидно, что развитие АГ обусловлено не только гемодинамическим профилем, но и многофакторностью повышения АД. При изучении факторов риска мы выявили предикторы развития АГ у лиц молодого возраста с ВНАД: дислипидемия, курение, ожирение и возраст. Обращает на себя внимание ассоциация развития АГ с показателями липидного спектра и толщиной интима-медиа брахиоцефальных сосудов. В основе этой взаимосвязи лежат несколько патогенетических механизмов: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и сосудистое воспаление, активация ренин-ангиотензиновой системы [6].

Обращает на себя внимание, что диаметр левого предсердия явился предиктором развития АГ не только в однофакторном, но и в многофакторном анализе. Дилатация предсердий возникает при увеличении давления наполнения, приводящего к растяжению стенок камеры сердца. Известна роль повышения структурно-объемных показателей ЛП в развитии ССЗ, в частности фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности, в том числе диастолической. В ранее проведенном метаанализе 20 эхокардиографических исследований показано, что у лиц с ВНАД, в сравнении с лицами с нормальным АД, определяется уве-

личение диаметра левого предсердия [2]. Наше исследование продемонстрировало данные, подтверждающие ассоциацию повышенного риска АГ с индексом массы миокарда левого желудочка у молодых пациентов с ВНАД. Эти данные согласуются с предыдущим исследованием китайских авторов, включивших 10547 пациентов с АГ, предгипертензией и нормотоников, и показавших, что распространенность гипертрофии левого желудочка статистически различалась между тремя группами ($p < 0,001$); САД, ДАД и среднее САД были независимыми факторами риска структурных изменений левой камеры сердца [9].

Заключение. Таким образом, в ходе исследования определен комплекс факторов, повышающих риск развития АГ у молодых лиц с ВНАД. Среди них гемодинамические (САД и ДАД, определяемые при мониторинговании центрального и плечевого, при офисном измерении), клинические (ХС ЛПОНП, общий холестерин, ХС ЛПНП, стаж курения, индекс массы тела и окружности талии, возраст). Значимыми предикторами развития АГ у лиц с ВНАД оказались толщина интима-медиа брахиоцефальных сосудов, размеры левого предсердия и ГЛЖ. В многофакторной модели показано предикторное значение диаметра левого предсердия и общего холестерина.

Литература

1. Booth J.N., Li J., Zhang L. et al. Trends in Prehypertension and Hypertension Risk Factors in US Adults: 1999-2012. *Hypertension*. 2017 Aug; 70(2):275-284. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.09004.
2. Cuspidi C., Sala C., Tadic M. Et al. Pre-hypertension and subclinical cardiac damage: A meta-analysis of echocardiographic studies. *Int J*

Cardiol. 2018 Nov 1; 270:302-308. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.031.

3. Eeftink Schattenkerk D.W., van Gorp J., Vogt L. et al. Isolated systolic hypertension of the young and its association with central blood pressure in a large multi-ethnic population. The HEIUS study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25:1351-9. Doi: 10.1177/2047487318777430.

4. Faselis C., Dumas M., Kokkinos J.P. et al. Exercise capacity and progression from prehypertension to hypertension. *Hypertension*. 2012; 60:333-8. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196493.

5. Ishikawa Y., Ishikawa J., Ishikawa S. et al. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease. *J Epidemiol*. 2017 Jan; 27(1):8-13. Doi: 10.1016/j.je.2016.08.001. Epub 2016 Nov 15.

6. Ivanovic B., Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015 Dec; 15(6):403-14. Doi: 10.1007/s40256-015-0128-1

7. Hong K., Yu E.S., Chun B.C. Risk factors of the progression to hypertension and characteristics of natural history during progression: A national cohort study. *PLoS One*. 2020 Mar 17; 15(3):e0230538. Doi: 10.1371/journal.pone.0230538.

8. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, et al. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1991; 17(1):22-27. Doi: 10.1161/01.hyp.17.1.22.

9. Li T., Yang J., Guo X. et al. Geometrical and functional changes of left heart in adults with prehypertension and hypertension: a cross-sectional study from China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 May 28; 16:114. Doi: 10.1186/s12872-016-0286-3.

10. Palatini P., Saladini F., Mos L. et al. Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring. *J Hypertens*. 2018; 36:1810-5. Doi: 10.1097/HJH.0000000000001754.

11. Selassie A., Wagner C.S., Laken M.L. et al. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks. *Hypertension*. 2011; 58:579-87. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177410.

12. Tomonori S., Hiroyuki T., Masashi M. et al. Central blood pressure predicts the development of hypertension in the general population. *Hypertens Res*. 2020 Nov; 43(11):1301-1308. Doi: 10.1038/s41440-020-0493-2.

Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева, М.Ю. Стрекаловская ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.16

УДК [612.017.1:616-006](045)

Проведено обследование лиц с онкологическими заболеваниями различной локализации. Установлено, что иммунные реакции при злокачественных новообразованиях различаются в зависимости от стадии болезни. При начальных стадиях (I-II) развивается цитокиновая реакция, антителообразование с участием IgE на фоне ингибции фагоцитарной активности, которая связана с переориентацией фагоцита на экзцитоз. При III-IV стадиях рака активность цитокиновой и реагиновой реакций нарастает параллельно аутоенсибилизации. Для этого периода болезни характерно возрастание фагоцитарной активности нейтрофилов.

Ключевые слова: иммунитет, онкология, цитокины, дефицит, натуральные киллеры, фагоцитоз, аутоантитела, IgE.

Patients with oncological diseases of various localization were examined. It has been established that immune responses in malignant neoplasms differ depending on the stage of the disease. At the initial stages (I-II), a cytokine reaction is noted, the antibody formation with IgE against the background of inhibition of phagocytic activity, which is associated with the reorientation of the phagocyte to exocytosis. At III-IV stages of cancer, the activity of cytokine and reagin reactions increases in parallel with autosensitization. This period of the disease is characterized by an increase in the phagocytic activity of neutrophils.

Keywords: immunity, oncology, cytokines, deficiency, natural killers, phagocytosis, autoantibodies, IgE.

Введение. Основная защитная роль в организме в борьбе с опухолью принадлежит иммунной системе, нарушение ее функционирования приводит к несостоятельности противоопухолевой защиты. Поэтому понимание особенностей иммунного реагирования при опухолевом процессе лежит в основе разработки эффективной иммунотерапии. Сложность состоит в том, что механизмы, обеспечивающие противоопухолевый иммунитет, ничем не отличаются от таковых при противомикробном иммунитете, аллергии и аутоенсибилизации. Создается впечатление, что именно смещение, формирование в процессе иммунного ответа на опухоль антигенного стресса, наличие большого количества качественно разных аутоантигенов, присоединение реагинового механизма защиты и аутоиммунного повреждения обуславливают неэффективность иммунных реакций при злокачественных новообразованиях [33]. Известно, что на опухолевые клетки формируется иммунный ответ как по клеточному, так и по гуморальному пути, что подтверждается инфильтрацией их лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками и т.д. [34]. В то же время

формирование специфической толерантности иммунной системы к опухоли у многих не вызывает сомнений [19, 30]. Специфичность толерантности к опухоли доказывается еще и тем, что у онкологических пациентов обнаруживают нормальный иммунный ответ на любые другие чужеродные антигены, инфекцию или трансплантат [7, 11, 25]. Однако положительный эффект регрессии опухоли при вакцинации различными специфическими к опухоли вакцинами ничтожно мал и не превышает 2,5% [27].

Цель – изучить особенности иммунных реакций в зависимости от стадии онкологического заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 612 чел. с раком различной локализации, обратившихся в медицинскую компанию «Биокор» (г. Архангельск), из них 103 чел. с раком желудка, 105 с раком толстого кишечника, 112 с раком прямой кишки, 163 с раком молочной железы, 129 с раком матки. В мазках периферической венозной крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, изучены цитогамма и фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов. На лимфоцитах методом непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии («Epics XL», США) определяли экспрессию маркеров Т-хелперных клеток и натуральных киллеров. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание цитокинов IL-6, TNF α (Bender MedSystems, Австрия), анти-dsDNA, анти-RNP, IgE на анализаторах «Multiscan MC» (Финляндия) и «Evolis» (США). Результаты исследова-

ния обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США). Для проверки статистической гипотезы разности значений использовали критерий Шапиро-Уилка. Статистическая значимость различий $p < 0,017$. Корреляционный анализ параметров проводили с учетом ранговой корреляции по Спирмену. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Злокачественные новообразования могут формировать системные иммунные реакции; во всех случаях случайного выявления ещё не леченных опухолей вне зависимости от локализации и типа у больных довольно часто регистрируется повышение концентрации TNF α и IL-6, а также аутоантител к dsDNA и IgE (табл. 1).

Обращает на себя внимание факт наиболее частого повышения в крови интерлейкинов и аутоантител к двухцепочечной ДНК при новообразованиях толстого кишечника и прямой кишки. Что это означает, трудно сейчас сказать, но, возможно, это и есть отражение особенностей или преимуществ иммунокомпетентной ткани кишечника. Известно, что ассоциированная лимфоидная ткань кишечника (gut associated lymphoid tissue – GALT) является одним из крупнейших органов в иммунной системе, содержит более 10^{12} клеток и продуцирует наибольшее количество цитокинов и секреторных IgA и IgE. Кроме диффузно располагающихся иммунокомпетентных клеток, фагоци-

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН им. акад. Н.П. Лаврова РАН, г. Архангельск: **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., директор, гл.н.с., dobrodeevalk@mail.ru, **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., patrakeewa.veronika@yandex.ru, **СТРЕКАЛОВСКАЯ Марина Юрьевна** – аспирант, mary.nesterowa2010@yandex.ru.

Таблица 1

Частота регистрации признаков системной иммунной реакции у больных

Диагноз	Повышено содержание в крови, %			
	TNF α > 20 пг/мл	IL-6> 20пг/мл	анти-dsDNA> 50МЕ/мл	IgE> 100 МЕ/мл
Рак желудка	31,57	26,32	55,26	44,74
Рак толстого кишечника	47,37	57,89	73,68	63,16
Рак прямой кишки	81,82	68,18	77,27	59,09
Рак молочной железы	31,43	22,86	37,14	25,71
Рак матки	36,36	27,27	45,45	54,55

тов, Т- и В- лимфоцитов, плазматических клеток, иммунная ткань кишечника представлена организованными лимфоидными структурами в виде аппендикса, брыжеечных лимфатических узлов и пейеровых бляшек. Пейеровы бляшки представляют собой лимфоидные фолликулы, эпителий которых представлен в основном М-клетками, образующими полость, называемую пакетом, контактирующую с лимфоидной тканью. В пакетах находятся полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки. Особенно богата иммунокомпетентными клетками собственная пластинка слизистой lamina propria, которая состоит из соединительной ткани, расположенной между мышечным слоем слизистой и эпителием. В lamina propria находятся макрофаги, тучные клетки, лимфоциты и плазматические клетки, а также гранулоциты, в том числе эозинофилы. Среди эпителия lamina propria располагаются интраэпителиальные лимфоциты. Установлены статистически значимые положительные связи между концентрациями цитокинов, аутоантител и реагинов ($r = 0,75$, $p < 0,001$), из чего следует только то, что

трансформация и повреждение клеток обуславливает появление аутоантител, что требует усиления иммунной реакции со стороны эозинофилов и тучных клеток.

Неэффективность механизмов противоопухолевой защиты врожденного иммунитета может быть обусловлена несколькими причинами. Опухоль до распада фактически не содержит ничего чужого, не замечается натуральными киллерами и фагоцитами [13, 14, 24]. Во всяком случае при злокачественных новообразованиях дефицит фагоцитарной защиты (<50% активных) со стороны нейтрофильных гранулоцитов регистрировали фактически всегда (93,95 %) за исключением нескольких случаев (табл. 2). Создается впечатление, что с дефицита фагоцитоза все и начинается. Но дефицит фагоцитарной защиты не может быть использован в качестве критерия риска из-за широкого распространения (до 33 %) этого дефекта среди практически здоровых на момент обследования людей [1, 2]. Более чем в половине случаев регистрировали низкие уровни содержания в периферической крови натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+; NK) и Т-хелперов (табл. 2).

Таблица 2

Частота регистрации дефектов иммунной защиты у больных, %

Диагноз	Активных фагоцитов < 50 %	Содержание в крови NK < $0,25 \times 10^9$ кл/л	Содержание в крови CD3+CD4+ < $0,40 \times 10^9$ кл/л
Рак желудка	59,22	56,31	65,52
Рак толстого кишечника	51,43	55,34	61,05
Рак прямой кишки	61,61	60,71	74,29
Рак молочной железы	57,03	52,15	51,53
Рак матки	54,21	61,24	55,81

Таким образом, при злокачественных новообразованиях регистрируются высокая частота дефицита активности фагоцитов, содержания в крови натуральных киллеров и Т-хелперов, а также повышенные уровни содержания IL-6, TNF α , с активизацией реагинового механизма защиты и повышением концентрации аутоантител. Фагоциты, особенно макрофаги, повреждают опухолевую клетку путем антителозависимого цитолиза и последующей утилизации клеточного детрита. Снижение значимости фагоцитарной защиты при опухолевой трансформации может быть за счет дефицита фагоцитарной активности, ингибции факторов хемотаксиса или продуктов секреции фагоцитов. Натуральные киллеры обеспечивают естественную резистентность организма к опухоли, защищают от метастазирования, участвуют в формировании адаптивного уровня содержания IFN γ . IL-6, как известно, является наиболее чувствительным маркером тканевого повреждения. Лихорадка, лейкоцитоз, содержание острофазовых белков, повышенная сосудистая проницаемость сопоставимы с высвобождением IL-6 [26, 29]. Повышение экспрессии гена IL-6 клетками происходит под влиянием IL-1 β , триптазы, гистамина либо при прямой стимуляции тучными клетками [8]. IL-6 индуцирует транскрипцию генов белков острой фазы и усиливает продукцию кортизола, ингибирующе действующего на экспрессию генов провоспалительных цитокинов [18, 21]. Увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов путем повышения энергетического ресурса клетки на фоне повышенных концентраций IL-6 объясняется его стимулирующим влиянием на продукцию гликогена, на липолиз и окисление жиров и синтез АТФ. По нашим исследованиям, повышение содержания в крови IL-6 ассоциировано с активизацией рециркуляции лимфоцитов и повышением концентрации Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину [3]; это понятно, ибо IL-6 является главным индуктором ключевого регулятора уровня железа - гепцидина.

Не исследован вопрос о возможной роли протективного действия реагинов. Реагиновая реакция является наиболее быстрой и проявляется почти мгновенно. Благодаря высвобождению большого количества хемоаттрактантов происходит привлечение эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, что обеспечивает пролонгирование реакции антителозависимой цитотоксичности. IgE участвуют

в презентации антигена, кроме того, могут непосредственно участвовать в созревании дендритных клеток, активизируют специфическую пролиферацию Т-лимфоцитов [4]. Связывание реагинов с рецепторами на базофилах и эозинофилах способствует выбросу большого количества гистамина и IL-4, IL-5, IL-13 [22]. Создается впечатление, что повышение активности антителозависимых реакций является информативным критерием пролонгирования течения практически любого патологического процесса и имеет прогностическое значение. Можно считать, что увеличение содержания IgE в крови больных со злокачественными новообразованиями усиливает защитные реакции разного плана, в том числе реакции гемодинамики, и может быть использовано в комплексе диагностических признаков.

Неблагоприятный прогноз течения заболевания связан с метастазированием опухоли. Имеются сведения, что неблагоприятное течение ассоциировано с увеличением в периферической крови содержания активированных Т-клеток CD3+CD4+CD25+, CD3-CD4+CD25+ и CD4+CD25+Foxp3+ [10, 12, 28, 31]. Возможно, эти ассоциации возникают, но отражают ли они дальнейшее развитие иммунной реакции на опухоль? Мнение о том, что при иммунной реакции на опухоль активированные клетки не имеют никакого отношения к реакциям цитотоксичности опухоли, довольно сомнительно. Напротив, активированные клетки способны блокировать цитотоксические Т-клетки [23, 26]. Ведь иммунная реакция, сопровождающаяся лимфо-пролиферацией, значительно превосходит тот уровень, который необходим для адекватного иммунного ответа. И далеко не все активированные лимфоциты войдут в число клеток для последующей дифференцировки; более значительная часть их подвергается апоптозу. Но основным вопросом в данной ситуации является вопрос об удельном весе супрессоров в составе дифференцированных Т-клеток. Сохраняется ли и в этом случае пропорциональность степеней активирующей и супрессорной активности? Если эта пропорциональность сохраняется, как в адекватном иммунном ответе, соответственно индукторные клетки, отвечающие за активацию дифференцировки, сами становятся мишенью действия супрессоров. При этом степень супрессорной активности увеличивается пропорционально числу активированных клеток. Цитотоксические

Т-лимфоциты (CD3+CD8+) иммунных доноров в условиях *in vitro* вызывают лизис опухолевых клеток, а в условиях *in vivo* в эксперименте - спонтанный распад опухоли. При этом CD3+CD8+ сохраняют свою специфическую активность в культуре клеток до 6-12 месяцев. Тем не менее, интересным

дованных со злокачественными новообразованиями выявляется в среднем в $49,48 \pm 1,62$ %. При III и IV стадиях болезни концентрации цитотоксических лимфоцитов, % активных фагоцитов и концентрации аутоантител значительно выше, чем при начальных стадиях болезни (табл. 3).

Таблица 3

Частота регистрации повышенных концентраций в крови CD8+, активных фагоцитов и аутоантител у больных, %

Рак, локализация, стадия	CD8+>0,4 ×10 ⁹ кл/л	Активных фагоцитов > 65 %	Анти dsDNA> 50 МЕ/мл	Анти RNP >1,0 МЕ/мл
желудка I-II ст. (n=41)	43,90	31,71	29,26	36,58
желудка III-IV ст. (n=62)	90,32	88,71	90,32	93,55
толстого кишечника I-II ст. (n=48)	47,92	43,75	39,58	35,42
толстого кишечника III-IV ст. (n=57)	89,47	85,96	82,46	71,93

является тот факт, что даже при самом неблагоприятном исходе содержание CD3+CD8+ всегда остается очень высоким, часто значительно превышая концентрации CD3+CD4+ [5, 6, 32].

Нами установлено, что вне зависимости от локализации при III-IV стадиях рака ниже частота регистрации дефицита активно фагоцитирующих нейтрофилов (в среднем $38,54 \pm 0,43$ %) по сравнению с I-II стадиями – $59,68 \pm 0,56$ % ($p < 0,001$) и выше частота выявления повышенных концентраций IgE (соответственно $79,33 \pm 1,29$ % при III-IV стадиях и $65,38 \pm 0,92$ % при I-II стадиях, $p < 0,01$). Оценка значимости этой реакции, вероятно, неоднозначна; может, это сигнал использования альтернативного рискованного механизма защиты, а может быть, это признак использования последнего резерва для борьбы с опухолью. Но, по крайней мере, есть все основания считать, что такая реакция необходима и полезна для усиленного клиренса из организма продуктов распада опухоли. Взаимосвязь содержания сывороточных IgE и провоспалительных цитокинов в крови проявляется довольно постоянно у взрослых людей. Она, как правило, положительная и более сильная при различных патологических процессах, связанных с воспалением и деструкцией. В значительной степени устойчивы и сильны взаимосвязи содержания провоспалительных цитокинов и аутоантител.

Дефицит фагоцитарной защиты при уровне активных в фагоцитозе нейтрофилов крови <50 % среди всех обследо-

При воспалительных процессах факты увеличения содержания аутоантител к широкому кругу цитокинов и ядерных протеинов известны [9, 20, 35]. Как видно из представленных данных, частота регистрации повышенных концентраций аутоантител к двуцепочечной ДНК и рибонуклеотидному комплексу заметно выше при III и IV стадиях болезни. Средние концентрации анти dsDNA были невелики и в зависимости от стадии болезни колебались в пределах $41,87 \pm 0,38$ – $57,29 \pm 0,42$ МЕ /мл при I-II стадиях и $48,15 \pm 0,31$ – $86,29 \pm 0,34$ МЕ/мл при III и IV стадиях. Таким образом, ауто-сенсбилизация при распаде опухоли подтверждается не только нарастанием частоты регистрации повышенных уровней аутоантител, но и увеличением их концентрации.

Заключение. Дефицит содержания активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов при злокачественных новообразованиях является известным фактом. Увеличение активности фагоцитов при неблагоприятном течении болезни с метастазами и распадом опухоли требует объяснения. Нейтрофильные гранулоциты выполняют важную эффекторную функцию в иммунном ответе. Нейтрофилы посредством генерации цитокинов, хемокинов, экспрессии рецепторов и др. модулируют функции клеток, регулируя формирование иммунного ответа, а также развитие апоптоза. Литература сегодня стремительно пополняется фактами регуляторной роли нейтрофилов. Ней-

трофильные гранулоциты выделяют различные протеолитические ферменты, активные формы кислорода, а также кислые гидролазы, катепсины и коллагеназы, разрушающие клетки и межклеточные структуры. В литературе имеются многочисленные данные о функции везикулярных структур при воспалении, ангиогенезе, онкопатология [15, 16]. Известно, что нейтрофилы дифференцируются на фагоциты и на клетки с преимущественно секреторными функциями. Функционально различные нейтрофильные гранулоциты отличаются набором мембранных рецепторных структур. Низкая фагоцитарная способность нейтрофильных лейкоцитов совпадает с низкой экстрацеллюлярной активностью и с высокой супероксид-анион-образующей способностью (НСТ-тест), что наиболее часто выявляется при хронических воспалительных процессах. Создается впечатление, что и при злокачественных новообразованиях нейтрофильные гранулоциты ориентированы на экстрацеллюлярную активность и потому регистрируются резкое снижение процента активных фагоцитов и высокая частота его дефицита. Активизация реактивного механизма защиты в этот период, вероятно, необходима для стимуляции миграции, хемотаксиса нейтрофилов и их фагоцитарной способности. Особенностью реактивов является их способность связывать конформационные эпитопы, в то время как остальные иммуноглобулины распознают линейные эпитопы белков [17]. Это обеспечивает формирование реакции антителозависимой цитотоксичности даже при очень малой концентрации антигена. Активность реактивной реакции значительно усиливается за счет активизации клеток, экспрессирующих на своей поверхности высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI) – эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Данные клетки обладают широким спектром секретируемых цитокинов, вазомоторных аминов и других биологически активных веществ, таким образом, модулируя интенсивность иммунной реакции, приводя к более жесткой реакции антителозависимой цитотоксичности. Концентрация IgE и медиаторов воспаления влияет на степень выраженности защитной реакции. При этом гиперреакция антителозависимой цитотоксичности может стать причиной формирования патологического процесса, связанного с повреждением собственных тканей организма.

Высокие концентрации аутоантител повреждают через активацию системы комплемента и ассоциированы с очень обширным поражением [7]. В свою очередь повреждение клетки обуславливает посредством Toll-like рецепторов запуск каскада реакций, приводящих к синтезу медиаторов воспаления – хемокины, молекулы адгезии, белки острой фазы, цитокины и пр. В индукции реакции превентивного воспаления большую роль играет продукция цитокинов – интерлейкинов, нейромедиаторов, вазомоторных аминов, нейропептидов и гормонов, обеспечивающих миграцию, кооперацию, пролиферацию, дифференцировку и супрессию активных клеток, участвующих в реакциях превентивного и патологического воспаления. Локальное увеличение концентрации цитокинов необходимо, чтобы справиться с возникшими местными проблемами; повышение содержания цитокинов в крови говорит о необходимости системной регуляции. Повреждение клеточной структуры индуцирует выброс наиболее значительных концентраций цитокинов и расширение их спектра активности.

Итак, иммунные реакции при злокачественных новообразованиях различаются в зависимости от стадии болезни. При начальных стадиях болезни развивается цитокиновая реакция, антителообразование с участием IgE на фоне ингибиции фагоцитарной активности, которая связана с переориентацией фагоцита на экзоцитоз. При распаде опухоли и метастазировании активность цитокиновой и реактивной реакции нарастает параллельно ауто-сенсibilизации. В этот период болезни возрастает активность фагоцитов. Главным вопросом в этой ситуации является узнать, чем обеспечивается дефицит фагоцитарной защиты в период формирования опухоли? Выяснение этой проблемы позволит получить новые знания о патогенезе злокачественных новообразований.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (№ гос. регистрации 122011300377-5).

Литература

1. Балашова С.Н. Состояние иммунитета жителей арктической территории в полярную ночь и полярный день / С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева, А.В. Самодова // Биомониторинг

в Арктике. Сборник тезисов докладов участников международной конференции / Отв. Ред. Т.Ю. Сорокина; Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова. – Архангельск, 2020. – С. 72-77

Balashova S.N., Dobrodeeva L.K., Samodova A.V. Immunity state of the inhabitants of the Arctic territory on the Polar night and Polar day / S.N. Balashov, L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova // Biomonitoring in the Arctic. Abstracts of the international conference / Ed. by T. Sorokin; M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University. Arkhangelsk, 2020. – P. 72-77

2. Иммунный фон в период полярного дня у трудоспособного населения, проживающего в климатогеографических условиях архипелага Шпицберген / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова [и др.] // Комплексные исследования природы Шпицбергена и прилегающего шельфа. Тезисы докладов XV Всероссийской научной конференции с международным участием / ФГБУН «Мурманский морской биологический институт Российской академии наук». – Архангельск, 2020. – С. 90-92.

Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Balashova S.N. [et al.]. Immune background in the period of the polar day in the able-bodied population living in climatogeographic conditions of the archipelago Spitsbergen // Integrated studies of the nature of Svalbard and the adjacent shelf. Abstracts of XV All-Russian Scientific Conference with international participation. Murmansk Marine Biological Institute of the Russian Academy of Sciences». Arkhangelsk, 2020. P. 90-92.

3. Патракеева В.П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови / В.П. Патракеева // Экология человека. – 2015. – № 12. – С. 28-33.

Patrakeeva V.P. Cytokine regulation of proliferative activity of peripheral blood cells. Human ecology. 2015. No. 12. P. 28-33.

4. A novel recycling mechanism of native IgE-antigen complexes in human B cells facilitates transfer of antigen to dendritic cells for antigen presentation / Engeroff P., Fellmann M., Yerly D. [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. Vol. 142. Is. 2. pp. 557-568. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.024.

5. CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as markers of improved prognosis in high-grade serous ovarian cancer / Kahn R.M., Matrai C., Quinn A.S. [et al.] // Gynecologic Oncology. 2019. Vol. 154. Supp. pp. 68. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.162.

6. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages / De Nardo D.G., Barreto J.B., Andreu P. [et al.] // Cancer Cell. 2019. Vol. 16. Is. 2. pp. 91-102. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.018.

7. CD4 + CD25 + regulatory T cells in tumor immunity / Chen X., Du Y., Lin X.-Q. [et al.] // International Immunopharmacology. 2016. Vol. 34. Is. 2 B. pp. 244-249. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.009.

8. Central role of IL-6 and MMP-1 for cross talk between human intestinal mast cells and human intestinal fibroblasts / Montier Y., Lorentz A., Krämer S. [et al.] // Immunobiology. 2012. Vol. 217. Is. 9. pp. 912-919. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.003.

9. Characterization of autoantibodies, immunophenotype and autoimmune disease in a prospective cohort of patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia / Cudrici C. D., Boulougour A., Sheikh V. [et al.] // Clinical Immunology. 2021. Vol. 224. pp. 108664. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108664.

10. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T

cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting // *Vaccines*. 2016. Vol. 4. pp. 28. DOI: 10.3390/vaccines4030028.

11. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point // *Nature*. 2017. Vol. 541. Is. 7637. pp. 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.

12. Clinicopathological characteristics of adult T cell leukemia/lymphoma / Chen Y.P., Wu Z.J., Liu W. [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2019. Vol. 48. Is. 1. pp. 11-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.01.003.

13. Endothelial cells express NKG2D ligands and desensitize antitumor NK responses / Thompson T.W., Kim A.B., Li P.J. [et al.] // *Elife*. 2017. Vol. 6. Article e30881. DOI: 10.7554/eLife.30881.

14. Judge S.J., Murphy W.J., Canter R.J. Characterizing the dysfunctional NK cell: assessing the clinical relevance of exhaustion, anergy and senescence // *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. Vol. 10. Is. 49. DOI: 10.3389/fcimb.2020.0004.

15. Host defence against *St. aureus* biofilms by polymorphonuclear neutrophils / Stroth P., Günther F., Meyle E. [et al.] // *Immunobiology*. 2011. Vol. 216. Is. 3. pp. 351-357. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.009.

16. Highlights of new type of intercellular communication / Pap E., Pállinger E., Pásztoi M. [et al.] // *Inflamm. Res*. 2009. Vol. 58. Is. 1. pp. 1-8. DOI: 10.1007/s00011-008-8210-7.

17. IgE versus Ig G4 epitopes of the peanut allergen Ara hi in patients with severe allergy / Bøgh K.L., Nielsen H., Eiwegger T. [et al.] // *Mol. Immunol*. 2014. Vol. 58. Is. 2. pp. 169-176. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.11.014.

18. Interleukin-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involved in body weight in a gender-dependent way / Señaris R. M., Trujillo M. L., Navia B. [et al.] // *J. Neuroendocrinol*. 2011. Vol. 23. Is. 8. pp. 675-686. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x.

19. Keenan B.P., Fong L., Kelley R.K. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: the complex interface between inflammation, fibrosis, and the immune response // *J. Immunother cancer*. 2019. Vol. 7. Is. 1. p. 267. DOI: 10.1186/s40425-019-0749-z.

20. Lee A.Y.S., Reed J.H., Gordon T.P. Anti-Ro60 and anti-Ro52/TRIM21: Two distinct autoantibodies in systemic autoimmune diseases / *Journal of Autoimmunity*. 2021. Vol. 124. pp. 102724. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102724.

21. Ngwa D.N., Pathak A., Agrawal A. IL-6 regulates induction of C-reactive protein gene expression by activating STAT3 isoforms // *Molecular Immunology*. 2022. Vol. 146. P. 50-56. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.04.003.

22. Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in humane filarial infections / Mitre E., Taylor R.T., Kubofcik J. [et al.] // *J. Immunol*. 2004. Vol. 172. Is. 4. pp. 2439-2445. DOI: 10.4049/jimmunol.172.4.2439.

23. Plasmacytoid dendritic cells induce CD8+ regulatory T cells in human ovarian carcinoma / Wei S., Kryczek I., Zou L. [et al.] // *Cancer Res*. 2005. Vol. 65. Is.12. pp. 5020-5026. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4043.

24. Phagocytic function of peripheral monocytes and neutrophils in ovarian cancer / Kovács A.R., Póka R., Szűcs S. [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019. Vol. 234. P. e21-e22. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.198.

25. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo / Chen M.-L., Pittet M.J., Gorelik L. [et al.] *K. Proc. // Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005. Vol. 102. Is. 2. pp. 419-424. DOI: 10.1073/pnas.0408197102.

26. Role of SOCS3 in enhanced acute-phase protein genes by neonatal macrophages in response to IL-6 / Chen X.-F., Wu J., Zhang Y.-D. [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021. Vol. 54. Is.2. pp. 206-212. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.05.005.

27. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // *Nat. Med*. 2004. Vol. 10. Is. 9. pp. 909-915. DOI: 10.1038/nm1100.

28. Tanaka A., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy // *Cell Res*. 2017. Vol. 1. pp. 109-118. DOI: 10.1038/cr.2016.151.

29. Targeting immunometabolism of neoplasms by interleukins: A promising immunotherapeutic strategy for cancer treatment / Zhu Z., Parikh P., Zhao H [et al.] // *Cancer Letters*. 2021. Vol. 518. pp. 94-101. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.013.

30. The progress of immune checkpoint therapy in primary liver cancer / Zheng Y., Wang S., Cai J. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2021. Vol. 1876. Is.2. 188638. DOI: doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188638.

31. Tumor-associated CD163+ macrophage as a predictor of tumor spread through air spaces and with CD25+ lymphocyte as a prognostic factor in resected stage I lung adenocarcinoma / Yoshida C., Kadota K., Yamada K. [et al.] // *Lung Cancer*. 2022. Vol. 167. pp. 34-40. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.03.016.

32. Tumour infiltrating lymphocytes in early breast cancer: High levels of CD3, CD8 cells and Immunoscore® are associated with pathological CR and time to progression in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy / Rapoport B.L., Galon J., Nayler S. [et al.] // *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. Supp. 4. pp. S1112. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1290.

33. Walker J.A., McKenzie A.N.J. TH2 cell development and function // *Nat. Rev. Immunol*. 2018. Vol. 18. Is. 2. pp. 121-133. DOI: 10.1038/nri.2017.118.

34. Weinberg R.A. The Biology of cancer. N.-Y.: Carl and Since, 2013. 960 p.

35. Xiao Z.X., Miller J.S., Zheng S.G. Autoimmunity Reviews. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases // *Autoimmun Rev*. 2021. Vol. 20. Is. 2. pp. 102743. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102743.

В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, Е.В. Рацина

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.17

УДК 616.98-053.2

Изучены клинко-эпидемиологические характеристики коронавирусной инфекции у госпитализированных детей. Наибольшее число заболевших коронавирусной инфекцией зарегистрировано среди лиц старшего школьного возраста, преимущественно у мальчиков. У детей, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены минимальная туристическая активность, низкий охват вакцинацией против сезонного гриппа; разнообразие клинических проявлений выражено при среднетяжелой форме заболевания.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, дети, клиника, эпидемиология.

Clinical and epidemiological characteristics of coronavirus infection in hospitalized children were studied. The largest number of cases of coronavirus infection was registered among high schoolers, mainly boys. Children infected with SARS-CoV-2 have minimal tourist activity, low vaccination coverage against seasonal influenza; a variety of clinical manifestations is expressed in the moderate form of the disease.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, children, clinic, epidemiology.

Читинская ГМА МЗ РФ: **ПЕРЕГОЕДОВА Валентина Николаевна** – к.м.н., доцент, v.peregodedova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9684-2864>, **БОГОМОЛОВА Ирина Кимовна** – д.м.н., проф., проректор по учебно-воспитательной работе, зав. кафедрой, bogomolova_ik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4668-6071>, **РАЦИНА Екатерина Владимировна** – к.м.н., ассистент, RatsinaK@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5883-791X>.

Введение. Появление новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) привлекло внимание всего мира, и ВОЗ объявила COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественно-

го здравоохранения, имеющей международное значение [13]. По мере распространения эпидемии постепенно подтверждалась информация о том, что коронавирус (SARS-CoV-2) может

передаваться от человека к человеку дома или в больнице, при переезде из города в город, из страны в страну [16]. Из-за близких семейных контактов и восприимчивости к перекрестной инфекции дети представляют особую группу и могут быть потенциально опасными в распространении инфекции [16].

В нескольких исследованиях сообщалось, что клинические симптомы COVID-19 у детей менее выражены и аналогичны проявлениям у взрослых [5, 9, 12]. Дети заражаются гораздо реже взрослых [8,17], в связи с чем данные об эпидемиологических характеристиках и клинических особенностях COVID-19 в педиатрическом возрасте немногочисленны.

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические характеристики коронавирусной инфекции у госпитализированных детей.

Материалы и методы. В исследование включены 176 детей в возрасте от 0 месяца до 17 лет, госпитализированных за период с 1 апреля по 31 июля 2020 г. в первый на территории Забайкальского края моностанционар для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) – ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Чита.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 0 до 17 лет;
- подписание информированного добровольного согласия родителей ребенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, на участие в исследовании;
- наличие лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции.

Критерии не включения в исследование:

- отсутствие добровольного информированного согласия родителей ребенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, на участие в исследовании;
- отсутствие лабораторной верификации SARS-CoV-2.

Согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 2 от 03.07.2020 г.) [3] все пациенты разделены на три группы в зависимости от степени тяжести заболевания: 1-ю группу составили 49 (27,84%) детей с бессимптомной формой коронавирусной инфекции [2], 2-ю - 84 (47,73%) ребенка с легким течением болезни, 3-ю

- 43 (24,43%) пациента со среднетяжелой формой COVID-19.

Медиана возраста обследованных с инфекцией SARS-CoV-2 составила 8,0 [4,0; 8,0] лет, мальчики [n=98 (55,68%)] преобладали над девочками [n=78 (44,32%), p=0,034].

Диагноз коронавирусная инфекция основывался на комплексе клинико-эпидемиологических, лабораторных и рентгенологических данных в соответствии с методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (Версия 2 от 03.07.2020) [3]. Клиническое обследование заключалось в сборе анамнеза, физического осмотра, а также в динамическом наблюдении за течением заболевания во время госпитализации. Этиологическая верификация коронавирусной инфекции проводилась выделением РНК SARS-CoV-2 в материале, забранном из ротоглотки и носа методом ПЦР с применением зарегистрированных на территории Российской Федерации тест-систем, согласно инструкции производителя.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №101 от 15.04.2020). Все включенные в исследование пациенты или их законные представители подписывали форму информированного согласия.

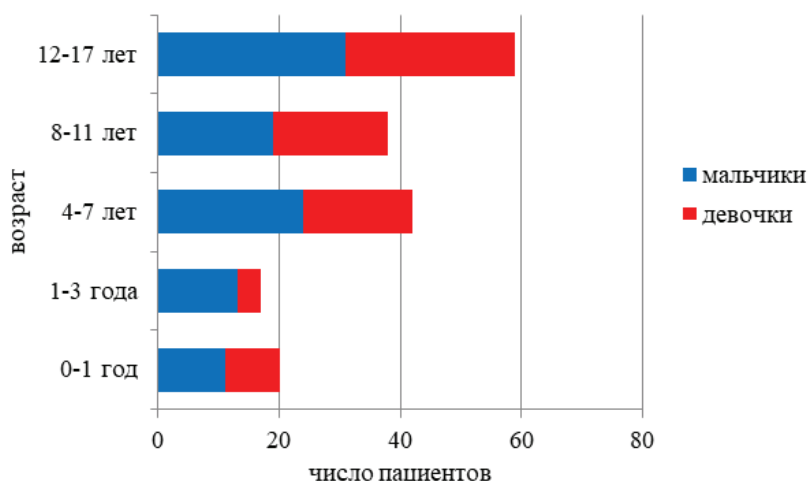
Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием статистической программы «Statistica 10.0». Качественные различия анализировали по критерию χ^2 Пирсона. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) с

указанием 25-го и 75-го перцентилей, статистически значимым считался уровень критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Половозрастной состав обследованных представлен на рисунке. Среди госпитализированных с диагнозом «коронавирусная инфекция» преобладали подростки 59 (33,52%), а также дети от 4 до 7 лет – 42 (23,86%). При этом на долю младших школьников пришлось 38 (21,59%) случаев, до года – 20 (11,36%), 1-3 года – 17 (9,67%) детей. Однако М.А. Шакмаева и др. отметили, что среди пациентов с COVID-19 доминировали дети первого года жизни – 56,5%, реже заболевание регистрировалось в возрастных группах 1-3 года – 17,4%, 3-7 лет и 7-14 лет – по 10,1% соответственно, а также 14-17 лет – 20,3% [4]. В работе Dong Y. средний возраст всех пациентов составлял 7 [2; 10] лет [13]. В исследовании С.А. Евсеевой с соавт. на детей старшего возраста (7 лет и старше) приходилось 53,6% случаев [1].

Распределение по полу показало преобладание мальчиков (55,68%) над девочками (44,32%, p=0,034), что согласуется с данными других авторов [13]. Мальчики в возрасте 0-1 и 1-3 года чаще болели бессимптомной формой 2019-nCoV ($p < 0,05$), тогда как мальчики-подростки 12-17 лет в 3,4 и 2,6 раза чаще переносили среднетяжелое течение заболевания ($p < 0,05$).

Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей представлена в табл. 1. Свыше 80% детей в анамнезе указали на контакт с лицами с лабораторно подтвержденным диагнозом новая коронавирусная инфекция. Из 176 госпитализированных лишь 2 (1,14%) ребенка совершили поездки в эпидемиологи-



Половозрастной состав детей с COVID-19, абс.

Таблица 1

Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей

Эпидемиологические характеристики	Дети с COVID-19							
	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=84)		3-я группа (n=43)		Всего (n=176)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тесный контакт с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19	44	89,80	69	82,14	36	83,73	149	84,66
Точная дата контакта	15	30,61 ¹	13	15,48	11	25,58	39	22,16
Прибытие больного из эпидемиологически неблагополучной страны в течение 14 дней	1	2,04	0	0	1	2,33	2	1,14
Не имели определенных эпидемиологических особенностей	5	10,20	15	17,86	7	16,28	27	15,34
Вакцинация против сезонного гриппа	4	8,16	13	15,48	12	27,91	29	16,48
Средний инкубационный период	4,0 [1,0; 8,0]		2,5 [2,0; 7,0]		2,0 [1,0; 5,0]		3,0 [1,0; 7,0]	
Среднее время от появления симптомов до госпитализации	1,0 [1,0; 4,0]		3,0 [1,5; 4,0]		3,0 [2,0; 6,0]		3,0 [1,0; 4,0]	

Примечание. n – количество наблюдений; p¹ – статистическая значимость различий (p<0,05) между 1-й и 2-й группами.

чески неблагополучные страны за две недели до начала болезни. Точную дату контакта с лицами с подтвержденным или подозреваемым случаем COVID-19 сообщили 39 (22,16%) пациентов. Не имели определенных эпидемиологических особенностей 27 (15,34%) больных, что выше (3%) опубликованных данных [14]. Литературные данные свидетельствуют, что семейный анамнез положительных контактов выявлен в 73,3% случаев [15]. В другой работе путь передачи был при тесном контакте с членами семьи в 89% наблюдений, а контакт с зоной эпидемии – 33% случаев [10].

Средний инкубационный период составил 3,0 [1,0; 7,0] дня, среднее время от появления симптомов болезни до момента госпитализации 3,0 [1,0; 4,0] дня. De Sanctis V. с соавт. наблюдали более длительный период инкубации у подростков, в среднем 6,5 [2,0; 10] дня с момента появления симптомов [7].

Против сезонного гриппа в текущем году оказались привиты всего 29 (16,48%) детей, тогда как число невакцинированных против сезонного гриппа составило 147 (83,52%; p<0,001).

Клиническая характеристика COVID-19 показана в табл. 2. Коронавирусная инфекция манифестировала острым началом с повышением температуры тела у 98 (55,68%) детей. При детальном анализе температурной реакции выявлено, что температура тела не превышала 38°C у 51 (28,98%) ребенка, при этом лихорадку выше 38°C регистрировали в 47 (26,70%) наблюдениях. Полученная информация согласуется с результатами Tung Ho CL et al., которые показали, что лихорадка являлась частым симптомом (53,9%) у

пациентов, включенных в исследование [11]. На лихорадку (36%) как один из главных симптомов при поступлении ребенка в стационар указывали и китайские ученые [10].

Болезнь характеризовалась появлением катаральных явлений: кашля – 66 (37,50%), насморка – 28 (15,91%), боли в горле – 26 (14,77%), затруднения носового дыхания – 18 (10,23%); а также ухудшением общего состояния в виде слабости – 45 (25,57%), утомляемости – 11 (6,25%), снижения аппетита – 8 (4,55%), головной боли – 5 (2,84%), сонливости в 2 (1,14%) случаях.

В целом клинические проявления 2019-nCoV при поступлении пациентов в стационар не отличались от симптомов, описанных в аналогичных исследованиях [1,6, 7].

Аносмия/гипосмия в начале заболевания отмечена 16 (9,09%) пациентами, что согласуется с данными другой работы [4].

Одинаково часто (6,25%) дети жаловались на проявления со стороны пищеварительной системы (боли в животе, разжижение стула, тошнота) и мышечные боли. Редко встречались такие симптомы, как нарушение вкуса (2,27%), боли в суставах (1,70%), головокружение (1,14%).

При объективном осмотре у 21 (11,93%) ребенка наблюдалась бледность кожных покровов, 112 (63,64%) – гиперемия ротоглотки, у 22 (12,5%) детей – затруднение носового дыхания. Аускультативная картина заболевания характеризовалась укорочением перкуторного звука у 4 (2,27%) обследованных, жестким дыханием в 38 (21,59%), ослабленным – 3 (1,70%), случаях.

На следующем этапе проведен анализ эпидемиологических и клинических данных у детей при легком и среднетяжелом течении COVID-19.

В тесном контакте с людьми с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 находились 89,80% детей 1-й, 82,14% – 2-й и 83,73% пациентов 3-й группы (соответственно p=0,234, p=0,389, p=0,825). В 2 раза чаще дети с бессимптомным течением 2019-nCoV могли предоставить точную дату контакта с лицами с подтвержденным или подозреваемым случаем COVID-19 по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания (p=0,039). Несмотря на то, что отмечена тенденция к укорочению инкубационного периода по мере утяжеления COVID-19, статистически значимой разницы между группами не обнаружено (p>0,05). Средняя продолжительность от начала клинических признаков до госпитализации не связана со степенью тяжести коронавирусной инфекции (p>0,05).

Лихорадка зарегистрирована одинаково часто во 2-й и 3-й группах (75,00%, 79,07%; p=0,610). Кашель наблюдался у больных со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции в 1,6 раза чаще, чем у детей с легким течением (69,77% против 42,86%; p=0,005). Половина детей 3-й группы (53,49%) ощущали слабость, тогда как лица 2-й группы испытывали этот симптом в 2 раза реже (26,19%, p=0,003). Насморк (p=0,504), боль в горле (p=0,403) и затруднение носового дыхания (p=0,960) встречались с одинаковой частотой как при легкой, так и среднетяжелой коронавирусной инфекции у детей.

Таблица 2

Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей

Группы больных		1-я группа (n=49)		2-я группа (n=84)		3-я группа (n=43)		Всего (n=176)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышение температуры тела		-	-	63	75	35	81,4	98	55,68
Кашель		-	-	36	42,86	30 ³	69,77	66	37,50
Слабость		-	-	22	26,19	23 ³	53,49	45	25,57
Насморк		-	-	20	23,81	8	18,60	28	15,91
Боль в горле		-	-	19	22,62	7	16,28	26	14,77
Затруднение носового дыхания		-	-	12	14,29	6	13,95	18	10,23
Аносмия/гипосмия		-	-	8	9,52	8	18,60	16	9,09
Утомляемость		-	-	3	3,57	8 ³	18,60	11	6,25
Миалгия		-	-	4	4,76	7 ³	16,28	11	6,25
Снижение аппетита		-	-	3	3,57	5	11,63	8	4,55
Разжижение стула		-	-	3	3,57	1	2,33	4	2,27
Головная боль		-	-	2	2,38	3	6,98	5	2,84
Сонливость		-	-	2	2,38	-	-	2	1,14
Боли в животе		-	-	1	1,19	4 ³	9,30	5	2,84
Дисгевзия		-	-	1	1,19	3	6,98	4	2,27
Суставные боли		-	-	1	1,19	2	4,65	3	1,70
Тошнота		-	-	1	1,19	1	2,33	2	1,14
Одышка		-	-	0	0	1	2,33	1	0,57
Головокружение		-	-	0	0	2 ³	4,65	2	1,14
Озноб		-	-	0	0	1	2,33	1	0,57
ОБЪЕКТИВНЫЙ ОСМОТР									
Кожные покровы	бледные	3	6,12	6	7,14	12 ^{2,3}	27,91	21	11,93
	бледно-розовые	44	89,80	78	92,86	31 ^{2,3}	72,09	153	86,93
	мраморные	2	4,08	0	0	0	0	2	1,14
Ротоглотка	чистая	49 ¹	100	1	1,19	14 ^{2,3}	32,56	64	36,36
	гиперемия	0 ¹	0	83	98,81	29 ^{2,3}	67,44	112	63,64
Носовое дыхание	свободное	49 ^{1,2}	100	69	82,14	36	83,72	154	87,5
	затрудненное	0 ^{1,2}	0	15	17,86	7	16,28	22	12,5
Перкуссия легких	легочный	49	100	84	100	39 ^{2,3}	90,70	172	97,73
	укорочение	0	0	0	0	4 ^{2,3}	9,30	4	2,27
Аускультация легких	везикулярное	49 ^{1,2}	100	75	89,29	11 ³	25,58	135	76,70
	жесткое	0 ^{1,2}	0	9	10,71	29 ³	67,44	38	21,59
	ослабленное	0	0	0	0	3 ³	6,98	3	1,71

Примечание. n – количество наблюдений; p1 – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами; p2 – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами; p3 – статистическая значимость различий между 2-й и 3-й группами (критерий χ^2 Пирсона).

Утомляемость (18,6% против 3,57%) и миалгии (16,28% против 4,76%) отмечены чаще у больных 3-й группы по сравнению со 2-й (соответственно $p = 0,005$ и $p = 0,029$). Такие признаки, как боли в животе, головокружение, выявлялись в единичных случаях, в основном, при среднетяжелой форме COVID-19 ($p = 0,027$ и $p = 0,047$). Частота других клинических проявлений не различалась между группами пациентов ($p > 0,05$).

В 3-й группе у детей чаще регистри-

ровали бледность кожных покровов ($p = 0,002$) и гиперемии задней стенки глотки ($p < 0,001$). Локальные симптомы в виде укорочения перкуторного звука, ослабления везикулярного дыхания диагностированы лишь у детей со среднетяжелой формой ($p = 0,005$ и $p = 0,015$).

Заключение. Основным путем передачи SARS-CoV-2 служил тесный контакт с подтвержденной или подозреваемой инфекцией COVID-19, тогда как лишь 2 пациента совершили

поездки в эпидемиологически неблагоприятные страны за две недели до начала болезни. Среди заболевших 2019-nCoV всего 16,48% вакцинированы против сезонного гриппа.

Коронавирусная инфекция регистрировалась преимущественно в старшем школьном возрасте с преобладанием лиц мужского пола, характеризовалась бессимптомным течением. В большинстве случаев коронавирусная инфекция у детей манифестирует с повышения температуры, сопрово-

ждается кашлем и разнообразными катаральными проявлениями, при этом выраженность слабости, утомляемости, миалгии, болей в животе и головокружения характерна для средне-тяжелого течения COVID-19.

Литература

1. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей Республики Саха (Якутия) / С.А. Евсеева, В.В. Богдашин, Т.Е. Бурцева [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2021;3(75);70-71.
Evseeva S.A., Bogdashin V.V., Burtseva T.E. [et al.] Coronavirus infection COVID-19 in children of the Republic of Sakha (Yakutia). 2021;3(75);70-71. DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.18.
2. Левченко Н.В. Бессимптомная коронавирусная инфекция – невидимый рычаг пандемии? / Н.В. Левченко, Н.Л. Потапова // Забайкальский медицинский вестник. 2021;2:96-104.
Levchenko N.V., Potapova N.L. Asymptomatic coronavirus infection – the invisible lever of the pandemic? 2021;2:96-104. DOI: 10.52485/19986173_2021_2_96.
3. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 09.09.2021. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf.
Methodological recommendations: features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children; version 2 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 03.07.2020). Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Accessed September 09, 2021. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
4. Шакмаева М.А. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста / М.А. Шакмаева, Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко // Детские инфекции. 2021;2(75):5-9.
Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N. Features of the new coronavirus infection in children of different ages. 2021;2:96-104. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9.
5. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features / Jiehao C, Jin X, Daojiong L [et al.] // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;71(6):1547-1551. DOI: 10.1093/cid/ciaa198.
6. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients / Cui X, Zhang T, Zheng J [et al.] // Journal of medical virology. 2020; 92(9):1501-1510. DOI: 10.1002/jmv.26023.
7. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in adolescents: An update on current clinical and diagnostic characteristics / De Sanctis V, Ruggiero L, Soliman AT [et al.] // Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2020;91(2):184-194. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9543.
8. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England / Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG [et al.] // Archives of disease in childhood. 2020;105(12):1180-1185. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320042.
9. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children / Lu X, Zhang L, Du H [et al.] // The New England journal of medicine. 2020;382(17):1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
10. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study / Qiu H, Wu J, Hong L [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. 2020;20(6):689-696. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
11. Clinical Characteristics of Children with COVID-19 / Tung Ho CL, Oligbu P, Ojibolamo O [et al.] // AIMS Public Health. 2020;7(2):258-273. DOI: 10.3934/publichealth.2020022.
12. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China / Liu W, Zhang Q, Chen J [et al.] // The New England journal of medicine. 2020;382(14):1370-1371. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
13. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Dong Y, Mo X, Hu Y [et al.] // Pediatrics. 2020;145(6):e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
14. Epidemiological Features of 105 Patients Infected with the COVID-19 / Shi JC, Yu ZJ, He GQ [et al.] // Journal of the National Medical Association. 2021;113(2):212-217. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.09.151.
15. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review / Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M [et al.] // European journal of pediatrics. 2020;179(7):1029-1046. DOI: 10.1007/s00431-020-03684-7.
16. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. Journal of medical virology. 2020;92(7):747-754. DOI: 10.1002/jmv.25807.
17. Wu Z, McGoogan JM. 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. Journal of the American Medical Association. 2020;323(13):1239-1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

В.М. Николаев, Е.К. Румянцев, С.И. Софронова,
С.Д. Ефремова, С.Н. Леханова

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.18

УДК 616.98-053.2

Из литературных источников известно, что у лиц, переболевших COVID-19, часто остаются нежелательные последствия, которые объединяют в новое заболевание – постковидный синдром. Нами проведено исследование состояния здоровья лиц, переболевших COVID-19.

Результаты показали, что после 8 мес. переболевшие жалуются на преследующие их симптомы постковидного синдрома. При этом самыми распространенными клиническими проявлениями были нарушение сна, артериальная гипертензия, слабость, головокружение, одышка, головные боли, нарушение желудочно-кишечного тракта (диарея, боли в животе). Проведенный статистический анализ показал статистически значимую зависимость увеличения частоты клинических проявлений в зависимости от степени поражения легких.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, долгосрочные клинические проявления.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Nikolaev1126@mail.ru, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с. Арктического медицинского центра ЯНЦ КМП, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., **ЛЕХАНОВА Саргылана Николаевна** – к.м.н. доцент Медицинского СВФУ им. М.К. Аммосова.

According to some data people who have recovered from COVID-19 often have undesirable consequences of a new disease - post-covid syndrome. We conducted a study of the health status of people who had a coronavirus infection.

Our results showed that after 8 months, people who recovered from COVID-19 complain about the symptoms of post-COVID syndrome. At the same time, the most common clinical manifestations were disturbance (50.9%), arterial hypertension (47.7%), weakness (33.5%), dizziness (32.9%), shortness of breath (27.7%), headaches (24.5%), disorders of the gastrointestinal tract (diarrhea, abdominal pain) (18.7%). Our statistical analysis showed a significant dependence of the increase in the frequency of clinical manifestations: high blood pressure (it was 1.7 times higher), depending on the degree of lung damage.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, postcovid syndrome, long-term clinical manifestations.

Введение. С начала пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, прошло более двух лет, за прошедший период мировое медицинское сообщество изучило клинические проявления заболевания и выработало конкретные схемы лечения. Также известны его инкубационный период, проявления, различные формы течения в возрастных группах и возможные осложнения. Однако исследований, изучающих развитие постковидных симптомов и их продолжительность, в печати очень мало.

Известно, что у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, часто остаются нежелательные последствия (слабость, нарушение сна, кашель, головные боли, головокружения и т.д.), которые объединяют в новое заболевание – постковидный синдром [12]. Постковидный синдром является официально признанным заболеванием, которое имеет свой шифр в международной классификации болезней 10-го пересмотра (U09.9). Исходя из данных многих независимых исследований установлено, что симптомы постковидного синдрома могут наблюдаться более длительное время [4, 6, 9, 10]. Эти данные указывают на разную продолжительность остаточных симптомов после перенесенного заболевания, от 1 нед. до 6 мес., однако работы, описывающие симптомы с более длительным периодом (6<), нам не встречались. Особенно не было поисковых работ, исследующих связь тяжести заболевания COVID-19 с частотой клинических проявлений в постковидном периоде.

Для всестороннего и систематического выявления последствий в своем исследовании мы использовали базы клинических данных и анкетирование у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию спустя 8 мес. с момента выписки из стационара. Такой подход позволяет выявить последствия не только в дыхательной системе, но и со стороны нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Эти результаты помогут в планировании лечения, реабилитации и разработке междисциплинарной стратегической помощи для снижения хронической потери здоровья среди лиц, перенесших COVID-19.

Эпидемиология. Вирус SARS-CoV-2 отличается от других респираторных инфекций довольно высокой вирулентностью и смертностью. Согласно данным COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), на 10 февраля 2022 г.

вспышка коронавирусной болезни, вызванная SARS-CoV-2, привела к гибели более 5 777 230 чел. и заражению более 403 224 427 во всем мире. В России от данного заболевания умерло 330 609 чел., инфицировано 13 128 679.

Что касается эпидемиологии постковидного синдрома, статистически значимых данных нет, так как он недостаточно изучен. Но отдаленных последствий, клинических проявлений с повторной госпитализацией однозначно много. Так, по данным сайта Великобритании (GOV.UK), более 1,1 млн чел., перенесших коронавирусную инфекцию, обратились с симптомами, сохраняющимися после 4 нед. с момента выздоровления. При этом у 670 тыс. пациентов эти симптомы отрицательно сказывались на качестве жизни, 196 тыс. переболевших сообщали, что повседневная жизнь стала сильно ограничена. Причем 13% лиц продолжали испытывать симптомы в течение 3 мес. Таким образом, проявления постковидного синдрома на протяжении многих месяцев испытывает значительное количество людей, перенесших коронавирусную инфекцию, что приводит к хронической потере их здоровья.

Материал и методы исследования. Нами проведено исследование состояния здоровья у 155 лиц, пере-

несших коронавирусную инфекцию и выписанных из стационара в период с августа по сентябрь 2020 г. У всех участников было получено информированное согласие на участие в исследовании, само исследование одобрено решением локального этического комитета ЯНЦ КМП (протокол №52 от 24 марта 2021 г., решение 1). Клинические показатели в период заболевания, такие как степень поражения легких, определяемая компьютерной томографией, были взяты из выписки медицинской карты (табл. 1).

Со всеми участниками были проведены беседы, они заполнили серии анкет для оценки симптомов и качества жизни, им были проведены медицинский осмотр, биохимические и иммунологические исследования крови.

Статистическую обработку собственных результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы IBM SPSS Statistics 24. Связь между степенью поражения легкого и риском развития симптомов посткоронавирусного синдрома оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным нами данным,

Таблица 1

Общая характеристика обследованных лиц, переболевших коронавирусной инфекцией

Показатель	Значения
Количество обследованных	155
Возраст, лет (медиана):	53,00 (41,50-61,50)
Мужчины / женщины	59/102
Индекс массы тела (ИМТ)	28,03 (24,14-31,74)
Статус тяжести заболевания (степень КТ)	Абс.число (%)
1	81 (52,2)
2	43 (27,7)
3	25 (16,1)
4	6 (4,0)
Субъективные ощущения:	
Нарушение сна	79 (50,9)
Повышение артериального давления	74 (47,7)
Слабость	52 (33,5)
Головокружение	51 (32,9)
Одышка	43 (27,7)
Головные боли	38 (24,5)
Нарушение желудочно-кишечного тракта (диарея, боли в животе)	29 (18,7)

самыми распространенными клиническими проявлениями у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, после 8 мес. являлись: нарушение сна (50,9%), артериальная гипертензия (47,7), слабость (33,5), головокружение (32,9), одышка (27,7), головные боли (24,5), нарушения деятельности ЖКТ (18,7%). Была рассмотрена частота клинических проявлений в зависимости от степени поражения легких во время заболевания. Анализ клинических проявлений в зависимости от степени поражения легких показал статистически значимую связь только с повышением артериального давления (табл. 2). В исследуемой группе переболевших коронавирусом с более тяжелым поражением легких частота клинических проявлений в виде повышенного артериального давления

была выше в 1,7 раза по сравнению с лицами, перенесшими инфекцию с меньшим поражением легких.

Головокружение, мышечная слабость и нарушение сна были достаточно распространены, но статистически значимой связи со степенью поражения легких нами отмечено не было (табл. 2).

Поскольку первый случай COVID-19 был зарегистрирован два года назад, работы о долгосрочных клинических последствиях данного заболевания только начинают появляться в печати. Из-за огромного числа случаев и серьезности заболевания у многих людей проявляются долгосрочные последствия COVID-19. Исследователи указывают разную продолжительность остаточных симптомов после перенесенного заболевания: 1 мес.

[3], 3 мес. [1, 4], 6 мес. [5, 13], работы, описывающие симптомы с более длительным периодом (6<), нам не встречались.

Вирус SARS-COV-2 повреждает клетки легких в нижних отделах дыхательных путей (мелкие бронхи и альвеолы), провоцируя при этом сильнейшую воспалительную реакцию. Томография легких является основным методом диагностики тяжести данного заболевания. Многие исследователи отмечают зависимость тяжести и длительности симптомов коронавирусной инфекции от степени поражения ткани легких во время заболевания [7, 11, 15].

По мнению F. Silvagno, повышение артериального давления при заболевании COVID-19 связано со способом проникновения вируса в организм че-

Таблица 2

Субъективные ощущения обследованных лиц, переболевших коронавирусной инфекцией, в зависимости от степени поражения легких (по КТ)

	Нарушение сна +	Нарушение сна -	χ^2	p	OR (95 CI)
КТ1-2 n=124	63	61	0,006	0,936	0,968 (0,440-2,128)
КТ3-4 n=31	16	15			
	Повышение артериального давления +	Повышение артериального давления -	χ^2	p	OR (95 CI)
КТ1-2 n=124	52	72	8,374	0,004	0,295 (0,125-0,693)
КТ3-4 n=31	22	9			
	Слабость +	Слабость -	χ^2	p	OR (95 CI)
КТ1-2 n=124	42	82	0,028	0,865	1,075 (0,464-2,491)
КТ3-4 n=31	10	21			
	Головокружение+	Головокружение-	χ^2	p	OR (95 CI)
КТ1-2 n=124	43	81	0,785	0,377	1,490 (0,614-3,617)
КТ3-4 n=31	8	23			
	Одышка +	Одышка -	χ^2	p	OR (95 CI)
КТ1-2 n=124	34	90	0,032	0,858	0,923 (0,386-2,204)
КТ3-4 n=31	9	22			
	Головные боли +	Головные боли -	χ^2	p	OR (95 CI)
КТ1-2 n=124	27	97	2,502	0,113	0,506 (0,216-1,184)
КТ3-4 n=31	11	20			
	Нарушение ЖКТ+	Нарушение ЖКТ-	χ^2	p	OR (95 CI)
КТ1-2 n=124	21	103	1,275	0,258	0,586 (0,231-1,487)
КТ3-4 n=31	8	23			

ловека. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку благодаря взаимодействию с белком ACE2 (ангиотензинпревращающим ферментом 2). SARS-CoV-2 блокирует работу белка ACE2 путем его интернализации. Потеря активности рецептора ACE2 приводит к быстрому падению выработки ангиотензина-1-7 (Ang 1-7), а следовательно, накоплению ангиотензина II (Ang II). Дисбаланс между ангиотензином II (гиперактивность) и ангиотензином 1-7 (дефицит) может играть роль в возникновении острого повышения артериального давления [2, 8, 14].

Заключение. Таким образом, у лиц, переболевших коронавирусной инфекцией, через 8 мес. с момента выписки из стационара обнаружены статистически значимые отличия между степенью поражения легкого на КТ и повышением артериального давления.

Возможно, это связано с тем, что повышенное артериальное давление является, по мнению многих авторов, сопутствующим фактором риска осложнения развития COVID-19.

Литература

1. Akter F, Mannan A, Mehedi HMH, et al. Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes Me-*

tabSyndr. 2020;14(6):2031-2038. doi:10.1016/j.dsx.2020.10.016

2. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, Verdecchia P. Ipertensione dopo vaccinazione anti-COVID-19 [Hypertension after COVID-19 vaccination]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2022;23(1):10-14. doi:10.1714/3715.37055

3. Daskaya H, Yilmaz S, Uysal H, et al. Usefulness of oxidative stress marker evaluation at admission to the intensive care unit in patients with COVID-19. *J Int Med Res.* 2021;49(7):3000605211027733. doi:10.1177/03000605211027733

4. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, Viazis N, Liatsos C, Mantzaris GJ. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21;26(31):4579-4588. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4579. PMID: 32884218; PMCID: PMC7445869.

5. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029

6. Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (2015) *Free Radicals in Biology and Medicine*. 5th Edition, Oxford University Press, New York. <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>

7. Karkhaneh B, TalebiGhane E, Mehri F. Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbes New Infect.* 2021;42:100897. doi:10.1016/j.nmni.2021.100897

8. McCarthy CG, Wilczynski S, Wenceslau CF, Webb RC. A new storm on the horizon in COVID-19: Bradykinin-induced vascular complications. *Vascul Pharmacol.* 2021;137:106826.

doi:10.1016/j.vph.2020.106826

9. Mehri F, Rahbar AH, Ghane ET, Soury B, Esfahani M. The comparison of oxidative markers between Covid-19 patients and healthy subjects [published online ahead of print, 2021 Jun 7]. *Arch Med Res.* 2021; S0188-4409(21)00126-0. doi:10.1016/j.arcmed.2021.06.004

10. Pierce, Janet D.; Shen, Qihua; Cinton, Samantha A.; Hiebert, John B. Post-COVID-19 Syndrome, *Nursing Research: October 12, 2021 - Volume - Issue - doi: 10.1097/NNR.0000000000000565*

11. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Jul;215(1):87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32174129.

12. Shen ZJ, Lu N, Gao LL, Lv J, Luo HF, Jiang JF, Xu C, Li SY, Mao JJ, Li K, Xu XP, Lin B. Initial chest CT findings in COVID-19: correlation with clinical features. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020 Aug;21(8):668-672. doi: 10.1631/jzus. B2000133. PMID: 32748582; PMCID: PMC7237343.

13. Sudre, C.H., Murray, B., Varsavsky, T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27, 626–631 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>

14. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(7):624. Published 2020 Jul 16. doi:10.3390/antiox9070624

15. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017

Л.Д. Олесова, В.А. Макарова, М.А. Варламова,
С.И. Софронова, Е.Н. Афанасьева, А.Н. Романова

ПОСТКОВИДНОЕ СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ГОСПИТАЛИЗИ- РОВАННЫХ И АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.19

УДК 612.24

Проведено исследование функции внешнего дыхания у пациентов, перенесших COVID-19 от 3 до 12 мес. назад. Симптомы и нарушения функции внешнего дыхания в постковидный период не имели значимых различий у госпитализированных и амбулаторных больных и не были связаны с тяжестью поражения легких в острый период заболевания, с постковидным сроком, курением и наличием хронических заболеваний дыхательной системы. Обструктивный и рестриктивный типы нарушения дыхательных путей чаще наблюдались у женщин, проходивших лечение амбулаторно, и среди амбулаторных больных с постковидными нарушениями, что требует проведения реабилитационных мероприятий с целью устранения полиоргановых осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, спирометрия, внешнее дыхание.

A study of the respiratory function was conducted in patients who recovered from COVID-19 from 3 to 12 months ago. The appearance of symptoms and disturbances of the respiratory function in the post-covid period did not have significant differences in hospitalized and outpatients, and were not associated with the severity of lung damage in the acute period of the disease, with the post-COVID period, smoking and the presence of respiratory chronic diseases. Obstructive and restrictive types of respiratory disorders were more often observed in female outpatients with post-traumatic disorders, that require rehabilitation measures in order to eliminate multiple organ complications.

Keywords: COVID-19, pneumonia, spirometry, external respiration.

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с. -руковод. лаб., oles59@mail.ru, **МАКАРОВА Виктория Алексеевна** - врач терапевт клиники ЯНЦ КМП, **ВАРЛАМОВА Мария Алексеевна** – н.с., врач невролог клиники, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** - к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, **АФАНАСЬЕВА Елена Николаевна** – мед-сестра клиники, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор.

Введение. С течением времени становится очевидным, что одной из серьезных проблем, связанных с пандемией SARS-CoV-2, являются его долгосрочные последствия. Недавние исследования показали, что у переболевших COVID-19 могут возникнуть те или иные симптомы, сохраняющиеся от 2 мес. до года [7, 12, 14]. Симптомы, сохраняющиеся более 3 мес., описываются как постковидный синдром [3]. Кроме проблем общего самочувствия (утомляемость, снижение работоспособности и т.д.), появляются симптомы, связанные с развитием патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, других органов, появляются неврологические, психоэмоциональные симптомы [21], т.е. новый коронавирус SARS-CoV-2 ответственен за полиорганный синдром [19].

При этом стала частой информация о том, что постковидные симптомы появляются у переболевших не только с тяжелым течением заболевания, но и с легкой и средней степенью тяжести [9, 18].

Основным тяжелым проявлением заражения SARS-CoV-2 является респираторный дистресс-синдром, частое развитие обширного двустороннего интерстициального повреждения легочной ткани, сопровождаемое тромбозом микроциркуляторного русла [22], что в свою очередь связано с очень высокой экспрессивностью белкового рецептора ACE2 (ангиотензин-превращающего фермента-2) в легочной ткани, с помощью которого вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки альвеолярного эпителия и в цитоплазме клеток происходит его репликация [15]. В дальнейшем продолжающаяся дыхательная недостаточность вызывает развитие гипоксии. Кроме того, повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов легких может стать причиной разрастания фибробластов, что является фактором формирования фиброзов легочной ткани в период выздоровления, особенно у мужчин, курящих и пожилых людей [8].

Долгая гипоксия негативно влияет на центральную нервную систему и может стать причиной возникновения тревожно-депрессивных расстройств [2], повышенной утомляемости, снижения работоспособности, энцефалопатии головного мозга, инсульта, мышечной слабости, нейропатии (поражение периферических нервов конечностей) с развитием двигательных парезов и параличей, нарушения движений, одышки [23].

В связи с этим в условиях отсутствия специфических постковидных симптомов и определенных сроков их проявления, затрудняющих диагностику и лечение, изучение долгосрочного влияния COVID-19 на органы дыхания независимо от тяжести заболевания необходимо для профилактики тяжелых осложнений и реабилитации больных с целью сохранения качества жизни.

Цель исследования – сравнительная оценка симптомов и функции легких после перенесенного COVID-19 у госпитализированных и негоспитализированных пациентов, проживающих в г. Якутске.

Материал и методы исследования. В исследовании принял участие 161 чел., переболевший 3 - 12 мес. назад новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в возрасте от 20 до 72 лет. Из них женщин 101 чел. (62,7%), мужчин – 60 (37,3%). Средний возраст всех обследованных составил $M = 51,1$ года (41,5; 61,5), мужчин – $M = 50,9$ года (40,0; 61,7), женщин – $M = 53,7$ (42,0; 61,5).

По данным протокола компьютерной томографии (КТ) из анамнеза в острый период заболевания обследуемые разделены по степени тяжести поражения легких на 5 групп: КТ0 (нулевая) – отсутствие признаков вирусной пневмонии, КТ1 (легкая) – наличие зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение менее 25% объема легких, КТ2 (среднетяжелая) – поражение легких от 25 до 50%, КТ3 (тяжелая) – поражение легких от 50 до 75%, КТ4 (критическая) – поражение легких более 75% (табл. 1). По постковидному сроку они разделены на 4 группы: до 3 мес., до 6, до 9, до 12 мес. назад (табл. 2).

В исследовании использованы анкетирование, включающее вопросы о наличии хронических заболеваний, жалоб после перенесенного заболевания COVID-19, и анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Медико-биологическое исследование включало прием кардиолога, невролога ревматолога, терапевта, определение гематологических, биохимических и иммунологических показателей, ЭКГ, антропометрию, спирометрию. Спирометрия выполнена 139 участникам исследования с помощью диагностической системы «Валента», из них 88 женщин (63,3%), средний возраст $M = 50,9$ года (42,0; 61,0), и 51 мужчина (36,7%), средний возраст $M = 50,0$ года (40,0; 61,0). 22 участника были исключены по причине противопоказаний и отказа от данного исследования. Функция внешнего дыхания оценена по показателям ЖЕЛ_{вд}, ФЖЕЛ, ОФВ1, индексу Тиффно (ИТ). ЖЕЛ_{вд} (жизненная ёмкость лёгких) – максимальное количество воздуха, которое можно выдохнуть после максимального вдоха. ФЖЕЛ (форсированная жизненная ёмкость лёгких) – объём воздуха, который может быть выдохнут после максимального вдоха с максимально возможной скоростью. ОФВ1 (объём форсированного выдоха за первую секунду) – объём воздуха, который исследуемый может выдохнуть за первую секунду максимально форсированного выдоха. Индекс Тиффно – отношение ОФВ1 к ЖЕЛ, выраженное в %. ИТ снижается при обструктивном синдроме.

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем

Таблица 1

Группы по степени поражения легких (КТ), абс. число / %

Группа	Тяжесть поражения легких					Итого
	КТ0	КТ1	КТ2	КТ3	КТ4	
Мужчины	7/13,7	15/29,4	12/23,5	15/29,4	2/3,9	51/100
Женщины	13/14,6	39/43,8	27/30,3	7/7,9	3/3,6	89/100

Примечание. Хи-квадрат Пирсона = 11,908, df=4, p=0,018.

Таблица 2

Группы мужчин и женщин по постковидному сроку, абс. число / %

Группа	Постковидный срок, мес.				Итого
	до 3	до 6	до 9	до 12	
Мужчины	5/9,8	18/35,3	18/35,3	10/19,6	51/100
Женщины	9/10,2	40/45,5	28/31,8	11/12,5	88/100

№52 от 24 марта 2021 г. и проведено при условии добровольного информированного согласия участников.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistic 23. Нормальность распределения количественных показателей определяли по тесту Колмогорова-Смирнова. Значения дискриптивного анализа представлены как медиана (Me) и 25-й и 75-й квартили (Q1- Q3) при ненормальности распределения. Номинальные данные представлены как абсолютные значения и процентные доли, а их сравнение в таблицах сопряженности проводилось при помощи хи-квадрата Пирсона. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона и Спирмена, где r – коэффициент корреляции, p – значимость результата. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Ранее в опубликованной нами работе [5] показано, что степень поражения легких (КТ) в острый период заболевания COVID-19 имела прямую зависимость от таких факторов, как возраст ($r=0,307$; $p<0,000$), пол ($r=-0,238$; $p<0,002$), ИМТ ($r=0,286$; $p<0,000$). Кроме того, выявлена зависимость от наличия артериальной гипертензии ($r=0,373$; $p<0,000$) и коморбидности ($r=0,292$; $p<0,000$).

Сопряженность тяжести поражения легких новым коронавирусом SARS-CoV-2 с гендерной принадлежностью показана в табл. 2. Среди обследуемых, проходивших спирометрию, легкое и среднетяжелое поражение легочной ткани (КТ1 и КТ2) более чем в 2 раза чаще встречается у женщин, и, напротив, встречаемость тяжелого поражения легких от 50 до 75% (КТ3) была в 2 раза чаще у мужчин. Обследуемых с КТ4 было всего 6 чел. (3,7%): 3 мужчин и 3 женщины, так как выживаемость больных с критическим поражением легких (более 75%) крайне низкая.

Из общего числа обследованных ($n=161$) 21 чел. имели хронические болезни органов дыхания, что составило 13,46%. Из них бронхиальной астмой страдает 4 чел. (2,56%) и хроническим бронхитом 17 чел. (10,8%). На момент обследования у 13 чел. (8,33%) хронический бронхит был в стадии ремиссии, а затяжное обострение бронхита наблюдалось у 4 чел. (2,56%). Патология органов дыхания у обследованных занимает 3-е место после болезней сердечно-сосудистой системы (59,6%) и эндокринных болезней (30,5%) (табл. 3).

Таблица 3

Встречаемость патологий среди участников обследования, %

		1-я группа	2-я группа	Итого	Хи-квадрат Пирсона	df	p
Болезни органов дыхания	Да	13/15,9	8/10,1	21/13,0	1,920	3	0,589
	Нет	69/84,1	71/89,9	140/87,0			
Болезни CCC	Да	53/64,6	32/40,5	85/52,8	15,106	1	0,000
	Нет	29/35,4	47/54,7	76/47,2			
Сахарный диабет II типа	Да	13/15,9	7/8,9	20/12,4	2,078	1	0,149
	Нет	69/84,1	72/91,1	141/87,6			
Ожирение	Да	16/19,5	14/17,7	30/18,6	0,358	1	0,549
	Нет	66/80,5	65/82,3	131/81,4			
Тревога	Да	18/22,2	20/25,7	38/	0,253	1	0,615
	Нет	63/77,8	58/74,4	121			
Депрессия	Да	22/26,8	17/21,5	39/24,2	0,620	1	0,431
	Нет	60/73,2	62/78,5	122/75,8			

Примечание. 1-я группа – госпитализированные, 2-я - амбулаторные.

Частыми постковидными симптомами были нарушение сна (48,2%), утомляемость (43,0), ухудшение состояния волос (выпадение) (33,1), снижение работоспособности (32,7), одышка (28,2), слабость (26,6) и потливость (25,5%). На такие симптомы, как затрудненное дыхание, тяжесть в груди, ком в горле, указали 12,2%, 10,3 и 8,9% соответственно. Постковидные симптомы были не только у больных с тяжелым поражением легких (госпитализированных пациентов), но и у тех, кто перенес COVID-19 в легкой, среднетяжелой форме и проходил лечение амбулаторно (табл. 4). Госпитализированных пациентов было 82 чел. (50,9%), амбулаторных - 79 (49,1). В одном из исследований показано, что среди госпитализированных пациентов распространенность продолжающихся симптомов была от 32,6 до 87% [7].

В другом исследовании среди негоспитализированных пациентов 37% жаловались на усталость, 30% - на когнитивные нарушения [11]. В исследовании,

включающем 433 негоспитализированных больных, через 9,6 мес. после инфицирования SARS-CoV-2 у переболевших выявлены признаки субклинического полиорганного поражения, связанного с легочной, сердечной, тромботической и почечной функциями. Признаков структурного повреждения головного мозга, нейрокогнитивных нарушений или ухудшения качества жизни не отмечалось [17].

По данным спирометрии среди участников исследования выявлены нарушения функции внешнего дыхания. Пониженное значение ЖЕЛ_{вд}, ФЖЕЛ, ОВФ1 наблюдалось как у госпитализированных, так и у амбулаторных больных, и чаще у женщин (табл. 5).

Индекс Тиффно (ОВФ1/ЖЕЛ, %) как чувствительный индекс наличия или отсутствия ухудшения проходимости дыхательных путей показал, что пониженные значения выявлены у 24 чел. (17,3%): у 8 мужчин, в основном госпитализированных, и 16 женщин, из которых 7 лечились амбулаторно (табл. 5). Значимых различий в часто-

Таблица 4

Встречаемость постковидных симптомов у пациентов, ед/%

Пол	Группа	Симптомы				
		1	2	3	4	5
Мужчины	Госпитализированные	12/61,9	14/73,7	12/66,7	5/100	9/64,3
	Амбулаторные	8/38,1	5/26,3	6/33,3	0/0,0	5/35,7
Женщины	Госпитализированные	27/46,6	12/38,7	21/42	6/42,8	13/43,3
	Амбулаторные	31/53,4	19/61,3	29/58	8/57,2	17/56,7

Примечание. 1-нарушение сна, 2-снижение работоспособности, 3-утомляемость, 4- затрудненное дыхание, 5-одышка.

Таблица 5

Частота пониженных значений показателей спирометрии, ед./ %

Пол	Группы/сопряженность	ЖЕЛ, <80% ^{вы}	ФЖЕЛ, <80%	ОФВ1, <80%	Индекс Тиффно, <70%
Мужчины	Госпитализированные	20/60,6	17/63,0	9/81,8	7/87,5
	Амбулаторные	13/39,4	10/37,0	2/18,2	1/12,5
Женщины	Госпитализированные	32/45,7	25/41,0	17/56,7	9/56,3
	Амбулаторные	38/54,3	36/59,0	13/43,3	7/43,7

Примечание. Хи-квадрат Пирсона=4,128, df=3, p=0,248.

Таблица 6

Частота снижения показателей ФВД в разные постковидные сроки, ед./%

Показатели ФВД	Постковидный срок, мес.				Всего
	до 3	до 6	до 9	до 12	
ЖЕЛвд, <80%	10/9,8	41/40,2	33/32,4	18/17,6	102/100
ФЖЕЛ, <80%	11/12,5	34/38,6	30/34,1	13/14,8	88/100
ОФВ1, <80%	4/8,7	23/50,0	12/26,1	7/15,2	46/100
ИТ,	2/8,3	11/45,8	6/25,0	5/20,8	24/100

Таблица 7

Тяжесть нарушений легочной вентиляции по коэффициенту Тиффно, ед./%

Пол	Группы	Индекс Тиффно, (по Р.Ф. Клименту и соавт.)				Всего
		1	2	3	4	
Мужчины	Госпитализированные	19/63,3	5/16,7	3/10,0	3/10,0	30/100
	Амбулаторные	19/95,0	1/5,0	0/0,0	0/0,0	20/100
Женщины	Госпитализированные	28/71,8	8/20,5	0/0,0	3/7,7	39/100
	Амбулаторные	38/80,9	4/8,5	3/6,4	2/4,3	47/100

Примечание. Хи - квадрат Пирсона=9,215, df=3, p=0,027. 1 - норма (М.: 84,2-109,6%, Ж-78,2 -113,3%); 2 - легкое снижение (М<71,5%, Ж<73,1%); 3 - умеренное снижение (М<65,1%, Ж<66,7%); 4 - значительное снижение (М<52,4%, Ж<54%).

Таблица 8

Типы нарушений ФВД у мужчин и женщин, ед./%

Тип нарушения ФВД	Мужчины			Женщины			Курение	
	1	2	Всего	1	2	Всего	Да	Нет
Обструктивный	5/9,8	0/0,0	5/9,8	8/9,1	7/8,0	15/17,1	3/15	17/85
Рестриктивный	7/13,7	2/1,4	9/15,1	16/18,2	12/13,6	28/31,8	8/21,6	29/78,4
Смешанный	2/1,4	0/0,0	2/1,4	7/8,0	5/5,7	12/13,7	3/21,4	11/78,6

Примечание. 1 - госпитализированные, 2 - амбулаторные.

те нарушений функции вентиляции легких между госпитализированными и амбулаторными больными не было (p=0,248). Следует отметить, что у негоспитализированных мужчин было меньше нарушений ФВД, чем у женщин. Наши данные не противоречат литературным. Рентгенологические исследования переболевших через 3 мес. выявили легочные аномалии у 71% и функциональные нарушения у 25%, несмотря на то, что только менее 10% имели тяжелую пневмонию, т.е. аномалии функции легких не имели зависимости от тяжести заболевания [16]. Среди переболевших COVID-19 в крайне тяжелой форме (КТ4) через 1 год после выписки широко распространены функциональные нарушения легких, а стойкие нарушения функции легких были обнаружены примерно у 40% больных с КТ4. Авторы предполагают, что повреждение легких может быть связано с легочным фиброзом [13].

Частота снижения показателей функции внешнего дыхания не имела сопряженности с постковидным сроком (табл.6).

Снижение ИТ бывает легким, умеренным и значительным (табл. 7). Выявлено значимое различие в частоте снижения данного индекса среди мужчин: не выявлено умеренного и значительного снижения ИТ у проходивших лечение амбулаторно.

Обструктивный тип нарушения ФВД (снижение ОФВ1 и индекса Тиффно), обусловленный ухудшением проходимости дыхательных путей на любом уровне, был у 20 чел. (14,4%), рестриктивный тип нарушения ФВД (снижение ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ), обусловленный уменьшением функциональной ткани легких, было у 37 чел. (26,6%). Смешанный тип нарушения ФВД, когда понижены все перечисленные показатели, выявлен у 14 чел. (10,1%). В группе мужчин, лечившихся амбулаторно, обструктивных и смешанных нарушений ФВД не выявлено. Среди лиц с проблемами ФВД некурящих было больше на 3,7-5,7% (табл.8).

Таким образом, умеренное и значительное снижение проходимости дыхательных путей имели женщины, проходившие лечение амбулаторно. Также среди женщин встречаются все типы нарушения ФВД. Вероятно, это связано с тем, что восстановление у женщин замедлено, а амбулаторные больные не получали должного лечения и реабилитации. Следует отметить, что для точной диагностики нарушения ФВД необходима КТ легких в динамике.

Показания на обструкцию чаще имели больные с заболеваниями эндокринной и сердечно-сосудистой систем. В группе со значительным снижением проходимости дыхательных путей только 1 чел. имел в анамнезе

патологию дыхательной системы - хронический бронхит с затяжным обострением, 5 имели эндокринную патологию (ожирение, диабет, гипотиреоз, зоб), 2 – ИБС, ГБ, 1 - тревожность, 1 - депрессию.

Самый низкий процент ЖЕЛ_{вд} выявлен у пациентов с клинически выраженной депрессией. Корреляционный анализ показал прямую связь снижения ЖЕЛ_{вд} с депрессивным состоянием на уровне $r=0,257$ ($p<0,002$). У лиц с клинически выраженной депрессией процент ЖЕЛ_{вд} был равен 54, что на 19% ниже, чем у лиц без депрессии, и на 12% значимо ниже, чем у лиц с субклинически выраженной депрессией.

В ранее опубликованной нами работе приведены данные о частоте тревожно-депрессивных расстройств у участников исследования (161 чел.). Тревожные и депрессивные расстройства имели более 24% обследованных независимо от постковидного срока и степени тяжести поражения легких [6].

Частые симптомы, такие как нарушение сна, утомляемость, снижение работоспособности, особенно у женщин, подтверждают литературные данные о том, что длительные психоневрологические нарушения составляют важную часть мультисистемного постковидного синдрома [4]. Роль гипоксии в механизме развития данных симптомов очевидна, наряду с другими факторами, такими как воспалительный патогенез (энцефалопатия, миокардит, пневмонит), иммунологический механизм развития (последствия выброса цитокинов, активация гуморального и клеточного звеньев иммунитета, образование циркулирующих иммунных комплексов) и нарушение реологии крови (тромбоэмболические осложнения) [1,20]. Анализ последствий COVID-19 через 6 мес., проведенный Chaolin Huang и соавт., показал, что риск тревоги или депрессии как важного психологического осложнения и нарушения диффузионной способности легких у пациентов, проходивших лечение в стационарах, был выше у пациентов с более тяжелым течением заболевания [10]. Однако мы не выявили значимой разницы в частоте данных недугов между группами стационарных и амбулаторных больных.

В реабилитации пациентов с нарушением функции легких, особенно для лиц с депрессивным расстройством, будут полезны для восстановления остеопатия, массаж, иглорефлексотерапия, гирудотерапия, инфузионная терапия, введение ноотропных препаратов, рассасывающая терапия, детоксикация, применение поливитаминов и минеральных комплексов, назначение биостимуляторов [1].

Заключение. Исследование показало, что появление симптомов и на-

рушений функции внешнего дыхания в постковидный период у госпитализированных пациентов и у проходивших лечение от COVID-19 амбулаторно не имело значимых различий и не связано с постковидным сроком, тяжестью поражения легких в острый период заболевания, курением и наличием хронических заболеваний дыхательной системы. Обструктивный и рестриктивный типы нарушения чаще встречаются у женщин, проходивших лечение амбулаторно, что указывает на затяжное восстановление женского организма от постковидных осложнений и требует таких же реабилитационных мероприятий, которые сейчас проводятся для пациентов, лечившихся от COVID-19 в стационарах. Необходимы дальнейшие долгосрочные исследования продолжающихся нарушений функции легких, связанных с заражением SARS-CoV-2, чтобы понять причины долгого восстановления внешнего дыхания с целью раннего предупреждения последствий гипоксии для других органов и систем организма.

Литература

1. Буланов А.Ю. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепарина: это важно сказать сейчас / А.Ю. Буланов, Е.В. Ройтман // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – №2. – С. 11–18. DOI: 10.25555/THR.2020.2.0913.
2. Буланов А.Ю. New coronavirus infection, hemostasis system and heparin dosing problems: it is important to say now / A.Yu. Bulanov, E.V. Roitman // Thrombosis, hemostasis and rheology. – 2020. – No. 2. – P. 11–18.
3. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме / А.Н. Боголепова, Н.А. Осиновская, Е.А. Коваленко, Е.В. Махнович // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13, №4. – С.88–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2921-4-88-93.
4. Possible approaches to the treatment of asthenic and cognitive impairments in post-covid syndrome / A.N. Bogolepova, N.A. Osinovskaya, E.A. Kovalenko, E.V. Makhnovich // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2021. – V.13, No. 4. – P.88–93.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ-10) (версия от 27 апреля 2021 г.) 2.18/ 27-04-2021 Министерство здравоохранения Российской Федерации/ Уполномоченная организация. РС ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision) (ICD-10) (version dated April 27, 2021) 2.18/ 27-04-2021 Ministry of Health of the Russian Federation / Authorized organization. RS FGBU "TsNIIOIZ" of the Ministry of Health of Russia.
7. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / С.Н. Мосолов // Современная терапия психиче-

ских расстройств. – 2021. – №3. – С.2–23. DOI: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001

Mosolov S.N. Long-term mental disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2 / S.N. Mosolov // Modern therapy of mental disorders. – 2021. – No. 3. – С.2–23.

5. Отдаленные симптомы COVID-19 у жителей г. Якутска / Л.Д. Олесева, В.А. Макарова, А.И. Яковлева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. № 3 (75). С. 66–69. DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.17

Long-term symptoms of COVID-19 in residents of Yakutsk / L.D. Olesova, V.A. Makarova, A.I. Yakovleva, A.Yu. Nikolaev, A.N. Romanova // Yakut Medical Journal. 2021. No. 3 (75). pp. 66–69.

6. Постковидный синдром хронической усталости и нарушения эмоциональной сферы у жителей г. Якутска / М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, Л.Д. Олесева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. № 4 (76). – С. 86–89. DOI:10.25789/YMJ.2021.76.20

Post-covid syndrome of chronic fatigue and emotional disorders in residents of Yakutsk / M.A. Varlamov, T.K. Davydova, L.D. Olesova, V.A. Makarova // Yakut Medical Journal. 2021. No. 4 (76). – S. 86–89.

7. Чой Е.Д. «Долгий ковид» (постковидный синдром). Механизм возникновения, диагностика и реабилитация. Медицинский совет. 2021;(21-1):156–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-156-164>.

Choi E.D. "Long covid" (post-covid syndrome). The mechanism of occurrence, diagnosis and rehabilitation. Medical advice. 2021;(21-1):156–164.

8. Ali R.M.M., Ghonimy M.B.I. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients. Egypt J Radiol Nucl Med 52, 101 (2021). DOI: 10.1186/s43055-021-00484-3

9. Bell M.L., Catalano C.J., Farland L.V. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: results from the Arizona CoVHORT. PLoS One. 2021;16. DOI: 10.1371/journal.pone.0254347.

10. Chaolin Huang et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 16-22 January; 397(10270): 220–232. Published online 2021 Jan 8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

11. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann. Intern. Med. 2021;174:576–578. DOI: 10.7326/M20-5661.

12. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact medRxiv preprint. DOI: 10.1101/2020.12.24.20248802; this version posted April 5, 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v3>

13. Follow-up study of pulmonary function among COVID-19 survivors 1 year after recovery/ Xiquan Yan, Huxiang Huang, Changfeng Wang, Yong Zeng, Xiaotong Han, Yimin Zhu// Letter to the editor. Volume 83, issue 3, p. 381–412, september 01, 2021. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.034

14. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt EG, et al. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2021;93:1013–22. DOI: 10.1002/jmv.26368

15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. (2020) 181:271–80 e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052

16. Jingjing You, Lu Zhang, Ma-yi-di-li Ni-jia-Ti, Jue Zhang, c Fuyin Hu, Luyan Chen, a Yuhao Dong, Ke Yang, b Bin Zhang, Shuixing Zhanga. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect.* 2020 Aug; 81(2): e150–e152. Published online 2020 Jun 5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.003
17. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. Elina Larissa Petersen, 1,2 Alina Goßling, 1,2 Gerhard Adam et al. / *Eur Heart J.* 2022 Jan 6 : ehab914. Published online 2022 Jan 6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab914
18. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27:601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

19. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol.* (2021) 12:686029. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686029

20. Scullen T, Keen J, Mathkour M, et al. Coronavirus 2019 (COVID-19) – Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. *World Neurosurg.* 2020;141:e437–e446. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.192.

21. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. Olalekan Lee Aiyegbusi, Sarah E Hughes, Grace Turner, Samantha Cruz Rivera, Christel McMullan,

Joht Singh Chandan, 1 Shamil Haroon, Gary Price, Elin Haf Davies, Krishnarajah Nirantharakumar, Elizabeth Sapey, Melanie J Calvert, *JR Soc Med.* 2021 сен; 114(9): 428–442. Опубликовано в сети 15 июля 2021 г. DOI: 10.1177/01410768211032850.

22. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* (2020) 395:1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

23. Yashavantha Rao HC, Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(7):786–790. <https://doi.org/10.1002/jmv.25918>.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Т.М. Климова, С.И. Софронова, А.А. Кузьмина, А.Н. Романова

ДИНАМИКА МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА 2000-2019 ГГ.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.20

УДК 314.482; 314.172

В статье представлена динамика основных медико-демографических показателей и особенности смертности населения в Арктической зоне Республики Саха (Якутия). За период 2000-2019 гг. в этой зоне отмечается тенденция снижения общей смертности, в том числе от болезней системы кровообращения и внешних причин, на фоне сохраняющихся показателей рождаемости. Коэффициент смертности от внешних причин был выше среднего по Российской Федерации в 1,9 раза, по Республике Саха (Якутия) – в 1,6 раза. Показатель младенческой смертности в Арктической зоне был также выше среднего по республике и РФ в целом. Высокие показатели младенческой смертности и смертности от внешних причин в Арктической зоне свидетельствуют о неблагоприятной социально-экономической ситуации в регионе.

Ключевые слова: Арктика, Якутия, демография, рождаемость, смертность, внешние причины смерти.

The article presents the dynamics of the key medical and demographic indicators and features of mortality in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia). For the period 2000-2019 in this zone, there is a tendency to reduce overall mortality, including from diseases of the circulatory system and external causes, against the background of continuing birth rates. The mortality rate from external causes was 1.9 times higher than the average for the Russian Federation, and 1.6 times higher for the Republic of Sakha (Yakutia). The infant mortality rate in the Arctic zone was also higher than the average for the republic and the Russian Federation as a whole. High rates of infant mortality and mortality from external causes in the Arctic zone testify to the unfavorable socio-economic situation in the region.

Keywords: Arctic, Yakutia, demography, birth rate, mortality, external causes of death.

Введение. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 02.05.2014 N 296 «О сухопутных

территориях Арктической зоны Российской Федерации» (в редакции от 05.03.2020) к Арктической зоне РФ полностью или частично отнесены территории 9 субъектов РФ, в том числе и Республики Саха (Якутия) [11]. Особенности этих территорий являются экстремальными, дискомфортными для проживания и трудовой деятельности человека природно-климатические условия, низкая плотность населения, транспортная удаленность от промышленных, административных, деловых, образовательных и культурных центров, уязвимость жизнеобеспечения населения и природных экосистем. Тем не менее наличие запасов разнообразных полезных ископаемых делает

этот регион стратегической ресурсной базой страны.

Население Арктической зоны РФ составляет около 2,5 млн чел. Это территория проживания 82,5 тыс. представителей малочисленных народов Севера [8]. Здоровье человека в Арктике зависит от многих причин, в том числе от адаптации организма к экстремальным условиям среды обитания, социально-бытовых условий, экологии, образа жизни и питания, доступности медицинской помощи и лекарственного обеспечения.

Медико-демографические процессы являются отражением уровня социально-экономического развития общества и характеризуют качество жизни

КЛИМОВА Татьяна Михайловна – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», biomedtyt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0003-0010-9850; **КУЗЬМИНА Ариана Афанасьевна** – к. фарм. н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID: 0000-0001-5220-0766; **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0002-4817-5315.

населения. Пандемия новой коронавирусной инфекции изменила характеристики медико-демографической ситуации за счет избыточной смертности. Так, только за первый год распространения инфекции общая смертность в РФ увеличилась с 12,3 до 14,6 на 100 тыс. населения [12]. В новых реалиях необходимо разграничивать изменения, обусловленные последствиями коронавирусной инфекции, и многолетние тенденции медико-демографической ситуации, характеризующие общие закономерности. В связи с этим целью исследования была оценка динамики медико-демографических показателей и особенностей смертности населения в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) в доковидный период для понимания базовых направлений развития ситуации.

Материалы и методы исследования. Для анализа использована информация Федеральной службы государственной статистики и Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) за период 2000–2019 гг. [4, 10, 12]. 20-летний период был разделен на 10-летние интервалы и рассчитаны средние значения показателей, средний темп прироста. Для оценки силы связи между показателями применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (IBM SPSS STATISTICS, 22 версия).

Ограничением исследования является использование не стандартизованных по возрасту показателей

смертности вследствие отсутствия доступных данных о повозрастных показателях смертности в территориально-административных единицах Республики Саха (Якутия).

Результаты и обсуждение. Республика Саха (Якутия) — субъект Российской Федерации площадью 3,1 млн км², расположенный на северо-востоке Азиатского континента. Численность населения республики по состоянию на 01.01.2020 составляет 971 тыс. чел. [10]. Плотность населения 0,32 чел./км². Территория республики разделена на 36 административно-территориальных единиц (34 муниципальных района/улуса и 2 городских округа). По данным Всероссийской переписи населения 2010 г., основными этническими группами являются якуты (45,5 %), русские (41,2), украинцы (3,6), эвенки (1,9), эвены (1,2 %) [4].

В соответствии с упомянутым указом «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации», к Арктической зоне Российской Федерации отнесены территории 13 муниципальных образований Республики Саха (Якутия) [11]. Это территории с очень низкой плотностью населения. В этих районах на 1 января 2020 г. проживало 67652 чел. За период 2000–2019 гг. численность населения в этом регионе уменьшилась на 22%. Население арктической территории Якутии в основном представлено коренными этносами. Доля коренных малочисленных народов Севера (КМНС) составляет в среднем 32%, с учетом доли населе-

ния якутской национальности следует считать, что в этой зоне в основном проживает коренное население Якутии. Только в Верхнеколымском районе доля якутов и КМНС составляет менее 50%. Наиболее существенная убыль населения за 20-летний период произошла в районах с меньшей долей коренного населения. Возрастная структура населения также имела существенные различия. В большинстве районов средний возраст населения был выше, чем по республике в целом.

Анализ гендерной и возрастной структуры населения Арктической зоны РС (Я) по состоянию на 01.01.2020 показал, что соотношение мужчин (33491) и женщин (34161) было сопоставимым. Возрастная структура имела диспропорцию, до 45–49 лет количество мужчин превышало количество женщин. Особенно выраженные различия отмечались в возрасте 25–29 лет (количество мужчин в 1,5 раза больше, чем женщин) и в 30–34 года (в 1,2 раза соответственно). В возрасте 70 лет и старше мужчин было в 2 раза меньше, чем женщин.

В многочисленных исследованиях показано, что адаптация к неблагоприятным факторам Севера вызывает напряжение регуляторных систем организма человека и может привести к раннему истощению функциональных резервов [2, 5, 7, 13, 23]. Наряду с этим за короткий промежуток времени у населения Севера изменился образ жизни и характер питания, появились новые стрессорные факторы [6, 17].

Таблица 1

Демографические показатели Арктической зоны Республики Саха (Якутия) за 2000–2019 гг. [10]

Территория, район	Рождаемость на 1000 населения*		Общая смертность на 1000 населения*	
	2000–2009	2010–2019	2000–2009	2010–2019
Абыйский	13,4 (12,1–14,8)	14,4 (12,5–16,2)	12,2 (11,2–13,2)	11,3 (9,6–13,0)
Аллайховский	14,4 (12,7–16,0)	17,0 (14,7–19,3)	13,0 (11,4–14,6)	13,2 (11,1–15,4)
Анабарский	19,1 (17,4–20,8)	20,0 (18,4–21,5)	10,9 (9,6–12,2)	8,6 (7,5–9,7)
Булунский	13,8 (12,8–14,8)	14,1 (12,5–15,7)	10,6 (10,1–11,1)	9,0 (7,6–10,3)
Верхнеколымский	11,3 (9,9–12,6)	11,8 (10,3–13,2)	13,1 (11,7–14,4)	13,1 (11,7–14,5)
Верхоянский	15,5 (14,6–16,5)	17,5 (15,6–19,4)	12,7 (12,1–13,2)	11,4 (10,5–12,3)
Жиганский	16,8 (14,6–19,1)	21,2 (19,1–23,3)	11,9 (10,8–13,0)	11,2 (10,1–12,4)
Момский	18,6 (17,3–19,9)	19,9 (17,3–22,5)	13,0 (11,2–14,8)	9,7 (8,4–11,1)
Нижнеколымский	14,1 (12,3–15,9)	15,7 (13,9–17,4)	12,6 (10,8–14,5)	12,5 (10,9–14,0)
Оленекский	17,5 (16,3–18,6)	23,3 (22,3–24,3)	11,9 (10,4–13,5)	10,9 (9,1–12,7)
Среднеколымский	15,2 (13,6–16,7)	17,8 (16,1–19,5)	11,0 (10,2–11,9)	12,0 (11,0–13,0)
Усть-Янский	10,9 (9,8–11,9)	16,0 (13,9–18,2)	11,1 (10,0–12,2)	12,6 (11,2–13,9)
Эвено-Бытантайский	18,4 (15,8–21,0)	19,9 (17,7–22,1)	12,8 (11,7–13,9)	10,3 (8,5–12,2)
Арктическая зона	15,3 (14,8–15,8)	17,6 (16,2–19,0)	12,1 (11,5–12,6)	11,2 (10,3–12,1)
Республика Саха (Якутия)	15,0 (14,3–15,7)	16,2 (14,9–17,4)	10,0 (9,8–10,2)	8,6 (9,1–13,0)
Российская Федерация	10,4 (9,6–11,2)	12,4 (11,5–13,2)	15,4 (14,8–15,9)	13,0 (12,6–13,4)

* Рассчитаны средние значения показателей за 10-летние периоды с 95%ДИ.

Таблица 2

Коэффициенты смертности по основным классам причин смерти на 100 000 населения [10]

Территория, район	2015	2016	2017	2018	2019	Среднее 2015-2019гг.
Болезни системы кровообращения (Класс IX, коды I00-I99)						
Абыйский	389,3	662,3	470,5	450,2	429,0	480,3
Аллаиховский	553,9	296,3	662,5	590	444,0	509,3
Анабарский	293,3	317,5	339,6	279,2	220,7	290,1
Булунский	465,1	500,9	430,1	335,7	344,1	415,2
Верхнеколымский	699,8	705,2	623,2	758,7	422,3	641,8
Верхоянский	471,6	395,5	413,4	382,5	315,4	395,7
Жиганский	705,6	329,6	401,9	309,5	530,8	455,5
Момский	478,7	461,3	611,8	372,9	377,5	460,4
Нижнеколымский	726,3	457,0	439,0	396,3	491,2	502,0
Оленекский	427,7	225,2	396,0	438,0	309,7	359,3
Среднеколымский	345,8	531,6	373,0	361,8	474,4	417,3
Усть-Янский	579,9	553,9	518,3	397,1	456,0	501,0
Эвено-Бытантайский	286,9	287,8	393,3	602,8	282,1	370,6
Арктическая зона РС (Я)	494,1	440,3	467,1	436,5	392,1	446,0
Республика Саха (Якутия)	386,7	368,7	364,2	354,0	357,1	366,1
Российская Федерация	635,3	616,4	587,6	583,1	573,2	599,1
Новообразования (Класс II, коды C00-D48)						
Абыйский	121,7	245,3	297,2	25,0	126,2	163,1
Аллаиховский	184,6	37,0	147,2	184,4	111,0	132,8
Анабарский	88,0	86,6	113,2	195,4	137,9	124,2
Булунский	83,5	59,6	131,4	155,9	83,1	102,7
Верхнеколымский	116,6	164,6	119,8	220,3	248,4	173,9
Верхоянский	104,8	140,6	149,5	177,9	180,2	150,6
Жиганский	164,6	141,2	141,8	238,1	289,5	195,0
Момский	215,4	169,9	171,3	124,3	125,8	161,3
Нижнеколымский	158,9	228,5	254,2	209,8	140,4	198,4
Оленекский	125,8	50,1	148,5	219,0	214,4	151,6
Среднеколымский	172,9	172,8	159,9	214,4	162,6	176,5
Усть-Янский	207,1	166,2	98,1	141,8	199,5	162,5
Эвено-Бытантайский	107,6	107,9	107,3	177,3	176,3	135,3
Арктическая зона РС (Я)	142,4	136,2	156,9	175,7	168,9	156,0
Республика Саха (Якутия)	130,1	134,6	136,5	139,8	140,1	136,2
Российская Федерация	205,1	204,3	200,6	203,0	203,5	203,3
Внешние причины (Класс XX, коды V01-Y98)						
Абыйский	267,6	294,3	247,6	125,1	126,2	212,2
Аллаиховский	110,8	222,2	294,4	110,6	222,0	192,0
Анабарский	381,3	259,7	113,2	167,5	193,1	223,0
Булунский	190,8	83,5	143,4	143,9	154,3	143,2
Верхнеколымский	233,3	141,0	119,8	146,8	49,7	138,1
Верхоянский	296,9	228,5	211,1	266,8	108,1	222,3
Жиганский	376,3	141,2	236,4	142,9	265,4	232,4
Момский	71,8	242,8	195,8	149,1	75,5	147,0
Нижнеколымский	181,6	228,5	231,1	186,5	117,0	188,9
Оленекский	251,6	225,2	297	267,6	214,4	251,2
Среднеколымский	159,6	292,4	213,2	214,4	216,9	219,3
Усть-Янский	220,9	193,9	280,2	127,6	142,5	193,0
Эвено-Бытантайский	358,7	323,7	286,0	177,3	211,6	271,5
Арктическая зона РС (Я)	238,6	221,3	220,7	171,2	161,3	202,6
Республика Саха (Якутия)	145,3	135,4	122,6	122,6	109,4	127,1
Российская Федерация	121,3	95,3	114,2	104,0	98,5	106,7

Это изменило структуру заболеваемости и смертности, увеличив долю хронических неинфекционных заболеваний на фоне снижения инфекционной заболеваемости [14, 20]. Совокупное влияние этих факторов отражается в более высоких показателях заболеваемости и смертности населения, низкой продолжительности жизни населения северных регионов [15, 16, 18, 22]. В Республике Саха (Якутия) за период 1992-2019 гг. показатели первичной заболеваемости на 10 000 населения увеличились: болезнями системы кровообращения – с 90 до 328, болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ – с 56 до 131 [3, 9].

Анализ динамики показателей смертности показал, что за период с 2000 по 2019 г. в РФ наблюдалось снижение смертности населения, эти тенденции также отмечались как на уровне республики, так и в Арктической зоне (табл.1). Средний темп убыли в Арктической зоне составил -0,7%. Показатели общей смертности в Арктической зоне в каждом 10-летнем периоде были выше, чем по Республике Саха (Якутия) в целом, при сопоставимых показателях рождаемости. За последний 10-летний период (2010-2019 гг.) средние показатели смертности колебались в пределах 8,6–13,2 на 1000 населения. Наиболее высокие показатели смертности наблюдались в районах с большей долей населения старшего возраста, коэффициент корреляции между средним возрастом населения и смертностью составил 0,73 ($p < 0,001$).

Показатели рождаемости в Арктической зоне были сопоставимы со средними по республике в целом. Средний темп прироста показателя в Арктической зоне за 20-летний период составил 0,03%. Отмечалась вариабельность показателей, например, в 2010-2019 гг. в Верхнеколымском районе рождаемость в среднем составляла 11,8 на 1000, в то время как в Оленекском районе – 23,3. Показатели рождаемости положительно коррелировали с долей коренного малочисленного населения в районах ($r = 0,71$, $p < 0,001$).

Республика Саха (Якутия) является одним из субъектов РФ с сохраняющимся естественным приростом населения. В 20-летней динамике наблюдается увеличение показателя естественного прироста населения. Период 2011-2014 гг. был периодом наиболее высоких показателей естественного прироста как для РФ в це-

лом, так и для РС(Я). В Арктической зоне показатели естественного прироста, повторяя эти тенденции, были несколько ниже, чем в республике в целом.

Показатель младенческой смертности является одним из индикаторов социально-экономического благополучия общества. За 20-летний период смертность детей до 1 года существенно снизилась как в Российской Федерации в целом, так и в Республике Саха (Якутия), включая ее Арктическую зону [10, 12]. Следует отметить наличие существенных различий между показателями муниципальных образований. В последний 10-летний период средний показатель младенческой смертности варьировал от 3,4 до 14,2 на 1000 родившихся живыми. В целом во все периоды показатель младенческой смертности в Арктической зоне был выше, чем в РС(Я) и РФ. Аналогичные тенденции отмечаются и среди населения арктических территорий других стран [16].

Проведен анализ смертности по основным классам причин смерти за 2015–2019 гг. (табл.2). В динамике за 5-летний период отмечается тенденция снижения коэффициентов смертности от болезней системы кровообращения и внешних причин как в РФ в целом, так и в республике. Наряду с этим в республике в целом, и в Арктической зоне в том числе, наблюдается увеличение смертности от новообразований. Показатели смертности от болезней системы кровообращения (БСК), новообразований, внешних причин в Арктической зоне были несколько выше, чем в республике в целом. При этом необходимо учитывать различия в возрастных структурах населения. Наиболее существенные различия отмечаются в показателях смертности от внешних причин. В арктических районах республики среднее значение коэффициента смертности за анализируемый период выше среднего по РФ в 1,9 раза, по Республике Саха (Якутия) в 1,6 раза.

Если рассматривать структуру общей смертности (2015-2019 гг.), то обращает внимание существенно большая доля смертности от внешних причин в Арктической зоне, чем в РФ и РС(Я) в целом. В среднем по всем арктическим районам доля внешних причин в структуре смертности от всех причин занимает 19,6%. Отмечаются значительные колебания показателя в пределах от 11,1 до 28,8%. В Анабарском и Эвено-Бытантайском районах смертность от внешних причин зани-

Таблица 3

Коэффициенты смертности по основным внешним причинам смерти на 100 000 населения [10]

Территория, район	2015	2016	2017	2018	2019	Среднее 2015-2019гг.
1	2	3	4	5	6	7
Смерть от всех видов транспортных травм (коды V01-V99)						
Абыйский	24,3	0	0	0	0	4,9
Аллаиховский	0	0	0	0	0	0
Анабарский	0	0	0	0	0	0
Булунский	0	11,9	0	12	0	4,8
Верхнеколымский	0	23,5	0	24,5	0	9,6
Верхоянский	8,7	8,8	0	8,9	18	8,9
Жиганский	47	0	47,3	0	0	18,9
Момский	0	24,3	0	0	0	4,9
Нижнеколымский	0	45,7	0	0	0	9,1
Оленекский	25,2	0	24,8	0	0	10
Среднеколымский	0	0	13,3	0	0	2,7
Усть-Янский	13,8	13,8	28	28,4	0	16,8
Эвено-Бытантайский	35,9	0	0	0	0	7,2
Арктическая зона РС (Я)	11,9	9,8	8,7	5,7	1,4	7,5
Республика Саха (Якутия)	13	11,1	12,4	12,1	8,7	11,5
Российская Федерация	17	15	14	13	12	14,2
Смерть от случайных отравлений алкоголем (код X45)						
Абыйский	0	0	0	0	25,2	5
Аллаиховский	0	0	0	0	37	7,4
Анабарский	0	0	0	0	0	0
Булунский	11,9	0	11,9	24,0	23,7	14,3
Верхнеколымский	0	0	0	0	0	0
Верхоянский	0	17,6	0	0	9	5,3
Жиганский	0	0	0	23,8	24,1	9,6
Момский	0	0	0	0	0	0
Нижнеколымский	0	0	0	0	0	0
Оленекский	0	0	49,5	48,7	23,8	24,4
Среднеколымский	0	0	0	0	0	0
Усть-Янский	0	27,7	0	28,4	14,2	14,1
Эвено-Бытантайский	0	0	0	70,9	0	14,2
Арктическая зона РС (Я)	0,9	3,5	4,7	15,1	12,1	7,3
Республика Саха (Якутия)	4,8	9,3	11,1	10,1	10,3	9,1
Российская Федерация	10,0	10,0	8,0	4,0	4,0	7,2
Смерть от самоубийств (коды X60-X84)						
Абыйский	24,3	147,2	24,8	25	0	44,3
Аллаиховский	36,9	37	73,6	0	37	36,9
Анабарский	264	115,4	0	55,8	55,2	98,1
Булунский	35,8	35,8	23,9	24	0	23,9
Верхнеколымский	46,7	23,5	0	24,5	0	18,9
Верхоянский	52,4	43,9	52,8	80,1	45,1	54,9
Жиганский	23,5	23,5	47,3	23,8	72,4	38,1
Момский	23,9	97,1	48,9	24,9	0	39
Нижнеколымский	22,7	22,9	23,1	0	0	13,7
Оленекский	0	0	99,0	48,7	0	29,5
Среднеколымский	79,8	93	106,6	93,8	108,4	96,3
Усть-Янский	55,2	41,5	28	14,2	42,7	36,3

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
Эвено-Бытантайский	107,6	0	143,0	35,5	105,8	78,4
Арктическая зона РС (Я)	59,4	52,4	51,6	34,6	35,9	46,8
Республика Саха (Якутия)	34,7	30,2	27,7	23,9	22,9	27,9
Российская Федерация	17,0	16,0	14,0	12,0	12,0	14,2
Смерть от убийств (коды Х85-Y09)						
Абыйский	48,7	73,6	49,5	25,0	50,5	49,5
Аллаиховский	0	37,0	36,8	73,7	37,0	36,9
Анабарский	29,3	0	28,3	0	27,6	17
Булунский	23,9	0	23,9	24	47,5	23,9
Верхнеколымский	46,7	47	47,9	0	24,8	33,3
Верхоянский	52,4	52,7	17,6	17,8	18,0	31,7
Жиганский	47,0	47,1	47,3	23,8	48,3	42,7
Момский	0	72,8	48,9	0	0	24,3
Нижнеколымский	45,4	0	46,2	0	23,4	23
Оленекский	75,5	50,1	74,3	97,3	71,5	73,7
Среднеколымский	0	39,9	13,3	0	27,1	16,1
Усть-Янский	13,8	55,4	56	28,4	28,5	36,4
Эвено-Бытантайский	0	71,9	71,5	35,5	0	35,8
Арктическая зона РС (Я)	29,4	42,1	43,2	25,0	31,1	34,2
Республика Саха (Якутия)	20,7	20,1	18,2	14,3	13,4	17,3
Российская Федерация	8,0	7,0	6,0	5,0	5,0	6,2

мает около 30% всех причин смерти.

Анализ основных причин смерти от внешних причин показал, что в среднем за период 2015-2019 гг. смертность от всех видов транспортных травм (коды V01-V99) в Арктической зоне РС(Я) была ниже, чем в республике и РФ в целом (табл.3). Смертность от случайных отравлений алкоголем (код Х45) увеличилась с 0,9 до 12,1 на 100000 населения, и была в 2018-2019 гг. выше, чем в РС(Я) и РФ в целом.

В динамике за 5-летний период отмечается снижение показателя самоубийств как в стране в целом, так и в республике. При этом смертность от самоубийств в Арктической зоне существенно выше, чем в Республике Саха (Якутия) и РФ в целом. В среднем за 5-летний период смертность от самоубийств была в 3,3 раза выше, чем в РФ, и в 1,7 раза выше, чем в республике в целом. По данным литературы, уровень самоубийств в арктических сообществах других стран также является высоким [19, 21]. Высокие уровни смертности от убийств сопряжены с употреблением алкоголя. По данным Аналитических обзоров ННЦ наркологии Минздрава России, число пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (алкоголизм), включая алкогольные психозы, зарегистрированных наркологическими учреждениями, в период 2015-2019 гг. составля-

ло в Республике Саха (Якутия) 1631 на 100000 населения (РФ - 990 на 100000 населения) [1]. В этот же период аналогичные показатели в Арктической зоне РС (Я) составляли 2237 на 100000 населения.

В Арктической зоне РС (Я) сохраняются высокие показатели смертности от убийств. Различия в показателях достигают 5,5 раза с РФ и 2 раза с РС(Я) в целом.

Заключение. Высокие показатели смертности от внешних причин и младенческой смертности в Арктической зоне свидетельствуют о неблагоприятной социально-экономической ситуации в регионе. Существенное увеличение показателей смертности от случайных отравлений алкоголем в Арктической зоне РС (Я) требует ужесточения контроля за качеством реализуемой алкогольной продукции. Только пристальное внимание государства может повлиять на развитие Арктики в целом, включая развитие системы здравоохранения, образования, сельского хозяйства, культуры и транспортной инфраструктуры. Разработка и реализация региональных программ научных исследований в сфере охраны здоровья населения, обеспечение доступности и качества медицинских услуг, строительство культурно-оздоровительных центров, пропаганда здорового образа жизни, повышение занятости местного населения на объектах

промышленного освоения Арктики, сохранение традиционных промыслов путем развития оленеводства, рыболовства и т.д. могут улучшить демографическую ситуацию и качество жизни в Арктике.

Литература

1. Аналитические обзоры ННЦ наркологии Минздрава России (<http://nnncn.serbsky.ru/spetsialistam/>)
2. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. - Екатеринбург : УрО РАН, 2005. - 192 с.
3. Boyko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North / E.R. Boyko. - Yekaterinburg: UB RAS, 2005. - 192 pp. (in Russian)
4. Здравоохранение в Республике Саха (Якутия): статистич. сборник / Саха (Якутия) стат. Якутск, 1992, 168 с.
5. Healthcare in the Republic of Sakha (Yakutia): statistical collection / Sakha (Yakutia)stat. Yakutsk, 1992, 168 p.
6. Итоги Всероссийской переписи населения 2010 г. Том 4: Национальный состав и владение языками, гражданство населения Республики Саха (Якутия) (<https://sakha.gks.ru/folder/39644>)
7. Results of the National Population Census of 2010. Volume 4: National composition and language proficiency, citizenship of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) (<https://sakha.gks.ru/folder/39644>)
8. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. - Новосибирск : Наука, 1980. - 192 с.
9. Kaznacheev V.P. Modern aspects of adaptation / V.P. Kaznacheev. - Novosibirsk: Nauka. 1980. - 192 p. (in Russian)
10. Манчук В.Т. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири / В.Т. Манчук, Л.А. Надточий // Бюл. СО РАМН. - 2010. - Т. 30, № 3. - С. 24-32.
11. Manchuk V.T., Nadtochiy L.A. The state and trends in the formation of the health of the indigenous population of the North and Siberia / V.T. Manchuk, L.A. Nadtochiy // The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. - 2010. - 30 (3)- P.24-32. (in Russian)
12. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) / Л.Е. Панин // Бюл. СО РАМН. - 2010. - Т. 3, № 3. - С. 6-11.
13. Panin L.E. Homeostasis and problems of circumpolar medicine (methodological aspects of adaptation) / L.E. Panin // The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. - 2010. - 3(3). - P.6-11. (in Russian)
14. Российская Арктика: коренные народы и промышленное освоение / Под ред. В. А. Тишкова. - М.; СПб.: Нестор-История, 2016. - 272с. (http://static.iea.ras.ru/books/Ros_arctica.pdf)
15. The Russian Arctic: indigenous peoples and industrial development / Ed. B. A. Tishkov. M.; Saint Petersburg: Nestor-History. 2016. 272p. http://static.iea.ras.ru/books/Ros_arctica.pdf (in Russian)
16. Статистический ежегодник Республики

Саха (Якутия) за 2020 год (<https://sakha.gks.ru/folder/39429>)

Statistical Yearbook of the Republic of Sakha (Yakutia) for 2020 (<https://sakha.gks.ru/folder/39429>)

10. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (<https://sakha.gks.ru/folder/32348>)

Regional Office of the Federal State Statistics Service for the Republic of Sakha (Yakutia) (<https://sakha.gks.ru/folder/32348>)

11. Указ Президента РФ от 02.05.2014 N 296 (ред. от 05.03.2020) "О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации" (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162553/)

Decree of the President of the Russian Federation of 02.05.2014 N 296 (ed. of 05.03.2020) "On the land territories of the Arctic zone of the Russian Federation" (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162553/) (in Russian)

12. Федеральная служба государственной статистики (<https://rosstat.gov.ru/folder/12781>)

Federal State Statistics Service (<https://rosstat.gov.ru/folder/12781>)

13. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину / В.И. Хаснулин. -Новосибирск : СО РАМН, 1998. - 336 с.

Khasnulin V.I. Introduction to polar medicine / V.I. Khasnulin. -Novosibirsk: SB RAMS. 1998. -336 p. (in Russian)

14. Bjerregaard P., Young T.K., Dewailly E., Ebbesson S.O. Indigenous health in the Arctic: an overview of the circumpolar Inuit population / P. Bjerregaard, T.K. Young, E. Dewailly, S.O. Ebbesson // Scand J Public Health. -2004.-32(5).-390-5. doi: 10.1080/14034940410028398

15. Bogoyavlensky D., Siggner A. Arctic Demography (Ch.2) / D. Bogoyavlensky, A. Siggner. -Arctic Human Development Report. - Akureyri, 2004. - P. 27-41.

16. Ellsworth L., O'Keeffe A. Circumpolar Inuit health systems / L. Ellsworth, A. O'Keeffe // Int J Circumpolar Health. - 2013 Aug 5.-72. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21402.

17. Hansen J.C., Deutch B., Odland J.Ø. Dietary transition and contaminants in the Arctic: emphasis on Greenland / J.C. Hansen, B. Deutch, J.Ø Odland // International Journal of Circumpolar Health, 2008. - 67:sup2. - 1-98, DOI: 10.1080/22423982.2007.11864604

18. Jackson-Pulver L. Indigenous health: Australia, Canada, Aotearoa, New Zealand and the United States: laying claim to a future that embraces health for all / L. Jackson-Pulver, M.R. Haswell, I. Ring et al. World Health Report, 2010 Background paper no 33. <http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/IHNo33.pdf>. Available from: http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/whr_background/en

19. Pollock N.J. Global goals and suicide prevention in the Circumpolar North / N.J. Pollock, C. Apok, T. Concepcion et al. // Indian J Psychiatry. -2020.- 62(1).-p.7-14. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.717.19.

20. Tvermosegaard M. Cardiovascular Disease Susceptibility and Resistance in Circumpolar Inuit Populations / M. Tvermosegaard, I.K. Dahl-Petersen, N.O. Nielsen et al. // Can J Cardiol. - 2015 Sep.- 31(9). -p.1116-23. doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.002.

21. Young T.K., Revich B., Soininen L. Suicide in circumpolar regions: an introduction and overview / T.K. Young, B. Revich, L. Soininen // International Journal of Circumpolar Health. -2015.- 74:1.- 27349 DOI: 10.3402/ijch.v74.27349

22. Young T.K., Broderstad A.R., Sumarokov Y.A., Bjerregaard P. Disparities amidst plenty: a health portrait of Indigenous peoples in circumpolar regions / T.K. Young, A.R. Broderstad, Y.A. Sumarokov, P. Bjerregaard // Int J Circumpolar Health. - 2020. - 79(1). -1805254. doi: 10.1080/22423982.2020.1805254.

23. Young T.K., Mäkinen T.M. The health of Arctic populations: Does cold matter? / T.K. Young, T.M. Mäkinen // Am J Hum Biol. -2010.- 22(1).- p.129-33. doi: 10.1002/ajhb.20968.

В.П. Патракеева, Е.В. Контневская

СОСТОЯНИЕ ОБЩЕГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.21

УДК 612.017.1(470.21)

Проанализировано изменение особенностей общих и местных иммунных реакций у детей разных возрастных групп, проживающих в условиях Крайнего Севера. Установлено, что во всех возрастных группах велико распространение недостаточности местной и общей иммунной защиты, проявляющееся в снижении активности фагоцитоза, сорбционной способности эпителия, повышении уровней ЦИК и снижении количества sIgA. Во всех группах наблюдаются повышенные показатели содержания патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Ключевые слова: адаптация, дети, местный иммунитет, иммунодефицит.

The aim of the work is to analyze the changes in the characteristics of general and local immune responses in children of different age groups. It has been established that in all age groups there is high insufficiency of local and general immune defense, manifested in the decreased activity of phagocytosis, sorption capacity of the epithelium, increase in CEC levels and a decrease in the number of sIgA. In all groups, increased levels of pathogenic and conditionally pathogenic microflora are observed.

Keywords: adaptation, children, local immunity, immunodeficiency.

Введение. Экстремальные климатические условия Крайнего Севера (резкая смена давления, нарушения фотопериодики, низкие температуры, напряженная ионо-магнитная обстановка) оказывают негативное влияние на механизмы иммунитета. Особенно чувствительны к условиям окружа-

ющей среды оказываются дети. Частым проявлением снижения иммунных ресурсов является повышение уровня активированных Т-клеток в крови и снижение или полное отсутствие неактивированных, резервных Т-клеток. Часто проявляются такие признаки, как эозинофилия и повышение уровня иммуноглобулина, что связано с высоким риском аллергии. Эти дисбалансы совпадают с большой частотой встречаемости инфекционных болезней и паразитарных инфекций среди детей Севера [5]. Формирование их происходит на фоне высокого уровня дефицита IgA и повышенного содержания цирку-

лирующих лимфоцитов. На Севере у людей распространены нейтропении, связанные с миграцией нейтрофилов в ткани, в связи с тканевой гипоксией или по другим причинам. Снижение нейтрофилов можно считать признаком напряжения механизмов поддержания постоянства внутренней среды [1,2]. У проживающих в северных регионах детей наблюдается замедленный темп формирования иммунитета. В экстремальных условиях высоких широт большая часть защитного резерва организма тратится на борьбу с неблагоприятными условиями и поддержание гомеостаза, что существен-

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения РАН: **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., patrakeeva.veronika@yandex.ru, **КОНТНЕВСКАЯ Елена Владимировна** – м.н.с.

но замедляет возрастное развитие иммунной системы у детей [5, 7]. Подробное рассмотрение данной проблемы позволит расширить познания о возрастном развитии на Севере. Наблюдение за тенденциями в процессах адаптации организма к неблагоприятным климатическим условиям важны для диагностики и предупреждения развития иммунодефицитных состояний у жителей Севера.

Цель работы – проанализировать изменение особенностей общих и местных иммунных реакций у детей разных возрастных групп, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы. Проведено обследование 125 детей в возрасте от 3 до 16 лет, проживающих в п. Ловозеро Мурманской области. Все исследования выполнены с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС). Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (Протокол №1 от 20.01.2020 г.). У обследуемых проведено определение гематологических и иммунологических показателей периферической крови, сделан анализ микрофлоры в мазках из зева. Анализ результатов обследования проведен согласно схеме возрастной периодизации развития человека, принятой на Международном симпозиуме (1965), в трех возрастных группах: 3-7 лет – период первого детства, 8-12 лет – период второго детства, 13-16 лет – подростковый возраст. Мазки крови фиксировались раствором эозин-метиленового синего по Май-Грюнвальду и окрашивались по методу Романовского-Гимзе. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, определена фагоцитарная активность нейтрофилов, с подсчетом до 100 клеток при увеличении 10×100. В мазках с глоточных миндалин, окрашенных по Граму, проведено изучение клеточного состава и микрофлоры с определением *Str. viridans*, *Bac. fusiformis*, *C. pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida*, *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов. Для определения активности эпителия слизистых изучали сорбционную способность эпителиоцитов в отношении микрофлоры из расчета среднего количества микробных тел на клетку.

При определении дефицита нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения) и их повышенных значений (нейтрофилёз) нормой считались значения в диапазоне от 2,17 до 5,53×10⁹ кл/л для

младшей группы, от 2,8 до 5,07 53×10⁹ кл/л для средней, от 2,79 до 4,9 ×10⁹ кл/л для старшей. При определении повышенных (моноцитоз) и пониженных значений моноцитов (моноцитопения) использовались следующие значения нормы – от 0,17 до 0,85×10⁹ кл/л для младшей группы, от 0,15 до 0,73×10⁹ кл/л для средней, от 0,14 до 0,69×10⁹ кл/л для старшей. Повышенное (лимфоцитоз) и пониженное (лимфопения) содержание лимфоцитов определялось по норме – от 2,21 до 5,1 ×10⁹ кл/л для младшей группы, от 1,74 до 3,92×10⁹ кл/л для средней, от 1,52 до 3,45 ×10⁹ кл/л для старшей. Содержание эозинофилов считалось повышенным (эозинофилия) при значениях, превышающих пределы от 0,04 до 0,60×10⁹ кл/л в младшей группе, от 0,04 до 0,51×10⁹ кл/л в средней, от 0,03 до 0,41×10⁹ кл/л в старшей группе [6].

При определении условно-патогенной микрофлоры (*Streptococcus viridans*, *Corynebacteria pyogenes*, *Bacillus phusiformis*) нормой считалось содержание в мазке < 2 lg 10⁴/г микроорганизмов.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica». Так как значения перемен-

ных в данной работе не подчиняются законам нормального распределения, данные представлены в виде медиан с 25 и 75 квартилем. Значимость различий определялась с помощью непараметрического статистического U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. При изучении показателей периферической крови значимых различий между группами не установлено. У детей во всех изучаемых возрастных группах достаточно часто регистрируется нейтропения (соответственно, в младшей – 50%, в средней – 65 и в старшей – 49%), значимых различий в уровне нейтропении по возрастам не установлено. Низкое содержание нейтрофильных гранулоцитов периферической крови ассоциировано с высокой частотой выявления дефицита зрелых сегментоядерных форм. На этом фоне регистрируется сдвиг влево с повышением в периферической крови уровня палочкоядерных нейтрофилов (табл. 1). Нейтропения значительно распространена среди жителей северных регионов и достаточно часто отмечается в ранние сроки развития ОРВИ [1]. Нейтрофилез в 2 раза чаще выявляет-

Таблица 1

Показатели периферической крови в разных возрастных группах

	Возрастная группа		
	младшая (3-7 лет)	средняя (8-12 лет)	старшая (13-16 лет)
Нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	2,35(1,53-2,98)	2,50(1,82-3,22)	2,87(2,02-4,01)
Нейтрофилёз, %	14±2,66	7±0,48	5±0,52
Нейтропения, %	50±0,25	65±1,46	49±1,62
Палочкоядерные нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,25(0,15-0,4)	0,25(0,13-0,38)	0,30(0,2-0,45)
Палочкоядерные нейтрофилы выше нормы, %	21±3,26	25±0,91	26±1,18
Сегментоядерные нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л	1,96(1,36-2,55)	2,24(1,57-2,94)	2,57(1,84-3,62)
Сегментоядерные нейтрофилы выше нормы, %	14±2,66	5±0,40	2±0,33
Сегментоядерные нейтрофилы ниже нормы, %	64±5,68	69±1,5	53±1,68
Моноциты, ×10 ⁹ кл/л	0,42(0,3-0,48)	0,35(0,24-0,51)	0,45(0,17-0,54)
Моноцитоз, %	-	9±0,54	12±0,80
Моноцитопения, %	-	11±0,6	5±0,52
Лимфоциты, ×10 ⁹ кл/л	3,04(2,5-3,47)	2,69(2,05-3,28)	2,48(1,87-3,3)
Лимфоцитоз, %	-	13±0,65	21±1,06
Лимфопения, %	21±3,26	9±0,54	9±0,69
Эозинофилы, ×10 ⁹ кл/л	0,14(0,7-0,2)	0,09(0,06-0,27)	0,10(0,05-0,19)
Эозинофилия, %	-	2±0,26	2±0,32

ся у детей младшего возраста – 14% обследованных, и у детей 8-12 лет и подростков – 7%. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, вероятно, связан с необходимостью пополнения циркулирующего пула за счет активизации выхода клеток из депо. Начиная с 8 лет у детей чаще регистрируются повышенные уровни моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов периферической крови. У детей младшего возраста чаще выявляется лимфопения – 21%, в старших возрастных группах частота её сохраняется на одном уровне (у детей 8-12 лет – 9% обследованных, у детей 13-16 лет также 9%) (табл. 1).

Оценивая содержание фенотипов лимфоцитов, установили, что большинство показателей находится в пределах физиологической нормы. У детей 13-16 лет среднее содержание лимфоцитов CD4+ ниже нормы и составило $0,32(0,21-0,52) \times 10^9$ кл/л (табл. 2), что может быть ассоциировано с наличием хронических воспалительных процессов и снижением клеточной иммунной защиты в подростковом периоде [4]. Среднее содержание CD16+ выше нормы во всех возрастных группах (в младшей – $0,53(0,31-1,26)$, в средней – $0,69(0,51-0,92)$, в старшей – $0,57(0,4-0,97) \times 10^9$ кл/л), что часто является признаком начального этапа инфекционных заболеваний [7]. Средний уровень CD23+ у детей младшей и средней возрастных групп выше по сравнению с обследованными детьми старшего возраста (соответственно $0,93(0,25-1,02)$, $0,62(0,45-0,74)$ и $0,43(0,3-0,68) \times 10^9$ кл/л). Вероятно, это связано с большей склонностью к аллергическим реакциям в младшем возрасте [6]. Для

Соотношение фенотипов лимфоцитов в разных возрастных группах, Me(Q1-Q3)

Фенотип лимфоцитов, ×10 ⁹ кл/л	Me(Q1-Q3)			Значимость различий
	возрастная группа			
	младшая (3-7 лет)	средняя (8-12 лет)	старшая (13-16 лет)	
CD3	0,69(0,3-1,86)	0,85(0,55-1,06)	0,7(0,44- 0,98)	
CD4	0,47(0,27-0,51)	0,42(0,4-0,61)	0,32(0,21-0,52)	
CD8	0,35(0,33-0,53)	0,38(0,25-0,57)	0,39(0,25-0,6)	
CD16	0,53(0,31-1,26)	0,69(0,51-0,92)	0,57(0,4-0,97)	p_{2,3} = 0,021
CD23	0,93(0,25-1,02)	0,62(0,45-0,74)	0,43(0,3-0,68)	p_{2,3} = 0,038
CD10	0,36(0,24-0,66)	0,38(0,32-0,54)	0,30(0,27-0,68)	p_{2,3} = 0,038
CD25	0,47 (0,2-0,81)	0,66(0,46-0,98)	0,66(0,46-0,98)	p_{2,3}=0,008
HLADR	0,66(0,31-93)	0,71(0,42-0,99)	0,59(0,37-0,74)	p_{2,3} = 0,021
CD71	0,4(0,16-0,6)	0,35(0,27-0,64)	0,43(0,27-0,7)	
CD95	0,6(0,36-1,14)	0,65(0,53-0,94)	0,61(0,44-0,96)	

детей всех возрастных групп характерно снижение уровня активированности иммунокомпетентных клеток. Среднее содержание CD71+ ниже нормы во всех возрастных группах (в младшей – $0,4(0,16-0,6)$, в средней – $0,35(0,27-0,64)$, в старшей – $0,43(0,27-0,7) \times 10^9$ кл/л). Содержание лимфоцитов CD25+ также достаточно низкое во всех обследованных группах (в младшей – $0,47(0,2-0,81)$, в средней – $0,66(0,46-0,98)$, в старшей – $0,66(0,46-0,98) \times 10^9$ кл/л, т.к. экспрессия этого фенотипа инициируется повышением CD71 [4,7].

О напряжении в иммунной системе свидетельствуют дефициты sIgA, фагоцитарной защиты и сорбционной способности эпителия, выявляемые с равной частотой во всех изучаемых

группах (табл. 3). Концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), превышающие норму (более 2 г/л), регистрируются у детей младшей возрастной группы чаще (у 64% обследованных), у детей 8-12 лет и 13-16 лет этот показатель ниже и составляет соответственно 42 и 50%. Высокие концентрации ЦИК могут свидетельствовать о воспалительной реакции на инфекционный процесс и недостаточности фагоцитоза, что является свидетельством сокращения резервных возможностей иммунной регуляции (табл. 3).

Повышение концентрации условно-патогенной микрофлоры может являться провоцирующим фактором в развитии воспалительной реакции на фоне дефицита сорбционной актив-

Таблица 3

Показатели местного иммунитета в мазках зева, Me(Q1-Q3)

Показатель	Возрастная группа			Значимость различий
	младшая (3-7 лет)	средняя (8-12 лет)	старшая (13-16 лет)	
% активных фагоцитов, %	60(57-68)	57,5(52-62)	55(51-57)	$p_{1-3}=0,004$
Частота дефицита фагоцитарной защиты, %	86 $\pm$ 6,6	100 $\pm$ 1,81	98 $\pm$ 2,29	
Сорбционная активность эпителия, м.т./кл	50(50-100)	50(10-50)	10(10-50)	
Частота дефицита сорбционной активности эпителия, м.т./кл	71 $\pm$ 5,99	80 $\pm$ 1,62	91 $\pm$ 2,21	
ЦИК, г/л	2,5(2-2,5)	2(1,5-2,5)	2,5(1,5-3)	
Частота регистрации повышенных ЦИК, %	64 $\pm$ 5,68	42 $\pm$ 1,17	50 $\pm$ 1,7	
sIgA, г/л	0,8(0,8-1)	0,8(0,6-0,8)	0,6(0,6-0,8)	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-3}=0,003$
Частота дефицита sIgA, %	100 $\pm$ 7,11	100 $\pm$ 1,69	100 $\pm$ 2,15	

Таблица 4

Показатели микрофлоры в мазках зева, Ig 10*/г

	Возрастная группа			Значимость различий
	младшая (3-7 лет)	средняя (8-12 лет)	старшая (13-16 лет)	
<i>Str. Viridans</i>	4 (3-5)	3(3-5)	3(3-5)	
Повышенное содержание <i>Str. Viridans</i> , %	78±6,23	87±1,69	86±2,15	
<i>Corynebact pyogenes</i>	3(2-3)	2(2-3)	3(2-3)	
Повышенное содержание <i>Corynebact pyogenes</i> , %	50±5,02	13±0,65	25±1,16	
<i>Bacillus phusiformis</i>	2,5(1-3)	3(2-4)	2(2-3)	p ₁₋₂ =0,014
Повышенное содержание <i>Bacillus phusiformis</i> , %	14±2,66	36±1,08	19±1,01	
<i>Staphylococcus aureus</i> , %	-	24±0,89	7±0,61	
<i>Str. Pneumoniae</i> , %	14±2,66	11±0,6	25±1,16	
<i>Candida</i> , %	-	13±0,65	2±0,33	
Дрожжеподобные грибы, %	14±2,66	2±0,25	2±0,33	

ности эпителия, фагоцитоза и высоких уровней ЦИК.

Частота регистрации повышенных уровней патогенной микрофлоры возрастает у детей старше 8 лет. У детей младшей возрастной группы в мазках зева не обнаружены *Staphylococcus aureus* и *Candida*, но при этом в 7 раз чаще (36%) выявляются дрожжеподобные грибы по сравнению с результатами в других возрастных группах (табл. 4).

Таким образом, установлено, что для детей всех возрастных групп характерно сокращение резервных возможностей местной иммунной защиты, что проявляется в достаточно высокой частоте регистрации дефицита сорбционной активности эпителия слизистой зева, фагоцитарных реакций и sIgA на фоне повышенных концентраций ЦИК. Для иммунного статуса детей характерно повышение содержания нейтрофилов с возрастом, главным образом за счёт увеличения в циркуляции зрелых сегментоядерных клеток. При этом не установлено значимых различий по уровню нейтропении в изучаемых группах. Начиная с 8 лет чаще регистрируются эозинофилии, что, вероятно, связано с более высоким уровнем инфицирования патогенной микрофлорой. Снижение CD3, наблюдавшееся у всех возрастов, свидетельствует об осложнённых респираторных и других инфекциях. В период пубертатного скачка (начиная с 13 лет), когда лимфоидные органы

претерпевают уменьшение, начинается преобладание гуморального иммунитета над клеточным, снижается уровень CD4, что также может быть признаком вторичного иммунодефицитного состояния.

Заключение. В ходе исследования установлено, что у детей всех возрастных групп наблюдается дисбаланс показателей местного иммунитета. Начиная с 8 лет чаще регистрируются эозинофилии, что, вероятно, связано с более высоким уровнем инфицирования патогенной (*St. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) и условно-патогенной микрофлорой (*Candida*).

Определение содержания лимфоцитов в крови показало, что в старшей группе у наибольшего процента обследуемых наблюдаются пониженные количества Т-хелперов и зрелых Т-лимфоцитов по сравнению с детьми младшего возраста. Повышенные значения цитотоксических лимфоцитов также чаще регистрируются в старшей группе. Данное повышение может быть связано как с аллергическими реакциями, так и с инфекционными процессами в организме. Повышение количества натуральных киллеров чаще выявляется в средней группе, что может быть ассоциировано с длительными хроническими воспалительными заболеваниями.

В системе местного иммунитета наблюдается тенденция к снижению содержания ЦИК; установлено повышение инфицирования детей условно-

патогенными и патогенными микроорганизмами, что негативно воздействует на уровень фагоцитоза и содержание секреторного иммуноглобулина А.

Таким образом, у детей, проживающих в условиях Крайнего Севера, торможение возрастного формирования иммунной системы идет на фоне дефицита фагоцитарной защиты, синтеза местных антител и инфицирования патогенной микрофлорой. Одной из причин развития дефицита фагоцитарной защиты может быть высокий уровень нейтропении, регистрируемый во всех возрастных группах на достаточно высоком уровне, и высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Недостаточность местных защитных реакций, инициирующих все остальные этапы иммунного ответа, ассоциирована с тем, что к старшему возрасту не происходит становления нормального уровня иммунной защиты.

Литература

1. Балашова С.Н. Формирование нейтропении как следствие активации миграции нейтрофилов у практически здоровых людей на Севере / С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева // Экология человека. - 2018. - № 8. - С. 41-45.
Balashova S.N. Formation of neutropenia as a consequence of activation of neutrophil migration in practically healthy people in the North / Balashova S.N., Dobrodeeva L.K. // Human ecology. - 2018. - No. 8. - pp. 41-45.
2. Добродеева Л.К. Нейтропения и регуляция иммунитета у человека в условиях Арктики / Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова, К.Г. Добродеев - Екатеринбург: УрО РАН. - 2021. - 198 с.
Dobrodeeva L.K. Neutropenia and regulation of immunity in humans in the Arctic / Dobrodeeva L.K., Balashova S.N., Dobrodeev K.G. - Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. - 2021. - 198 p.
3. Крючкова Е.Н. Детерминанты адаптационных резервов организма подростков различных регионов / Е.Н. Крючкова, А.В. Истомин, Л.М. Сааркоппель, И.В. Яцына // Здоровоохранение Российской Федерации. - 2017. - №61(3). - С. 143-147. Kryuchkova E.N. Determinants of adaptive reserves of adolescents in various regions / E.N. Kryuchkova, A.V. Istomin, L.M. Saarkoppel, I.V. Yatsyna // Healthcare of the Russian Federation. - 2017. - №61(3). - Pp.143-147.
4. Нормы в медицинской практике: справ. пособие / под ред. А.В.Литвинова. - М.: МЕДпресс-информ. - 2011. - 144с.
The norm in medical practice: reference. the manual / edited by A.V.Litvinov. - M.: MEDpress-inform. - 2011. - 144s.]
5. Ivanova O.N. Adaptive mechanisms of the immune system in children in far North / O.N. Ivanova, E.F. Argunova, S.N. Alekseev, T.V. Ystugina, A.R. Varfolomeev, Troev I.P., I.V. Kononova, V. E. Egorova // Wiad Lek. - 2015. - №68 (4). - P.4-6
6. Yu J. C. Innate Immunity of Neonates and Infants / J.C. Yu, H. Khodadadi, A. Malik, B. Davidson, É.S. Lopes Salles, J. Bhatia, V.L. Hale, B. Baban // Front Immunol. - 2018. - №9.

И.В. Кононова, М.П. Кириллина, С.И. Софронова,
Ф.А. Захарова

РАК ШЕЙКИ МАТКИ В СУБЪЕКТАХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕ- МОСТИ И СМЕРТНОСТИ В ПЕРИОД С 2016 ПО 2020 Г.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.22

УДК 616-006.06:614.1

На основе стандартизованных по возрасту и рассчитанных на 100 тыс. населения показателей заболеваемости раком шейки матки (РШМ) и смертности от него представлен анализ сложившейся ситуации в девяти субъектах России, территории которых полностью или частично расположены в Арктике, с 2016 по 2020 г.

В большинстве субъектов заболеваемость РШМ и ее динамика, а также динамика смертности в течение анализируемого периода показывают худшие результаты, чем в России в целом. Наиболее уязвимым в отношении РШМ в текущее время является население Красноярского края, а также Ненецкого и Чукотского автономных округов. Поэтому на этих территориях особенно требуется применение новых и усиление имеющихся мероприятий, направленных на профилактику РШМ, его раннее выявление и повышение эффективности лечения.

Ключевые слова: различия здоровья, вирус папилломы человека, этносы, коренное население, Север.

On the basis of age-standardized and calculated per 100,000 population cervical cancer (CC) incidence and mortality rates, an analysis of the prevailing over 5 years, from 2016 to 2020, is presented. The analysis of CC data was conducted among nine state entities of Russia, whose territories are wholly or partially located in the Arctic. The calculations carried out using the Friedman's and Wilcoxon tests, as well as the T-test showed that in these territories there is an unfavorable situation in relation to CC. In most state entities, the CC incidence and its dynamics, as well as the dynamics of CC mortality over five years from 2016 to 2020 show worse results than in Russia as a whole. Nowadays the population of Krasnoyarski Krai, Nenetski and Chukotski Autonomous Okrugs are mostly exposed to cervical cancer. Therefore, these territories especially require the use of new and strengthening of existing measures aimed at the CC prevention, early detection and improvement of treatment.

Keywords: health disparities, human papillomavirus, ethnic groups, indigenous population, North.

Несмотря на скрининг, иммунизацию против вируса папилломы человека (ВПЧ), разработку и внедрение в клиническую практику новых способов лечения, рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных локализаций рака среди злокачественных новообразований (ЗНО). Последние доступные данные Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения [10], отразившие мировую статистику рака 2020 г., показали, что РШМ занимает верхние позиции по показателям заболеваемости и смертности среди ЗНО. По значению стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости (СПЗ) РШМ занял 5-е место (13,3 случая на 100 тыс. населения) во всем мире, включая оба

пола и следуя за раком груди, простаты, легкого и колоректальным раком. Включая женщин, РШМ по этому же показателю занял 4-е место в мире, следуя за раком груди, колоректальным раком и раком легкого. По стандартизованному по возрасту показателю смертности (СПСм) РШМ занял 7-е место (7,3 случая на 100 тыс. населения) во всем мире, включая оба пола, следуя за раком легкого, груди, колоректальным раком, раком печени, желудка и простаты, и 3-е место у женщин, следуя за раком груди и легкого [7].

По данным этого же агентства, в России в 2020 г. РШМ был практически на аналогичных позициях - 6-е место по СПЗ (14,1 случая на 100 тыс. населения), включая оба пола, следуя за раком груди, простаты, колоректальным раком, раком легких и тела матки, и 4-е место у женщин, следуя за раком груди, тела матки и колоректальным раком. По значениям СПСм РШМ занимает 7-е место (6,1 случая на 100 тыс. населения), включая оба пола, следуя за раком легких, груди, колоректальным раком, простаты, желудка и поджелудочной железы, и разделил 3-е место с раком легких у женщин, следуя за раком груди и колоректальным раком [7].

Заболеваемость РШМ в России в 2020 г. продолжает значительно превышать уровень, установленный ВОЗ в ее глобальной стратегии на период 2020-2030 гг. по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения, в которой ставится цель достижения и поддержания заболеваемости РШМ на уровне менее 4 случаев на 100 тыс. женщин в год [9].

Россия является страной с многочисленным населением - по данным Всемирного банка, в 2020 г. численность ее населения составила 144,104 млн чел. Этот показатель позволил России занять 9-е место среди всех стран мира по численности населения [8]. Среди территориальных единиц верхнего уровня (ТЕ, субъектов) Российской Федерации присутствует значительная вариабельность по плотности, численности, национальному составу, доходам, образовательному уровню населения и другим демографическим и социальным показателям [6]. Поэтому неравенства показателей в отношении РШМ между различными территориями ожидаемы и к тому же подтверждены в исследованиях [1,3].

Исследования, посвященные территориальным различиям в отношении

КОНОНОВА Ирина Васильевна – к.м.н., в.н.с.-и.о. руковод. Арктического медицинского центра ЯНЦ КМП, irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, **ЗАХАРОВА Федора Апполоновна** – д.м.н., проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

определенных болезней, позволяют показать места проживания населения, которое в первую очередь нуждается в проведении организационных мероприятий, направленных на профилактику, раннее выявление и повышение эффективности лечения этих болезней.

В инвестиционном портале Арктической зоны России (АЗРФ) Министерства Российской Федерации по развитию Дальнего Востока и Арктики указано, что АЗРФ формирует пятую часть доходов федерального бюджета [2]. В документе под названием «Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2035 года», утвержденном Указом Президента Российской Федерации № 164 от 5 марта 2020 г., декларируется, что обеспечение высокого качества жизни и благосостояния населения АЗРФ является одним из основных интересов России [5].

Настоящее исследование посвящено анализу ситуации в отношении заболеваемости РШМ и смертности от него, которая сложилась в течение пяти лет, с 2016 по 2020 г., среди ТЕ РФ, поселения которых полностью или частично относят к АЗРФ - Архангельская (АО) и Мурманская области (МО), Республики Карелия (РКа), Коми (РКо) и Саха (Якутия) (РС(Я)), Красноярский край (КК), Чукотский (ЧАО), Ямало-Ненецкий (ЯНАО) и Ненецкий (НАО) автономные округа. Период 2016–2020 гг. был выбран, так как для этих 5 лет были доступны максимально приближенные к времени проведения настоящего исследования данные. Изучались различия в заболеваемости РШМ и смертности от него в группе указанных ТЕ и России в целом, а также выявлялось наличие изменений заболеваемости РШМ и смертности от него в 2020 г. по сравнению с 2016 г. в каждой ТЕ и России в целом. Также определялась группа ТЕ, в которых в отношении РШМ складывается самая неблагоприятная ситуация.

Материалы и методы исследования. Для сравнительного анализа заболеваемости РШМ и смертности от него были использованы показатели заболеваемости РШМ и смертности от него, стандартизованные в соответствии с мировым распределением населения по возрасту и рассчитанные на 100 тыс. населения (СПЗ РШМ и СПСм РШМ соответственно). Показатели представлены в книгах Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.

Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, которые были опубликованы с 2017 по 2022 г. на портале для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [4]. В исследование были включены показатели 9 ТЕ – АО, ЧАО, ЯНАО, НАО, МО, РКа, РКо, КК, РС(Я), а также общероссийские показатели.

Ретроспективный временной интервал – с 2016 по 2020 г. Локализация рака - шейка матки, код - C53, согласно международной классификации болезней (МКБ, International Classification of Disease, ICD, 10th revision, version 2010).

Так как предварительный анализ, проведенный с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова, показал, что распределение годовых средних значений СПЗ и СПСм РШМ во всех выбранных ТЕ и в России в целом в выбранный период времени не соответствует нормальному ($0,999 \geq p \geq 0,481$ и $1,000 \geq p \geq 0,606$ соответственно), для выявления различий во множественных выборках был использован двухфакторный ранговый анализ Фридмана, а для выявления различий в парных выборках был использован критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Поскольку значения СПЗ и СПСм РШМ в каждом, включенном в исследование году, представлены в вышеупомянутых книгах в виде среднего с указанием его ошибки, то для установления в отдельно взятой ТЕ изменений заболеваемости и смертности в 2020 г. по сравнению с 2016 г. был использован Т-тест.

Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Если $0,05 \leq p \leq 0,1$, различия считались имеющими тенденцию к их наличию.

Результаты. Значения СПЗ и СПСм РШМ в период 2016–2020 гг. во всех девяти ТЕ АЗРФ и в России в целом показаны в табл. 1.

Проведенный двухфакторный ранговый анализ Фридмана выявил неоднородность значений СПЗ РШМ в период 2016–2020 гг. в общей группе наблюдения, включающей девять ТЕ и Россию в целом ($p = 0,010$). Ранжирование значений СПЗ РШМ в этот период времени показано на рисунке. Продолжая проводить анализ Фридмана и исключая по одному из общей выборки ТЕ с минимальными рангами, было выяснено, что максимальные уровни заболеваемости РШМ, рассчитанные по значениям СПЗ РШМ, в этот период времени наблюдались в четырех ТЕ – в НАО, РС(Я), КК и АО. В группе этих

ТЕ мы увидели однородность значений СПЗ РШМ в заданный период времени ($p = 0,323$).

Расчет критерия знаковых рангов Уилкоксона, который представлен в табл. 2, показал, что заболеваемость РШМ в НАО, которой был присвоен максимальный ранг в соответствии с анализом Фридмана, имела тенденцию к превышению таковой трех ТЕ – МО, ЧАО, ЯНАО. Заболеваемость РШМ в РС(Я) (2-е место по тесту Фридмана) была значимо выше таковой, чем в четырех ТЕ – МО, РКа, ЧАО и ЯНАО. Заболеваемость РШМ в КК (3-е место) была выше, чем таковая в трех ТЕ – значимо по сравнению с МО и имела тенденцию к превышению – с ЧАО и ЯНАО. Значения заболеваемости РШМ в АО (4-е место) были максимально близки со значениями в КК и РС(Я) (см. значения p) и превысили таковые двух ТЕ – значимо по сравнению с МО и имели тенденцию к превышению таковой в ЧАО.

Также с помощью анализа Уилкоксона выявлено, что заболеваемость РШМ в 2016–2020 гг. в большинстве ТЕ АЗРФ (55,5% или в пяти из девяти), таких как АО, МО, КК, РС(Я) и НАО, значимо превысила или имела тенденцию к превышению общероссийского уровня. Только в одной ТЕ – в ЧАО, заболеваемость РШМ была ниже, чем общероссийская.

В 2020 г. по сравнению с 2016 г. заболеваемость РШМ, оцененная по значениям СПЗ РШМ, не увеличилась ни в одной ТЕ. Напротив, в РКа, РКо, РС(Я) и ЯНАО так же, как и в России в целом, заболеваемость РШМ значительно снизилась (во всех перечисленных случаях $p < 0,05$). Однако опять-таки в большинстве ТЕ АЗРФ (55,5%, или пять из девяти ТЕ), таких как АО, МО, КК, НАО и ЧАО, в 2020 г. по сравнению с 2016 г. не наблюдалось ни значимого снижения заболеваемости, ни тенденции к его наличию.

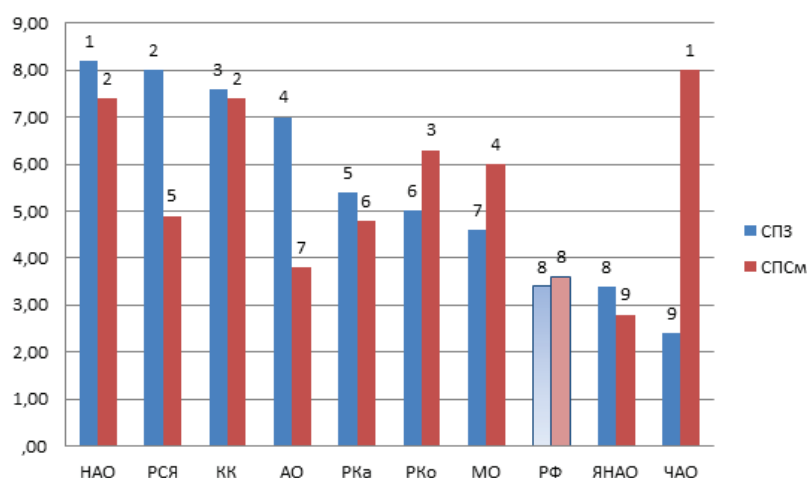
Проведенный двухфакторный ранговый анализ Фридмана для СПСм РШМ в общей группе наблюдения в период 2016–2020 гг. выявил лишь тенденцию к неоднородности значений этого показателя ($p = 0,070$). Итоги ранжирования можно увидеть также на рисунке. Так же, как и при анализе заболеваемости РШМ, мы продолжили проводить анализ Фридмана, исключая из общей выборки ТЕ, имеющие минимальные ранги, и выяснили, что за исключением показателей ЯНАО и России в целом показатели смертности от РШМ в этот период времени в большинстве ТЕ – восьми из девяти,

Таблица 1

Значения СПЗ и СПСм РШМ в субъектах АЗРФ и в России в целом в 2016-2020 гг.

ТЕ	СПЗ РШМ М (95% ДИ)				
	2016	2017	2018	2019	2020
РФ	15,45 (15,33-15,57)	15,76 (15,64-15,88)	15,80 (15,68-15,92)	15,38 (15,26-15,50)	13,67 (13,55-13,79)
АО	18,32 (16,76-19,88)	17,78 (16,27-19,29)	23,69 (21,91-25,47)	28,85 (26,77-30,93)	15,16 (13,76-16,56)
МО	16,26 (14,63-17,89)	17,73 (15,79-19,67)	20,76 (18,90-22,62)	17,00 (15,26-18,74)	13,57 (12,03-15,11)
РКа	22,58 (20,16-25,00)	19,94 (17,75-22,13)	20,06 (17,92-22,20)	14,64 (12,92-16,36)	13,26 (11,46-15,06)
РКо	17,13 (15,48-18,78)	23,50 (21,54-25,46)	16,77 (15,05-18,49)	17,75 (16,06-19,44)	12,10 (10,68-13,52)
КК	18,90 (17,95-19,85)	21,06 (20,07-22,05)	21,49 (20,50-22,48)	21,03 (20,03-22,03)	19,71 (18,75-20,67)
ЧАО	21,30 (13,98-28,62)	13,11 (7,43-18,79)	9,01 (4,02-14,00)	11,28 (5,87-16,69)	11,76 (4,84-18,68)
РС(Я)	22,85 (20,99-24,71)	20,20 (18,45-21,95)	21,57 (19,76-23,38)	18,38 (16,70-20,06)	16,43 (14,86-18,00)
ЯНАО	20,39 (17,90-22,88)	15,96 (13,47-18,45)	12,53 (10,67-14,39)	12,69 (10,86-14,52)	12,21 (10,33-14,09)
НАО	8,01 (2,39-13,63)	29,37 (19,11-39,63)	31,38 (22,15-40,61)	32,50 (22,53-42,47)	25,15(13,42-36,88)
ТЕ	СПСм РШМ М (95% ДИ)				
	2016	2017	2018	2019	2020
РФ	5,26 (5,19-5,33)	5,18 (5,11-5,25)	5,07 (5,00-5,14)	5,01 (4,94-5,08)	4,84 (4,77-4,91)
АО	7,22 (6,28-8,16)	4,05 (3,39-4,71)	3,81 (3,14-4,48)	5,08 (4,27-5,89)	4,94 (4,20-5,68)
МО	6,83 (5,76-7,90)	7,09 (5,98-8,20)	5,21 (4,34-6,08)	7,35 (6,22-8,48)	3,84 (3,00-4,68)
РКа	5,06 (4,04-6,08)	5,60 (4,56-6,64)	5,56 (4,49-6,63)	4,90 (3,98-5,82)	5,60 (4,56-6,64)
РКо	6,84 (5,84-7,84)	4,89 (4,04-5,74)	5,59 (4,71-6,47)	6,01 (5,05-6,97)	5,35 (4,48-6,22)
КК	6,61 (6,07-7,15)	6,80 (6,25-7,35)	6,40 (5,87-6,93)	6,21 (5,69-6,73)	6,06 (5,53-6,59)
ЧАО	19,07 (11,52-26,62)	19,07 (11,52-26,62)	4,78 (1,51-8,05)	5,51 (1,77-9,25)	6,07 (1,95-10,19)
РС(Я)	6,84 (5,81-7,87)	6,84 (5,81-7,87)	4,61 (3,80-5,42)	5,49 (4,60-6,38)	4,15 (3,38-4,92)
ЯНАО	5,64 (4,31-6,97)	4,13 (3,03-5,23)	4,43 (2,94-5,92)	4,03 (2,67-5,39)	5,22 (4,02-6,42)
НАО	0,00 (0,00-0,00)	18,98 (10,37-27,59)	6,53 (2,07-10,99)	9,53 (4,20-14,86)	5,39 (1,72-9,06)

Примечание. М - среднее значение показателя; ДИ-доверительный интервал.



Средние ранги значений СПЗ и СПСм РШМ в 2016-2020 гг. в субъектах АЗРФ

в соответствии с выбранными нами уровнями значимости не различались.

Анализ с расчетом критерия знаковых рангов Уилкоксона, представленный в табл. 2, показал, что значения СПСм РШМ в ЧАО в 2016-2020 гг., которым был присвоен максимальный средний ранг в соответствии с анализом Фридмана, имели тенденцию к превышению таковых в АО и значительно превысили их в РС(Я). Сравнение значений СПСм РШМ в НАО, средний ранг которого следовал за рангом ЧАО, с рангами остальных ТЕ и России в целом не выявило ни требуемого уровня значимости, ни тенденции к наличию различий. Однако показатели смертности от РШМ в этом округе име-

Таблица 2

Значения p для парных различий знаковых рангов СПЗ / СПСм РШМ между субъектами АЗРФ и России в целом в 2016-2020 гг.

	АО	МО	РКа	РКо	КК	ЧАО	РСЯ	ЯНАО	НАО
РФ	0,043**/ 0,893	0,080*/ 0,138	0,225/ 0,225	0,138/ 0,080*	0,043**/ 0,043**	0,345/ 0,080*	0,043**/ 0,345	0,686/ 0,223	0,080*/ 0,345
АО	N/A	0,043*/ 0,225	0,686/ 0,686	0,220/ 0,080*	0,893/ 0,080*	0,080*/ 0,080*	0,893/ 0,345	0,138/ 0,686	0,345/ 0,345
МО	0,043**/ 0,225	N/A	0,893/ 0,345	0,893/ 0,893	0,043**/ 0,686	0,225/ 0,225	0,043**/ 0,345	0,225/ 0,225	0,080*/ 0,345
РКа	0,686/ 0,686	0,893/ 0,345	N/A	0,686/ 0,500	0,225/ 0,043**	0,043**/ 0,225	0,043**/ 0,686	0,043**/ 0,138	0,345/ 0,500
РКо	0,220/ 0,080*	0,893/ 0,893	0,686/ 0,500	N/A	0,138/ 0,138	0,138/ 0,345	0,138/ 0,715	0,225/ 0,043**	0,138/ 0,345
КК	0,893/ 0,080*	0,043**/ 0,686	0,225/ 0,043**	0,138/ 0,138	N/A	0,078*/ 0,500	0,686/ 0,225	0,080*/ 0,043**	0,345/ 0,686
ЧАО	0,080*/ 0,080*	0,225/ 0,225	0,043**/ 0,225	0,138/ 0,345	0,078*/ 0,500	N/A	0,043**/ 0,043**	0,138/ 0,043**	0,080*/ 0,893
РС(Я)	0,893/ 0,345	0,043**/ 0,345	0,043**/ 0,686	0,138/ 0,715	0,686/ 0,225	0,043*/ 0,043**	N/A	0,043*/ 0,138	0,500/ 0,345
ЯНАО	0,138/ 0,686	0,225/ 0,225	0,043**/ 0,138	0,225/ 0,043**	0,080*/ 0,043**	0,138/ 0,043**	0,043**/ 0,138	N/A	0,080*/ 0,345
НАО	0,345/ 0,345	0,080*/ 0,345	0,345/ 0,500	0,138/ 0,345	0,345/ 0,686	0,080*/ 0,893	0,500/ 0,345	0,080*/ 0,345	N/A

Примечание. * - различия имеют тенденцию к наличию, ** - различия имеют установленный уровень значимости, N/A - не применимо.

ли минимальную вероятность наличия различий с показателями ЧАО и КК (см. значения p). Значения СПСм РШМ в КК, который разделил по значению среднего ранга с НАО второе место, имели тенденцию к превышению таковых в АО и значимо превысили в РКа. Значения СПСм РШМ в РКо, средний ранг которой был на третьем месте (по Фридману), имели тенденцию к превышению таковых в АО (7-е место) и при этом значения рангов СПСм РШМ были ближе к таковым в МО (4-е место) и РС(Я) (5-е место), чем к рангам ЧАО, НАО и КК (см. значения p). Значения остальных ТЕ – МО, РС(Я), РКа, АО, при расчете критерия Уилкоксона не имели значимых парных различий

друг с другом. Поэтому мы считаем, что максимальные уровни смертности от РШМ, рассчитанные по значениям СПСм РШМ, в 2016-2020 гг. отмечались в ЧАО, НАО и КК. Превышение общероссийского уровня смертности отмечено в трех ТЕ - ЧАО и КК, а также в РКо (табл. 2).

Так же, как и заболеваемость РШМ, смертность от него, рассчитанная по значению его СПСм, в 2020 г. по сравнению с 2016 г. не увеличилась ни в одном из ГО. Смертность от РШМ в России в целом, в МО и РС(Я) значительно снизилась ($p < 0,05$), а смертность в АО имела тенденцию к снижению ($0,05 \leq p \leq 0,1$). Несмотря на то, что в НАО значение СПСм РШМ умень-

шилось более чем в 3 раза, разница значений не достигла ни требуемого уровня значимости, ни тенденции к ее наличию, как и в остальных ТЕ – в РКа, РКо, КК, ЧАО, ЯНАО. То есть в шести из девяти ТЕ (66%) или, если исключить из расчетов НАО – в пяти из девяти ТЕ (55,5%), смертность от РШМ не изменилась, несмотря на то, что в России в целом смертность уменьшилась.

Таким образом, максимальная заболеваемость РШМ, рассчитанная по значениям СПЗ РШМ, в период с 2016 по 2020 г. среди ТЕ, поселения которых относят к АЗРФ, наблюдалась в НАО, РС(Я), КК и АО. Превышение общероссийского уровня заболеваемости РШМ отмечено в АО, МО, КК, РС(Я) и НАО. Несмотря на уменьшение общероссийской заболеваемости в 2020 г. по сравнению с 2016 г. в АО, МО, КК, НАО и ЧАО не зафиксировано ни значимого снижения заболеваемости, ни тенденции к его наличию. Максимальная смертность от РШМ, рассчитанная по значениям СПСм РШМ, в период с 2016 по 2020 г. была в ЧАО, НАО и КК, их уровни смертности к тому же превысили общероссийский. В РКа, РКо, КК, ЧАО, ЯНАО и НАО смертность от РШМ не изменилась, несмотря на уменьшение общероссийской заболеваемости.

В каждой ТЕ присутствует параметр, рассчитанный на основе СПЗ и СПСм РШМ, указывающий на неблагоприятную ситуацию в отношении РШМ. Однако нужно выявить наиболее уязвимые ТЕ, которые в первую очередь нуждаются в проведении организационных мероприятий, направленных на профилактику РШМ, его раннее выявление и повышение эффективности его лечения. Поэтому была составлена сводная таблица (табл. 3), в которой представлены обобщенные результаты настоящего исследования. В соответствии с этими результатами наиболее неблагоприятная ситуация в отношении РШМ в пе-

Таблица 3

Итоговые баллы показателей, характеризующих заболеваемость РШМ и смертность от него в субъектах АЗРФ в период 2016-2020 гг.

Показатель	АО	МО	РКа	РКо	КК	ЧАО	РС(Я)	ЯНАО	НАО
Максимальная заболеваемость	1				1		1		1
Изменение заболеваемости в 2020 г. по сравнению с 2016 г.			-1	-1			-1	-1	
Максимальная смертность					1	1			1
Изменение смертности в 2020 г. по сравнению с 2016 г.	-0,5	-1					-1		
Итоговый балл	0,5	-1	-1	-1	2	1	-1	-1	2

Примечание. 1 – наличие показателя, 0,5 – тенденции к наличию показателя. В строках «Изменение заболеваемости...» и «Изменение смертности ...» отрицательные значения соответствуют уменьшению показателя.

риод 2016-2020 гг. на основе значений СПЗ и СПСм РШМ сложилась в КК, НАО и ЧАО.

Такой результат частично подтверждается исследованием, основанным на анализе заболеваемости РШМ в этой же группе ТЕ, но включившим больший период наблюдения – с 2011 по 2019 г. (9 лет), в котором на этих же территориях была выявлена неблагоприятная ситуация в отношении РШМ [1].

Обращает на себя внимание факт того, что все три ТЕ, в которых выявлена самая неблагоприятная ситуация в АЗРФ в отношении РШМ - КК, НАО и ЧАО, расположены в восточной части Арктики. Также территории двух ТЕ из этих трех - НАО и ЧАО - относятся к АЗРФ полностью и характеризуются этническим разнообразием населения.

Заключение. Основываясь на значениях СПЗ и СПСм РШМ в 2016-2020 гг. среди ТЕ, поселения которых полностью или частично отнесены к АЗРФ и России в целом, можно утверждать, что в них присутствует неблагоприятная ситуация в отношении РШМ. Поэтому на этих территориях особенно требуется применение новых и усиление имеющихся мероприятий, направленных на его профилактику, раннее выявление и повышение эффективности лечения. В большинстве ТЕ заболеваемость РШМ и ее динамика, а также динамика смертности от РШМ в течение пяти лет (с 2016 по 2020 г.) показывают худшую ситуацию, чем в России в целом. Наиболее уязвимыми в отношении РШМ в текущее время является население КК, а также НАО и ЧАО.

Литература

1. Анализ заболеваемости раком шейки матки в Арктической зоне Российской Федерации для выявления регионов, остро нуждающихся в его профилактике / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. - № 4(76). – С. 103-107. – doi: 10.25789/YMJ.2021.76.24

Analysis of the cervical cancer incidence in the Arctic Zone of the Russian Federation for identification of the regions in first need of its prevention / I.V.Kononova [et al.] // Yakut medical journal. 2021; 4(76): 103-107. doi: 10.25789/YMJ.2021.76.24

2. Инвестиционный портал Арктической зоны России Министерства Российской Федерации по развитию Дальнего Востока и Арктики. [Электронный ресурс]. URL: <https://arctic-russia.ru/about/> (Дата обращения: 15.02.2022)

Investment Portal of the Arctic Zone of the Russian Federation of the Ministry for the Development of the Russian Far East and Arctic [Electronic resource]. URL: <https://arctic-russia.ru/about/> (Date of access: February, 15, 2022)

3. Межрегиональный анализ заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в Сибирской части России (2008-2019 гг.) / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. - № 2(74). – С. 70-76. – doi:10.25789/YMJ.2021.74.18

Interregional analysis of cervical cancer incidence and mortality in the Siberian part of Russia (2008-2019) / I.V.Kononova [et al.] // Yakut medical journal. 2021; 2(74): 70-76. – doi:10.25789/YMJ.2021.74.18

4. Портал для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [Электронный ресурс]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (Даты обращения 14.01.2021-15.02.2022)

Website for medical and pharmaceutical workers "ONCOLOGY.ru" [Electronic resource]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/. (Dates of access January, 14, 2021 – February, 15, 2022)

5. Сайт Президента Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/f8ZpjhpAaQ0WB>

1zjywN04OgKil1mAvaM.pdf (Дата обращения: 15.02.2022)

Website of the President of the Russian Federation [Electronic resource]. URL: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/f8ZpjhpAaQ0WB1zjywN04OgKil1mAvaM.pdf> (Date of access: February, 15, 2022)

6. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Дата обращения: 20.02.2022)

Federal State Statistics Service (Rosstat). [Electronic resource]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Date of access: February, 20, 2022)

7. Global Cancer Observatory. [Электронный ресурс]. URL: <https://gco.iarc.fr/> (Дата обращения: 15.02.2022 г.)

Global Cancer Observatory. [Electronic resource]. URL: <https://gco.iarc.fr/> (Date of access: February, 15, 2022)

8. World Bank. [Электронный ресурс]. URL: https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?most_recent_value_desc=true (Дата обращения: 22.02.2022)

World Bank. [Electronic resource]. URL: https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?most_recent_value_desc=true (Date of access: February, 22, 2022)

9. World Health Organization. «Глобальная стратегия по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020-2030 гг.» от 3 августа 2020 WHA73.2 [Электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf (Дата обращения: 21.08.2021)

World Health Organization. "Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and to achieve the targets in 2020 – 2030" [Electronic resource]. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf (Date of access: August, 21, 2021)

10. World Health Organization. International Agency for Cancer Research. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.iarc.who.int/> (Дата обращения: 15.02.2022 г.)

World Health Organization. International Agency for Cancer Research. [Electronic resource]. URL: <https://www.iarc.who.int/> (Date of access: February, 15, 2022)

А.В. Ефремова, Е.А. Исаков

ВЕРИФИЦИРОВАННЫЙ СЛУЧАЙ НАЛИЧИЯ АКТИВНОЙ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У КОРЕННОГО ЖИТЕЛЯ АРКТИЧЕСКОГО УЛУСА ЯКУТИИ

Описан случай верификации активной бурой жировой ткани у больного 40 лет, профессионального охотника, жителя арктического улуса Якутии. Настоящая бурая жировая ткань была обнаружена в пробах жировой ткани из паранефральной клетчатки. Образцы жировой ткани показали высокую иммунореактивность на маркер активности данной ткани - митохондриальный белок UCP1.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, холод, гистология, иммуногистохимия, UCP1.

A case of verification of active brown adipose tissue in a 40-year-old patient, a professional hunter resident of the Arctic ulus of Yakutia, is described. The real brown adipose tissue was detected in samples of adipose tissue from the paranephral fiber. Adipose tissue samples showed high immunoreactivity to the activity marker of this tissue - mitochondrial protein UCP1.

Keywords: brown adipose tissue, cold, histology, immunohistochemistry, UCP1.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.23

УДК 612.123:612.592.1

ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна – к.б.н., с.н.с. ФГБНУ ЯНЦ КМП, a.efremova01@mail.ru, **ИСАКОВ Евгений Андреевич** – врач-патологоанатом РБ№1-НЦМ г. Якутск, metastasis@mail.ru.

Якутия является одним из крупных регионов РФ с преобладанием экстремально низких температур в течение года. Более 40% территории республики находится за Северным полярным кругом и относится к Арктической зоне.

Экстремальные условия Арктики оказывают влияние на адаптационный потенциал, отражаются на функциональном состоянии организма человека и его работоспособности, уровне здоровья и продолжительности активной жизни.

Освоение и развитие Арктики является одним из приоритетных направлений государственной политики России. Жизнеобеспечение и экономический потенциал страны существенно образом определяются именно здоровьем населения. Исследования, направленные на обеспечение здоровья населения Арктики, становятся особенно актуальными в современных условиях.

Первое описание бурой жировой ткани относится к 1551 г., когда Гесснер в книге по анатомии описал эту ткань как «*pes pinguitudo pes saeo*», что означает «ни жир, ни плоть» [1]. Однако в качестве термогенного органа, необходимого для терморегуляции млекопитающих, она была признана лишь менее полувека назад [2]. В течение второй половины XX и начала XXI века считалось, что он присутствует только у новорожденных и по истечении года исчезает [2,3]. Хотя некоторые косвенные данные и раньше заставляли нескольких авторов предполагать ее наличие [1,4-9], только при появлении позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ), метода функциональной визуализации, оценивающей области повышенной метаболической активности, который стал чаще использоваться при наблюдении за некоторыми видами рака, бурая жировая ткань была обнаружена по крайней мере в одной подгруппе взрослой человеческой популяции [2,10-14]. Это открытие вызвало большой интерес у исследователей в данной области и сформировало гипотезу о том, что наличие или отсутствие бурой жировой ткани может быть причиной таких распространенных метаболических заболеваний, как ожирение и диабет 2 типа, а также, вероятно, потенциальной терапевтической мишенью, поскольку посредством несократительного термогенеза тратится избыток энергии.

Однако, несмотря на наличие множества косвенных признаков активации бурой жировой ткани у взрослых

жителей регионов с экстремально холодным климатом, вплоть до настоящего времени факт не был подтвержден гистоморфологической верификацией бурой жировой ткани.

В данной статье мы описываем случай верифицированного факта наличия метаболически активной бурой жировой ткани у коренного жителя арктического улуса Якутии.

Материал и методы исследования. Гистологические исследования проводились на базе патологоанатомического отдела ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ» и факультета анатомии человека и животных Политехнического университета дель Марке (Анкона, Италия). Работа проведена в рамках международного сотрудничества между Якутским научным центром комплексных медицинских проблем (Якутск) и Политехническим университетом дель Марке.

У больного были получены образцы жировой ткани из паранефральной клетчатки, взятые из области, окружающей почечную артерию, после нефрэктомии по поводу мочекаменной болезни.

Собранные образцы фиксировались погружением в 4%-ный параформальдегид в 0,1M фосфатном буфере (ФБ), pH 7,4. После тщательной промывки в ФБ образцы обезживались в градуированной серии этанола, были очищены в ксилоле и парафинированы. Из каждого образца были получены серийные парафиновые срезы толщиной 3-4 мкм. Образцы были окрашены гематоксилином и эозином для оценки морфологии. Все исследования были проведены на световом микроскопе Nikon Eclipse 800 (Nikon, Токио, Япония), оснащенном ПЗС-камерой.

Иммунореактивность на митохондриальный белок UCP1 исследовали в качестве минимумов. Срезы инкубировали в 3%-ном H_2O_2 растворе (в dH_2O ; 5 мин) для блокирования эндогенной

пероксидазы, далее промывали в фосфатно-буферном физиологическом растворе (PBS) и инкубировали в 2%-ном блокирующем растворе (в PBS; 20 мин).

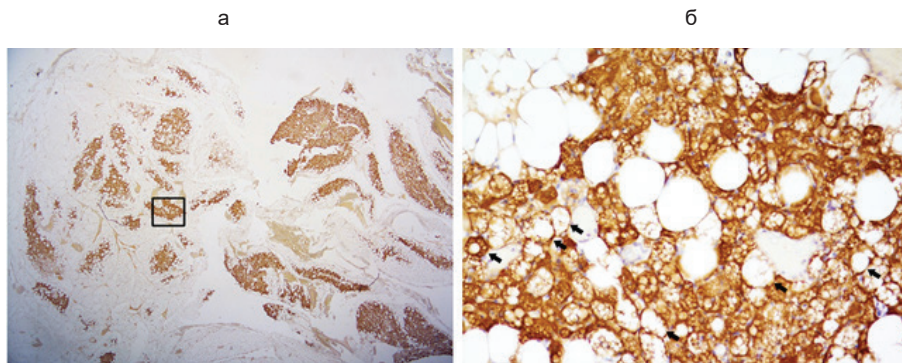
Гистохимические реакции проводили с использованием набора Vectastain ABC (Vector Laboratories) и Sigma Fast 3,3'-диаминобензидина (Sigma-Aldrich) в качестве субстрата. Далее срезы были окрашены гематоксилином, обезжожены и установлены в Eukitt (Fluka, Deisenhofen, Германия). Для оценки специфичности антител в каждом случае были получены отрицательные контрольные данные путем исключения первичного антитела.

Срезы, окрашенные на UCP1, были использованы для подсчета адипоцитов (~5000 адипоцитов в каждом образце). Количество адипоцитов было подсчитано с помощью программного обеспечения Lucia Image (версия 4.82, Nikon Instruments, Флоренция, Италия). Результаты представлены в процентах UCP1-иммунореактивных мультискокулярных адипоцитов от общего числа подсчитанных адипоцитов.

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (протокол №46 от 24 мая 2018 г.).

Результаты и обсуждение. Больной Р., мужского пола, 40 лет, рост 168 см, худощавого телосложения, родился и проживает в Среднеколымском улусе (Арктическая зона Якутии), профессиональный охотник-кадровик, национальность эвенк. Значительную часть рабочего времени он проводил вне помещений и подвергался значительному воздействию холода.

В материале представлены фрагменты паранефральной клетчатки, взятые из области, окружающей почечную артерию. Среди белых адипоцитов с унивакуольным строением и эксцентричным ядром имеются обширные поля клеток меньшего раз-



Иммуногистохимический анализ (UCP1) надпочечного жира пациента, перенесшего нефрэктомию по поводу мочекаменной болезни. Увеличение 600 мкм (а) и 40 мкм (б)

мера с мультивакуольной структурой, центральным расположением ядра и выраженной васкуляризацией – бурых адипоцитов (рисунок).

При микроскопическом исследовании выявлена типичная для бурой жировой ткани гистологическая картина, представленная обилием мультилокулярных адипоцитов.

Иммуногистохимическое исследование на UCP 1 показало, что содержание мультилокулярных и пауцилокулярных адипоцитов составило 54,9%. Все UCP1-позитивные мультилокулярные адипоциты данного больного были особенно интенсивно иммунореактивны по сравнению с теми, которые были исследованы в биоптатах, полученных при некропии.

Однако наличие обильных однолокулярных иммунореактивных клеток UCP1 во всех исследованных висцеральных отложениях подтверждает идею о том, что висцеральная жировая ткань взрослых мужчин наделена способностью к трансдифференцировке адипоцитов. В частности, почти исключительное присутствие моноклональных иммунореактивных клеток UCP1 в периренальном жире исследованных особенно поддерживает такую пластичность. Типичные климатические условия Арктики могут объяснить высокое содержание мультилокулярных адипоцитов у обследованного.

Заключение. Следует отметить, что это сообщение является первым свидетельством присутствия подтвержденной маркером UCP1 бурой

жировой ткани у взрослых людей, живущих в Арктическом регионе. Изучение значительного обилия мультилокулярных клеток, их популяции, экспрессирующей UCP1, и более интенсивной иммунореактивности у лиц, подвергающихся холоду, индуцированного холодом браунинга висцерального жира у взрослых людей в дальнейшем может стать основой для специфической терапии ожирения и связанных с ним метаболических нарушений.

Литература

1. Gessner K. *Historiae Animalium: Lib I De Quadrupedibus vivi- paris*. 1551.
2. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277-359.
3. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. *Circulation*. 2012;125(22):2782-91.
4. Himms-Hagen J. Obesity may be due to a malfunctioning of brown fat. *Can Med Assoc J*. 1979;121:1361-4.
5. Joy RTJ. Responses of cold-acclimated men to infused norepinephrine. *J Appl Physiol*. 1963;18:1209-12.
6. Jung RT, Leslie P, Nicholls DG, Cunningham S, Isles TE. Energy expenditure in normal and diabetic man: the role of brown adipose tissue. *Health Bull (Edinb)*. 1988;46(1):55-62.
7. Kang BS, Han DS, Paik KS, Park YS, Kim JK, Kim CS, et al. Calorigenic action of norepinephrine in the Korean women divers. *J Appl Physiol*. 1970;29:6-9.
8. Lesna I, Vybiral S, Jansky L, Zeman V. Human nonshivering thermogenesis. *J Therm Biol*. 1999;24:63-9.
9. Bouillaud F, Villarroja F, Hentz E, Raimbault S, Cassard AM, Riquier D. Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe. *Clin Sci*. 1988;75:21-7.
10. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel FM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(10):1393-8.
11. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E444-52.
12. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17.
13. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-8.
14. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglin M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-8.
15. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1212:E20-36.
16. Matthias A, Ohlson KB, Fredriksson JM, Jacobsson A, Nedergaard J, Cannon B. Thermogenic responses in brown cells are fully UCP1-dependent. UCP2 or UCP3 do not substitute for UCP1 in adrenergically or fatty-acid induced thermogenesis. *J Biol Chem*. 2000;275:25073-81.
17. Chechi K, Nedergaard J, Richard D. Brown adipose tissue as an anti-obesity tissue in humans. *Obes Rev*. 2014;15:92-106.
18. Arch JAT, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE, et al. Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature*. 1984;309:163-5.
19. Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979;281(5726):31-5.
20. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):588-94.



НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

С.Э. Аветисов, С.Н. Иллариошкин, З.В. Сурнина,
С. Георгиев, А.Н. Москаленко

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.24

УДК 616.43, 616-06

В обзоре в обобщенном виде представлены результаты исследований, касающихся применения принципа нейровизуализации для ранней диагностики болезни Паркинсона (БП). Термин «нейровизуализация» объединяет различные методы прямого или косвенного отображения структуры, функций и биохимических характеристик компонентов нервной системы. Индикация специфичных дефектов структур головного мозга стала возможной благодаря таким методам, как позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, транскраниальная сонография в В-режиме, МР-исследования головного мозга в режиме SWI, нейромеланин-чувствительная МРТ. Глазной компонент нейровизуализации при БП может быть связан с исследованием структурно-функционального состояния различных нейроэлементов глаза, в частности с оценкой состояния нервных волокон роговицы (НВР). Сложности проведения исследований в этом направлении нейровизуализации связаны не только с достоверным выявлением изменений НВР при БП, но и с оценкой специфичности этих изменений с учетом их потенциальной полиэтиологичности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровизуализация, нервные волокна роговицы.

The review summarizes the results of studies on applying the principle of neuroimaging for the early diagnosis of Parkinson's disease (PD). The term "neuroimaging" combines various methods of direct or indirect displaying the structure, functions and biochemical characteristics of the nervous system. In-dication of specific defects in brain structures has become possible due to such methods as positron emission tomography, single photon emission computed tomography, transcranial sonography in B-mode, MRI of the brain in SWI mode, and neuromelanin-sensitive MRI (NM-MRI). The ocular component of neuroimaging in PD may be associated with the study of the structural and functional state of various neuroelements of the eye, in particular, with the assessment of the state of the corneal nerve fibers (CNF). The difficulties of conducting research in this area of neuroimaging may be associated not only with the reliable detection of CNF changes in PD, but also with the assessment of the specificity of these changes, taking into account their potential polyetiologicity.

Keywords: Parkinson's disease, neuroimaging, corneal nerve fibers.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, встречающееся преимущественно у лиц старшей возрастной группы. БП является вторым по значимости и распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Заболеваемость среди населения составляет в среднем 1 случай на 1000 чел., при этом с возрастом отмечается закономерное увеличение случаев БП. Так, в возрасте до 65 лет число заболевших составляет 1-2%,

тогда как до 80 лет – уже 4% населения, при этом ежегодно регистрируют более 300 тыс. новых случаев БП [33].

Заболевание было первоначально описано Джеймсом Паркинсоном в его «Эссе о дрожательном параличе» 1817 г., в котором были обозначены основные двигательные признаки болезни [27]. В настоящее время диагноз основывается на клинических данных и пока не существует достоверного метода раннего выявления БП, за исключением генетического тестирования, ограниченного редкими случаями моногенных форм болезни. При наличии выраженной клинической симптоматики постановка диагноза БП не вызывает затруднений, однако следует учитывать, что значимый моторный дефицит появляется лишь после гибели более 50% нейронов чёрной субстанции головного мозга [7,16]. На ранних же стадиях постановка диагноза вызывает определенные трудности даже при правильном применении обновленных диагностических критериев.

Клиническая картина БП представлена синдромом паркинсонизма, который включает гипокинезию, мышечную ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения [29]. Среди различных заболеваний, клиническая картина которых представлена синдромом паркинсонизма, наиболее

распространенным, согласно данным патоморфологических и эпидемиологических исследований, является именно БП [17]. К другим заболеваниям с ведущим синдромом паркинсонизма относят так называемые паркинсонизм-плюс заболевания или атипичный паркинсонизм: мультисистемную атрофию, прогрессирующий надъядерный паралич, деменцию с тельцами Леви, кортикобазальную дегенерацию и др. Все вышеперечисленные заболевания являются следствием нарушенной функции nigrostriatной системы и относятся к группе заболеваний с дегенеративными формами паркинсонизма. Кроме этого, выделяют недегенеративные формы, например, сосудистый, лекарственный, токсический, психогенный паркинсонизм и др. Основной отличительной особенностью данной группы заболеваний является сохранность пресинаптического nigrostriatного пути [31]. Необходимость дифференциального диагноза между недегенеративным и дегенеративным паркинсонизмом обусловлена различным течением и прогнозом заболеваний, а также подходами в терапии.

Этиология и патогенез БП до сих пор остаются малоизученными, а ранняя диагностика заболевания весьма затруднительна. Как правило, генез за-

АВETISOB Сергей Эдуардович – акад. РАН, проф., д.м.н., науч. руковод. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», зав. кафедрой ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>; **ИЛЛАРИОШКИН Сергей Николаевич** – член-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, главный координатор 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; **СУРНИНА Зоя Васильевна** – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, MEDZOE@yandex.ru; **ГЕОРГИЕВ Стефан** – аспирант ФГБНУ «НИИ глазных болезней», хирург-офтальмолог ГАУ РС(Я) ЯРОКБ (г. Якутск), <https://orcid.org/0000-0002-5201-299X>; **МОСКАЛЕНКО Анна Николаевна** – врач-невролог, аспирант ФГБНУ НЦН, <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>;

болевания является идиопатическим, однако нередко на практике встречаются семейные случаи. По данным ряда исследований, основными патоморфологическими находками при БП являются тельца Леви, содержащие фосфорилированный альфа-синуклеин (p- α -syn), а также потеря дофаминергических нейронов в чёрной субстанции (ЧС), приводящая к затруднению произвольных движений [11]. Помимо центральных структур депозиты p- α -syn были обнаружены и в периферической нервной системе: кожных нервных волокнах, нервах гортани, поднижнечелюстных нервах, а также в малых слюнных железах и ганглиях пищеварительной системы [2,13,28,30]. В проведенных ретроспективных исследованиях на достаточной выборке пациентов (1376 больных с БП) изменения тонких безмиелиновых периферических нервных волокон (ТнНВ) были выявлены в 53,4% случаев, в то время как в толстых периферических нервных волокнах (ТлНВ) – в 16,3% случаев [13]. Кроме того, при БП отмечены снижение плотности малых интраэпидермальных нервных волокон и ухудшение иннервации потовых желез и m. erector pili (мышца, поднимающая волос). На основании вышеперечисленного было высказано предположение о едином механизме изменений центральной и периферической нервной системы при БП, что подтверждает наличие p- α -syn в ЧС и биоптатах поврежденных периферических нервных волокон кожи. Таким образом, в настоящее время БП принято рассматривать как мультисистемное заболевание нервной системы [2].

Следует отметить, что изменения в периферической нервной системе при БП могут быть следствием не только основного заболевания, но и результатом нейродегенеративного процесса, вызванного длительной терапией основного заболевания препаратом леводопы [20]. В одном из исследований для оценки степени нейродегенерации периферических нервных волокон при БП без нарушения чувствительности использовали конфокальную микроскопию материала, полученного с помощью кожной биопсии и окрашенного специфическими антителами у 85 пациентов [21]. Пациенты были разделены на следующие группы: 1) получающие леводопу; 2) без терапии леводопой (37 и 48 наблюдений, соответственно). Выявлено, что ТлНВ повреждаются в большей степени на фоне терапии леводопой, а дегенерация ТнНВ происходит в одинаковой

степени в обеих группах. Также было отмечено, что выраженные изменения ТнНВ присутствуют уже на ранних стадиях заболевания у большинства пациентов.

До сих пор еще не идентифицированы надежные биомаркеры, позволяющие достоверно определять наличие БП на доклинической стадии (т.е. до того, как большая часть дофаминергических нейронов будет потеряна). Исследование возможностей ранней диагностики и мониторинга заболевания проводят в нескольких направлениях. Одно из перспективных направлений предполагает использование принципа нейровизуализации. Термин «нейровизуализация» объединяет различные методы прямого или косвенного отображения структуры, функций и биохимических характеристик компонентов нервной системы. Предварительные данные свидетельствуют о перспективности современных методов нейровизуализации для разработки специфических биомаркеров БП и других экстрапирамидных заболеваний. Так, индикация специфичных дефектов структур головного мозга стала возможной благодаря таким методам, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), транскраниальная сонография в В-режиме (ТКС), МР-исследование головного мозга в режиме SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), нейромеланинчувствительная МРТ (НМ-МРТ) и др. [32].

Учитывая тот факт, что в патогенезе БП ключевую роль играет нейродегенерация дофаминергических структур, влекущая за собой развитие нейротрансмиттерного дисбаланса, ПЭТ и ОФЭКТ-сканирование, позволяющие оценить метаболизм дофамина и целостность пост- или пресинаптических дофаминергических путей, прочно рекомендовали себя как эффективные методы диагностики дегенеративного паркинсонизма. Данные исследования позволяют визуализировать функциональные процессы в головном мозге с помощью детекции радиоактивного лиганда после его поступления в системный кровоток и связывания с молекулярной мишенью. Необходимо отметить, что в обновленных критериях диагностики БП среди всех предложенных нейровизуализационных маркеров только отсутствие нарушения обмена дофамина по данным ОФЭКТ является абсолютным исключительным критерием заболевания, а скинтиграфия миокарда с метайодбензилгуани-

дином – подтверждающим критерием [11,22]. Однако, несмотря на несомненные диагностические преимущества ПЭТ и ОФЭКТ, данные методики имеют ряд ограничений, в частности, профиль безопасности, ассоциированный с контактом с радиоактивными изотопами; высокая стоимость исследования; невозможность однозначной дифференциации БП от других форм дегенеративного паркинсонизма.

Методика ТКС основана на получении гиперэхогенного сигнала от ЧС при БП. Точный механизм гиперэхогенности ЧС не совсем ясен, полагают, что гиперэхогенный сигнал возникает в результате накопления или повышенного содержания железа [4]. Результаты ТКС различаются при БП и других формах как дегенеративного, так и недегенеративного паркинсонизма, что позволяет использовать методику для дифференциальной диагностики. ТКС также имеет ряд недостатков, таких как вероятность разнообразных артефактов и высокая зависимость получаемых результатов от технических характеристик прибора и квалификации врача, проводящего сканирование. Кроме этого, в ряде случаев гиперэхогенность ЧС может иметь место и в здоровой популяции [6].

МРТ в стандартных режимах не позволяет определить патогномоничные для БП изменения и применима только для исключения другой органической патологии, способной вызвать вторичный паркинсонизм. С широким внедрением в клиническую практику высокопольных томографов стала возможной детальная оценка структурных характеристик областей головного мозга, в первую очередь вовлекающихся в патологический процесс при БП. Так, были предложены следующие потенциальные биомаркеры БП: отсутствие визуализации нигросом и уменьшение пигмента нейромеланина в ЧС. Термином нигросома обозначают скопления дофаминергических нейронов в компактной части ЧС. При визуализации нигросом с использованием стандартного протокола, включающего в себя SWI-последовательность (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), при БП отмечается потеря дорсолатеральной нигральной интенсивности вследствие выраженного вовлечения нигросом в нейродегенеративный патологический процесс. Для визуализации нейромеланина в ЧС используют НМ-МРТ (МРТ с T1-взвешенными изображениями). У больных БП отмечается уменьшение площади и коэффициента контрастно-

сти T1-высокосигнальной пигментации НМ в ЧС [19].

Вышеуказанные методики обладают высокими чувствительностью и специфичностью в диагностике ранних стадий БП. Однако следует отметить, что при использовании МРТ-маркеров для дифференциальной оценки различных вариантов дегенеративного паркинсонизма получены противоречивые результаты, в связи с чем дифференциально-диагностическая ценность структурной МРТ требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях [18].

К глазным проявлениям БП, по данным литературы, относят нарушения цветовосприятия и зрачковых реакций, увеличение латентного периода при саккадических движениях глаз, уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки, наличие скотом, а также уменьшение времени разрыва слезной пленки и толщины роговицы [9,15,20]. Принимая во внимание тот факт, что при БП нейродегенеративный процесс затрагивает как центральную, так и периферическую нервную систему, в качестве еще одного перспективного биомаркера рассматривают и структурные изменения нервных волокон роговицы [33]. Таким образом, глазной компонент нейровизуализации при БП может быть связан с исследованием структурно-функционального состояния различных нейроэлементов глаза с помощью зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), окулографии с целью регистрации саккадических движений глаз, оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва, а также конфокальной микроскопии нервных волокон роговицы.

На стадии гемипаркинсонизма отмечены увеличение латентности позитивного ответа P100, а также снижение максимальной амплитуды поздних колебаний по сравнению с «невовлеченным» полушарием, по мере прогрессирования заболевания асимметрия латентностей и амплитуд практически исчезала [34]. С тяжестью моторных проявлений и длительностью заболевания коррелируют компоненты N75 и N145 [34]. Изменения ЗВП объясняют биохимическими и электрофизиологическими изменениями в сетчатке, нейроны которой богаты дофамином, что подтверждается данными электроретинографии. В то же время в другом исследовании ЗВП на реверсивный шахматный паттерн у пациентов с БП не было выявлено значимой амплитудно-временной асимметрии компонен-

тов между более и менее пораженной сторонами при стимуляции соответствующего глаза [35]. Также не было выявлено и корреляций между этими показателями и клиническими проявлениями БП за исключением брадикинезии, а при анализе результатов исследования ЗВП на вспышку света отмечено отсутствие зависимости показателей от стадии заболевания.

В качестве одного из потенциальных маркеров, отражающих возрастные и патологические изменения центральной нервной системы, рассматривают и показатели саккадических движений глаз. Саккады представляют собой быстрые скачкообразные движения глазных яблок, с помощью которых меняются точки фиксации взора. Наличие саккад определяют скоординированной работой различных участков головного мозга, включая стволовые структуры, подкорковые ядра и различные отделы коры больших полушарий. При БП отмечено увеличение величины латентного периода, времени реакции и доли мультисаккад, которые преимущественно фиксируют при направлении взора в сторону конечностей с выраженными клиническими признаками заболевания [3].

Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва может быть использована в качестве дополнительного диагностического теста при БП. Так, в одном из исследований выявлено истончение ганглионарных клеток сетчатки, внутреннего плексиформного и перипапиллярного слоев нервных волокон при данном заболевании [10]. В другой работе отмечена значимая корреляция между наличием прогрессирующего надъядерного паралича и толщиной слоя нервных волокон сетчатки, однако подобных изменений в контрольной группе и группе пациентов с БП обнаружено не было. Авторы предлагают использовать методику в качестве дополнительного исследования для дифференциальной диагностики БП и прогрессирующего надъядерного паралича, однако отмечают необходимость дальнейших исследований в связи с небольшой выборкой пациентов [25].

С учетом приведенных выше данных о преимущественном изменении тонких безмиелиновых периферических нервных волокон и снижении плотности малых интраэпидермальных нервных волокон при БП [31,13] перспективным является анализ потенциальных изменений нервных волокон роговицы (НВР). Возможность

прижизненной визуализации НВР обусловлена прозрачностью роговицы и параллельным расположением нервного сплетения по отношению к поверхности роговицы. Отмечено, что наибольшая концентрация периферических безмиелиновых тонких нервных волокон находится в суббазальном роговичном нервном сплетении. При этом роговица является наиболее иннервируемой структурой человеческого тела – плотность ноцицепторов достигает 7000 на квадратный миллиметр [4,26].

В серии проведенных ранее исследований с помощью конфокальной микроскопии роговицы изучены возрастные особенности, а также изменения НВР как при глазных, так и системных заболеваниях [3,5,8,14,23,24,30]. Возрастные изменения проявляются в значительном уменьшении плотности НВР, при этом происходит резкое снижение числа центральных эпителиальных нервных терминалей, а также значительное увеличение нервных фибрилл неправильной формы, расположенных под базальным слоем роговицы. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости четкой стандартизации групп сравнения при проведении научных исследований, касающихся индуцированных какими-либо причинами изменений НВР. При отсутствии таких причин структура роговичного нервного сплетения остается без изменений как минимум в течение трех лет, при этом указанный временной интервал ограничен промежутком проводимых исследований [23]. Изменения НВР могут происходить при офтальмогипертензии, при ношении контактных линз, в результате кератозклатических заболеваний, после кераторефракционных вмешательств, факто- и антиглаукомной хирургии и даже панретинальной лазеркоагуляции сетчатки [8,14,1]. В ряде исследований показана возможность использования состояния НВР в качестве биомаркера патологических изменений периферической нервной системы при системных заболеваниях (сахарный диабет, болезнь Грейвса) [1,5,24].

В единичных исследованиях, результаты которых можно расценивать как предварительные, изучено состояние тонких немиелинизированных НВР при БП. В одном из них на основе конфокальной микроскопии с помощью авторского программного обеспечения проанализированы изменения НВР у 24 пациентов (48 глаз) с БП (в контрольную группу были включены 26

здоровых добровольцев) [30]. Одновременно проводили биопсию кожи тыльной поверхности обеих стоп с последующим гистологическим анализом состояния интраэпидермальных нервных волокон. При БП отмечено одновременное снижение и повышение плотности НВР в различных участках роговицы, а также неоднородное по выраженности ветвление НВР, что, по мнению авторов, отражает вариативную способность к регенерации НВР на разных стадиях заболевания. Степень дегенеративных изменений НВР совпадала с данными функциональной оценки парасимпатической нервной системы, однако при этом корреляция между продолжительностью терапии леводопой, тяжестью заболевания и изменениями структуры НВР отсутствовала. В то же время изменения интраэпидермальных нервных волокон, напротив, коррелировали как с тяжестью заболевания, так и с продолжительностью терапии леводопой.

В другом предварительном исследовании на малой выборке наблюдений состояние НВР при БП оценивали с помощью авторских количественных показателей [3]. Установлено значимое снижение коэффициента анизотропии направленности и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР. Наряду с этим НВР были выражены извиты, разнонаправлены, «чёткообразны», а также наблюдалось увеличенное количество ответвлений от основных нервных стволов.

Результаты представленных в данном обзоре исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения различных методов ранней диагностики БП, в основу которых заложен принцип нейровизуализации. С точки зрения предполагаемой простоты и доступности, определенный интерес представляет направление, связанное с оценкой состояния НВР при БП. Сложности проведения исследований в этом направлении нейровизуализации могут связаны не только с достоверным выявлением изменений НВР при БП, но и с оценкой специфичности этих изменений с учетом их потенциальной полиэтиологичности.

Литература

1. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы / С.Э. Аветисов, Н.А. Черненко, З.В. Сурнина [и др.] // Вестник офтальмологии. 2020; 136(5-2):155-162.
2. Евтушенко С.К. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы / С.К. Евтушенко, Ю.И. Головченко, Е.А. Труфанов // Международный неврологический журнал. ISSN 2224-0713 N1 4(66), 2014
3. Евтушенко С.К., Головченко Ю.И., Труфанов Е.А. Parkinson's disease and parkinsonian syndrome. International neurologic journal. No. 1 4(66), 2014
4. Изменения нервных волокон роговицы на ранних стадиях болезни Паркинсона по данным лазерной конфокальной микроскопии (предварительное сообщение) / С.Э. Аветисов, А.В. Карабанов, З.В. Сурнина [и др.] // Вестник офтальмологии. 2020;136(5-2):191-196. doi:10.17116/oftalma2020136052191
5. Changes in corneal nerves fibers in the early stages of Parkinson's disease according to in vivo confocal microscopy (preliminary report) [Avetisov SE, Karabanov AV, Surnina ZV [et al.] Bulletin of ophthalmology. 2020;136(5. Issue. 2):191-196. doi:10.17116/oftalma2020136052191. PMID: 33063963.
6. Катунина Е.А. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях / Е.А. Катунина, Н.В., Г.Н. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):112-118.
7. Катунина Е.А., Титова Н.В., Авакян Г.Н. Diagnostic methods of Parkinson's disease in the early stages. J Neurol and Psychiatry by S. Korsakov. 2010;110(12):112-118.
8. Сурнина З.В. Методы и клиническое значение оценки состояния нервных волокон роговицы / З.В. Сурнина // Вестник офтальмологии. 2021; 137 (2): 108-113.
9. Сурнина З.В. Methods and clinical significance of assessment of the condition of corneal nerves. Bulletin of ophthalmology. https://doi.org/10.17116/oftalma202137021108
10. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol. 2001 Aug;248(8):684-9. doi: 10.1007/s004150170114. PMID: 11569897.
11. Brooks, D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. Journal of Neurology, 2000; 247(S2), II11-II18. doi:10.1007/pl00007755.
12. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. Ocul Surf. 2014 Jan;12(1):32-45. doi: 10.1016/j.jtos.2013.09.001. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24439045.
13. Che NN, Yang, HQ. Potential use of corneal confocal microscopy in the diagnosis of Parkinson's disease associated neuropathy. Transl Neurodegener 9, 28 2020. doi: 10.1186/s40035-020-00204-3.
14. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Jul;64:40-49. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.023.
15. Classification of degenerative parkinsonism subtypes by support-vector-machine analysis and striatal 123I-FP-CIT indices. Nicastro, N., Wegrzyk, J., Preti, M. G [et al.]. Journal of Neurology, 2019 doi:10.1007/s00415-019-09330-z
16. Corneal nerves: structure, contents and function. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F [et al.] Exp Eye Res. 2003 May;76(5):521-42. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2. Erratum in: Exp Eye Res. 2003 Aug;77(2):253. PMID: 12697417.
17. Cutaneous neuropathy in 270 Parkinson's disease: A window into brain pathology. Doppler K, Ebert S, Uceyler N, [et al.] Acta Neuropathol 2014;271(128):99-109. doi: 10.1007/s00401-014-1284-0
18. Effect of panretinal photocoagulation on corneal sensation and the corneal subbasal nerve plexus in diabetes mellitus. Misra S, Ahn HN, Craig JP, [et al.] Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jul 25;54(7):4485-90. doi: 10.1167/iov.12-10571. PMID: 23716623.(28)
19. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease. Demirci S, Gunes A, Koyuncuoglu H, Tok L [et al.] Neurol Sci. 2016;37(8):1247-1252. doi:10.1007/s10072-016-2574-1
20. Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. Int Rev Neurobiol. 2010; 90:81-92. doi: 10.1016/S0074-7742(10)90006-8. PMID: 20692495.
21. Hohler A.D., de Leon M.P. Parkinsonism. In: Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B. (eds) Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Springer, Cham, 2018. doi: 10.1007/978-3-319-57111-9_473.
22. Imaging the Substantia Nigra in Parkinson Disease and Other Parkinsonian Syndromes. Bae YJ, Kim JM, Kim E [et al.] Radiology. June, 2021 300:2, 260-278. doi.org/10.1148/radiol.2021203341
23. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. Zecca L, Gallorini M, Schünemann V [et al.] J Neurochem. 2001 Mar;76(6):1766-73. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00186.x. PMID: 11259494.
24. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, [et al.] Mov Disord Clin Pract. 2018 Nov 8;6(2):96-103. doi: 10.1002/mdc3.12688. PMID: 30838307; PMCID: PMC6384168
25. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and L-dopa-treated PD patients. Nolino M, Provitera V, Manganello F, [et al.] Neurology. 2017 Aug 22;89(8):776-784. doi: 10.1212/WNL.0000000000004274. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28747449.
26. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Postuma RB, Berg D, Stern M, [et al.] Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
27. Morphometric stability of the corneal subbasal nerve plexus in healthy individuals: a 3-year longitudinal study using corneal confocal microscopy. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K [et al.] Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Apr 24;55(5):1395-9. doi: 10.1167/iov.14-13959. PMID: 24764058.
28. Ocular Surface Alterations and In Vivo Confocal Microscopic Features of Corneas in Patients With Newly Diagnosed Graves' Disease. Ko-cabeyoglu S, Mocan MC, Cevik Y [et al.] Cornea. 2015 Jul;34(7):745-9. doi: 10.1097/ICO.0000000000000426. PMID: 25811727.
29. Optical coherence tomography of patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Alkabi S, Lange A, Manogaran P [et al.] Clin Neurol Neurosurg. 2020 Feb;189:105635. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105635.
30. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001 May;20(4):374-84. doi: 10.1097/00003226-200105000-00008. PMID: 11333324.
31. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222.

doi: 10.1176/jnp.14.2.223. PMID: 11983801.

28. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. Zis P, Grünewald RA, Chaudhuri RK [et al.] J Neurol Sci. 2017 Jul 15;378:204-209. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.023. Epub 2017 May 11. PMID: 28566165

29. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. Lancet. 2004 May 29; 363(9423):1783-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16305-8. PMID: 15172778.

30. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. Kass-Iliyya L, Javed S, Gosal D [et al.] Parkinsonism Relat Disord. 2015 Dec;21(12):1454-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.10.019. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26578039; PMCID: PMC4671992.

31. Submandibular gland is a suitable site for alpha synuclein pathology in Parkinson disease. Shin J, Park SH, Shin C [et al.] Parkinsonism Relat Disord. 2019 (1)58:35-39. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.019.

32. Surguchov A. Biomarkers in Parkinson's Disease. In: Peplow P.V., Mar-tinez B., Gen-narelli T.A. (eds) Neurodegenerative Diseases Biomarkers. Neuromethods, vol 173. Humana, New York, NY, 2021. doi: 10.1007/978-1-0716-1712-0_7

33. Tysnes, O.-B., & Storstein, A. Epidemiology of Parkinson's disease. Journal of Neural Transmission, 2017; 124(8), 901-905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y

34. Visual evoked potentials (VEPs) in Parkinson's disease: correlation of pattern VEPs abnormality with dementia. Okuda B, Tachibana H, Kawa-bata K [et al.] Alzheimer Dis Assoc Disord. 1995 Summer;9(2):68-72. doi: 10.1097/00002093-199509020-00002. PMID: 7662325.

35. Visual evoked potentials in Parkinson's disease-correlation with clinical involvement. Sener HO, Akbostanci MC, Yücesan C, [et al.] Clin Neurol Neurosurg. 2001 Oct;103(3):147-50. doi: 10.1016/s0303-8467(01)00130-5. PMID: 11532553.

Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова,
Ю.В. Хайдукова, Е.Л. Казачков

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН. ФАКТЫ И ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.25

УДК 618.17-06:616.98:578.834.1-07

В обзоре литературы представлены данные о возможных путях влияния вируса SARS-CoV-2 и COVID-19 на женскую репродуктивную систему и уже зафиксированных негативных последствиях. Изложены рекомендации по планированию беременности и особенностям использования методов гормональной контрацепции, а также подходы к проведению специфической профилактики новой коронавирусной инфекции с позиций безопасности и сохранения репродуктивного здоровья женщин в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, репродуктивное здоровье женщин.

Data on possible ways of influence of SARS-CoV-2 and COVID-19 virus on female reproductive system and already recorded negative consequences are presented in the literature review. The recommendations on pregnancy planning and features of the use of hormonal contraception methods are outlined as well as approaches to specific prevention of new coronavirus infection from the point of view of safety and preservation of reproductive health of women during the COVID-19 pandemic.

Keywords: new coronavirus infection, SARS - CoV -2, COVID -19, women's reproductive health.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 (CoronaVirus Diseases 2019), вызван-

ная вирусом SARS-CoV-2, продолжает наносить удары медицинского и демографического характера вне зависимости от географического положения, финансового статуса и уровня развития систем здравоохранения вовлеченных в нее стран. За двухлетний период пандемии НКИ повсеместно зафиксированы 4 основные волны инфекционного процесса на фоне многочисленных мутаций SARS-CoV-2. Согласно официальным данным интерактивных информационных панелей Всемирной организации здравоохранения, Центра системных наук и инженерии университета Джона Хопкинса о распространении COVID-19 (доступ 04.02.2022) общее число инфицированных по всему миру составляет более 380 млн чел., летальных исходов от НКИ – 5,7 млн случаев, введено более 10 млрд доз антиковидных вакцин различных производителей. В Российской Федерации число подтвержденных случаев НКИ – свыше

12 млн, смертность – около 320 тыс. чел., введено более 150 млн доз антиковидных вакцин [11].

По данным Федеральной службы государственной статистики, численность постоянного населения России на 1 августа 2021 г. составила 145,8 млн чел., естественная убыль (разница между рождаемостью и смертностью) – 421,9 тыс. чел., что на 59% больше, чем в 2020 г. Таким образом, в 2021 г. снижение численности населения России происходило в 2 раза быстрее [10]. Конечно, с учетом такой динамики демографической ситуации, в которую НКИ COVID-19 вносит свой определенный вклад, вектор всеобщего внимания направлен на выяснение возможного влияния COVID-19 на репродуктивное здоровье (РЗ) человека, так как успешное воспроизводство является обязательным для продолжения существования любого вида. Состояние РЗ населения является важнейшей составляющей социально-демографи-

ИЩЕНКО Людмила Станиславовна – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134; **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., доцент, проф. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, katya_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9055-102X; **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058; **ХАЙДУКОВА Юлия Владимировна** – аспирант ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, зав. отд. ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», jumi.06@mail.ru; **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421

ческого развития, во многом определяющей уровень развития общества в целом. Забота о РЗ определяется как совокупность методов, способов, технологий и услуг, которые способствуют РЗ и благополучию путем предотвращения и решения проблем репродуктивной сферы [10].

Вопрос о возможном влиянии возбудителя COVID-19 на репродуктивную систему человека в настоящее время остается открытым и находится в эпицентре научных интересов. Понимание того, может ли SARS-CoV-2 поражать ткани яичников, эндометрия, эмбриона на ранних стадиях развития является крайне важным в контексте безопасности любого типа репродукции человека в период пандемии.

НКИ и возможные пути влияния на женскую репродуктивную систему. В качестве вероятных путей негативного воздействия SARS-CoV-2 на репродуктивную систему человека рассматривают возможность непосредственного воздействия вируса на гонады, повреждающий эффект гипертермии и системного оксидативного стресса на клетки и ткани половой системы, потенциальное токсическое воздействие препаратов, их высоких доз и длительного применения при проведении терапии НКИ [7, 31].

Если негативное влияние длительной лихорадки, а также оксидативного стресса на основные параметры эякулята, нарушение функции и морфологии сперматозоидов, повреждение мембран и ДНК, индукцию апоптоза мужских половых клеток на сегодняшний день является доказанным фактом [29, 35], то исследования влияния гипертермии и оксидативного стресса, в том числе ассоциированного с НКИ COVID-19, на ткани и клетки яичников в доступной литературе отсутствуют.

Очень большой интерес представляет вероятность непосредственной восприимчивости тканей и клеток репродуктивной системы человека к SARS-CoV-2. На сегодняшний день известно, что этот вирус проникает в клетки-мишени с помощью клеточного рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) и трансмембранной сериновой протеазы TMPRSS2, которая способствует связыванию вируса с рецептором ACE2, активируя вирусный S-протеин. Необходимым условием доступа вируса к клетке является присутствие на ней обоих рецепторов – и ACE2,

и TMPRSS2 [12]. Обсуждается роль других рецепторов в проникновении SARS-CoV-2 в клетку. Например, рецептора к трансмембранному гликопротеину базигину (CD147), который входит в суперсемейство иммуноглобулинов и высоко экспрессируется на поверхности многих клеток. Предполагается, что клетки, ткани и органы с высокой экспрессией названных рецепторов более уязвимы к воздействию SARS-CoV-2 [15].

В исследовании F.M. Reis et al. экспрессия ACE2 была определена в примордиальных, первичных, вторичных и антральных фолликулах, стромах и желтых телах яичников женщин репродуктивного возраста [34].

Экспрессия базигина в клетках гранулезы фолликулов всех стадий развития, поверхностном эпителии яичников, желтом теле, эндометрии у женщин подтверждена в работах Anna M. Smedts et al. (2006), K.Li, R.A. Nowak (2020) [28].

Анализ K.E. Stanley et al. свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 с малой долей вероятности оказывает долгосрочное воздействие на репродуктивную функцию человека в связи с низкой коэкспрессией ACE2 и TMPRSS2, а также базигина, в клетках антральных фолликулов нечеловеческих приматов и кумулюса человека [19]. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology) представило информацию о том, что ооциты и эмбрионы не имеют рецепторы для SARS-CoV-2 и не подвержены влиянию этого вируса. Оболочка яйцеклетки обеспечивает высокий уровень защиты ооцитов и эмбрионов от воздействия SARS-CoV-2 [16]. Таким образом, вопрос о влиянии вируса SARS-CoV-2 на фолликулогенез, а также на возможное снижение качества ооцитов человека остается дискуссионным.

Выявлена экспрессия АПФ2 (ACE2) и базигина (CD147) в эндометрии человека в эпителиальных и стромальных клетках на протяжении всего менструального цикла, с преимущественной концентрацией в эпителиальных клетках для ACE2 и в стромальных – для CD147. Отмечено, что экспрессия АПФ2 (ACE2) и базигина (CD147) в эндометрии меняется в ходе менструального цикла — более высокая экспрессия наблюдается в секреторной фазе. Вероятно, уровень экспрессии влияет на местный гомеостаз ангиотензина-II и

пролиферативную активность эндометрия, может регулировать процесс его регенерации. Таким образом, потенциально SARS-CoV-2 может повреждать эпителиальные клетки эндометрия, влиять на процесс его циклического ремоделирования и, соответственно, на имплантацию эмбриона [36].

НКИ и нарушения менструального цикла. НКИ COVID-19 оказывает влияние на параметры менструального цикла женщин. Результаты исследования K. Li et al. показывают, что у 28 % женщин репродуктивного возраста после перенесенной НКИ COVID-19 наблюдаются нарушения менструального цикла (НМЦ) в виде изменения объема менструальной кровопотери в 25 %, удлинения цикла – в 19 % случаев [14]. По данным Я.А. Парфёновой и соавт., через 3-6 месяцев после перенесенной НКИ отмечается увеличение частоты НМЦ (олиго-/аменорея, аномальные маточные кровотечения), имеющее прямую зависимость от тяжести течения НКИ COVID-19 ($p=0,002$) [9]. Обнаружено статистически значимое увеличение вариабельности менструального цикла с начала пандемии ($p=0,010$), по результатам опроса 1031 женщины в возрасте 15-45 лет: у 46% отмечено изменение регулярности менструаций, 53 - ухудшение предменструальных симптомов, 18 - значительное увеличение объема кровопотери во время менструаций, 30 - дисменорея, впервые появившаяся, 9 - задержки менструаций до 60-120 дней (при ранее регулярном цикле), у 45% - снижение либидо [30]. В другом исследовании на основании данных опроса 263 женщин в возрастной категории $26,3 \pm 6,9$ года установлено повышение показателей тревожности в период пандемии COVID-19, сопровождавшееся уменьшением продолжительности ($p=0,003$) и интенсивности менструаций ($p=0,002$) по сравнению с показателями до вспышки НКИ [22]. В работе М.А. Мелеховой, Ю.В. Боклаговой среди 538 женщин, опрошенных с помощью созданного авторами и размещенного в социальных сетях опросника, не получено статистически значимых отличий при оценке длительности, интенсивности менструаций и интенсивности менструальных болей у переболевших COVID-19 и не переболевших. Отмечено статистически значимое укорочение последней менструации у вакцинированных против COVID-19 женщин по сравнению с невакцини-

рованными (5 (4-6) и 5 (5-6) дней соответственно, $p=0,043$), не выходящее при этом за пределы нормальной длительности менструации [6].

Психозомоциональный дистресс, как известно, является весомой причиной развития функциональных НМЦ, так как хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ведет к подавлению оси гипоталамус-гипофиз-яичники. Ановуляция, олиго- и аменорея, гиперпластические процессы эндометрия, аномальные маточные кровотечения, формирование объемных образований яичников – та гинекологическая патология, которая ассоциирована с НМЦ и, в свою очередь, может приводить к нарушению фертильности. В разных странах, на разных континентах получены статистически сходные данные о высоком уровне психозомоционального напряжения в период пандемии НКИ COVID-19. Так, в Германии, по результатам кросс-секционного исследования, включившего 15704 жителей Германии в возрасте 18 лет и старше, была установлена высокая распространенность генерализованной тревоги (44,9%), депрессии (14,3%), психологического дистресса (65,2%) и страха, связанного с COVID-19 (59%) [25]. Онлайн-опрос 1653 чел. из 63 стран продемонстрировал, что более 70% респондентов имели уровень стресса выше среднего, при этом 59% соответствовали критериям клинически значимой тревоги, 39% сообщали об умеренных депрессивных симптомах [39]. Крупный метаанализ свидетельствует о следующей частоте распространенности психозомоциональных нарушений среди населения на фоне пандемии COVID-19 ($n=189159$): депрессия - 15,97% (95%ДИ 13,24-19,13), тревога - 15 (95% ДИ 12,29-18,54), бессонница - 23,87 (95%ДИ 15,74-34,48), посттравматическое стрессовое расстройство - 21,94 (95% ДИ 9,37-43,31), психологический дистресс - 13,29% (95% ДИ, 8,80-19,57) [32]. Выявлена связь между тревожностью, вызванной пандемией COVID-19, стрессом, депрессивными симптомами и повышенной распространенностью НМЦ [37]. T. Ding et al. на основании зарегистрированного снижения уровня антимюллерова гормона (АМГ), повышения уровней тестостерона и пролактина у 78 женщин старшего репродуктивного возраста (медиана 43,5 года) на фоне COVID-19 различной степени тяжести по сравнению со здоровыми женщинами аналогичной

возрастной группы сделали вывод о вероятном негативном влиянии НКИ на овариальный резерв и эндокринную функцию яичников у пациенток с COVID-19 [13].

НКИ и беременность. Опубликовано большое количество отчетов различного ранга об особенностях течения НКИ COVID-19 у беременных женщин, акушерских и перинатальных исходах у этой категории пациенток. В основном сведения касаются манифестации НКИ во 2-м и 3-м триместрах беременности. Часть исследований свидетельствуют об отсутствии более тяжелого течения COVID-19 у беременных по сравнению с небеременными женщинами [27, 33]. Другие указывают на повышенный риск госпитализации в отделения интенсивной терапии, необходимости применения искусственной вентиляции легких и летального исхода у беременных. Наличие бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, сахарного диабета, избыточной массы тела и ожирения, заболеваний почек и печени может быть ассоциировано с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин [5, 18]. У беременных с манифестацией НКИ COVID-19 различной степени тяжести во 2-м и 3-м триместрах гестации отмечается высокая частота преждевременных родов (14,3-25%), кесарева сечения (42-72%) [1, 5, 18, 23], что в дальнейшем, несомненно, влечет за собой риски нарушения репродуктивного здоровья женщин. Продолжается активное обсуждение вопроса о возможности вертикальной передачи SARS-CoV-2. В ряде исследований не получено доказательств вертикальной передачи вируса в связи с отрицательными образцами от новорожденных на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (мазок из носоглотки, околоплодные воды, пуповинная кровь и грудное молоко) [21]. Другие работы свидетельствуют о вероятной вертикальной передаче COVID-19 [5, 18]. Перинатальные исходы у беременных с COVID-19 характеризуются развитием дистресса плода (26,5–30%), асфиксией новорожденных (1,4%), показатель перинатальной смертности составляет 0,35–2,2% [5, 23].

Количество работ, посвященных оценке акушерских и перинатальных исходов или риска ранней потери беременности при манифестации НКИ в 1-м триместре беременности, ограничено, временные периоды оценки в течение пандемии различны, дан-

ные противоречивы. При этом неблагоприятные исходы гестации в 1-м триместре в последующем ассоциированы с развитием различных заболеваний женской репродуктивной системы, в частности с бесплодием и привычным невынашиванием [4]. S. Cosma et al., проводя исследование в период первой волны пандемии COVID-19, констатировали, что НКИ COVID-19 при манифестации в 1-м триместре беременности протекает в бессимптомной или легкой форме, случаев ковид-ассоциированных пневмоний не было зафиксировано. Сделан вывод об отсутствии высокого риска самопроизвольного выкидыша в 1-м триместре гестации на фоне НКИ COVID-19 и, вероятно, благоприятном течении инфекции в начале беременности [20]. В исследовании Ю.В. Хайдуковой и соавт. ретроспективно проанализированы исходы беременности у 50 женщин с манифестацией НКИ COVID-19 (первая и вторая волна) в 1-м триместре гестации. Преобладала среднетяжелая и легкая форма НКИ, пациенток с крайне тяжелым течением не было. У 16% женщин было произведено искусственное прерывание беременности, из них в половине случаев – в связи с выявлением НКИ и необходимостью применения лекарственных средств, противопоказанных во время беременности. В 42% наблюдений произошло самопроизвольное прерывание беременности, при этом в 81%, по данным ультразвукового исследования, установлен факт неразвивающейся беременности. В 42% случаев беременность пролонгировалась и завершилась своевременными родами. Было установлено, что степень тяжести НКИ/наличие пневмонии не оказывает статистически значимого влияния на исход беременности в виде ее пролонгирования или самопроизвольного прерывания, и даже легкая форма НКИ в 1-м триместре гестации ассоциирована с высоким риском неблагоприятного исхода [2].

В исследовании F. Halici-Ozturk et al. при анализе тканей самопроизвольных абортусов на наличие РНК SARS-CoV-2 с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой в реальном времени (RT-PCR) от 21 беременной женщины с подтвержденной НКИ COVID-19 у всех были получены отрицательные результаты [26].

Медицинское сообщество на сегодняшний день не рекомендует откладывать планирование беремен-

ности и рождение детей на постковидный период. В связи с этим в условиях пандемии и на этапе планирования беременности, и во время беременности необходимо соблюдение мер неспецифической, медикаментозной и специфической профилактики с целью предупреждения инфицирования SARS-CoV-2 или развития тяжелой формы НКИ COVID-19. Единственным способом специфической профилактики является вакцинация. Учитывая высокую вероятность инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности и отсутствие данных о негативном влиянии вакцин против COVID-19 на фертильность мужчин и женщин, рекомендовано проведение вакцинации мужчинам и женщинам репродуктивного возраста на этапе планирования рождения детей [7].

R. Orvieto et al. не выявили отрицательного влияния мРНК вакцины против SARS-CoV-2 на овариальный резерв в ближайшем цикле после вакцинации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [3]. Н.В. Долгушина и соавт. опубликовали предварительные данные об отсутствии негативного влияния отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на овариальный резерв и уровень антифосфолипидных антител у женщин на основании оценки количества антральных фолликулов, определения уровня антимюллерова, фолликулостимулирующего, тиреотропного гормонов, эстрадиола, антифосфолипидных антител в сыворотке крови перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины [24]. Планирование беременности возможно через 28 дней после введения 1-го компонента вакцины, т.е. в срок, когда формируется защитный иммунитет против SARS-CoV-2 [7].

В исследовании A. Edelman et al. проведена оценка связи вакцинации против COVID-19 с изменениями цикла или продолжительности менструаций у тех, кто получил вакцину (n=2403) по сравнению с невакцированными (n=1556). Вакцина против COVID-19 ассоциировалась с изменением продолжительности цикла менее чем на 1 день для обоих циклов введения дозы вакцины по сравнению с циклами до вакцинации (после первой дозы на 0,71 дня, 98,75% (ДИ 0,47–0,94); после второй дозы на 0,91 дня, 98,75% (ДИ 0,63–1,19). У невакцированных не наблюдалось значительных изменений по сравнению с тремя базовыми циклами [17].

Планировать беременность после перенесенной инфекции COVID-19 рекомендуется не ранее 3 месяцев после заболевания на фоне адекватной прегравидарной подготовки. Пациентам, перенесшим COVID-19, рекомендовано отложить программы BPT до полного выздоровления. В группах инфертильных пациентов в этом отношении необходимо осуществлять индивидуальный подход. Всем пациенткам программ BPT, перенесшим COVID-19 и имеющим дополнительные факторы риска тромбозомболических осложнений (ТЭО), перед и на всем протяжении овариальной стимуляции необходимо введение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [7].

НКИ и контрацепция. В период пандемии COVID-19 актуальным является вопрос доступности и безопасности различных методов контрацепции, особенно гормональной, для профилактики нежеланной беременности и предупреждения негативных последствий ее прерывания для РЗ женщин. 2020 год, начало пандемии – ВОЗ поддерживает использование всех методов контрацепции без особых ограничений. Дополнительно обращается внимание на отсутствие необходимости удаления внутриматочных контрацептивных систем, в том числе левоноргестрел-содержащих (ЛНГ-ВМС), а также имплантов у пациенток с НКИ. При необходимости можно несколько увеличить период их использования с соблюдением ряда рекомендаций, в частности для ЛНГ-ВМС дополнительно возможно использовать оральные прогестаген-содержащие контрацептивы (ПК) или барьерную контрацепцию. С учетом схем лечения НКИ необходимо помнить, что применение некоторых антибиотиков может снизить эффективность гормональных контрацептивов [38].

Российские методические рекомендации (5-я версия) дают ссылку на совместные рекомендации испанских коллег - группы экспертов из испанских медицинских научных обществ (Spanish Menopause Society, SMS; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, SEGO; Sociedad Española de Trombosis), которые предложены для женщин периода менопаузального перехода, использующих КГК. При легком течении НКИ рекомендуется прервать контрацепцию КГК на период изоляции и ограниченной подвижности. Если требуется гормональная контрацепция, то прием КГК

можно продолжить при условии отсутствия факторов риска ТЭО, а при их наличии перейти на ПК на фоне НМГ в профилактических дозах. При среднетяжелом течении в случае невозможности отмены гормональной контрацепции рекомендуется также перейти на ПК на фоне профилактических доз НМГ, а при тяжелом течении – отмена КГК и назначение НМГ в соответствии с лечебными протоколами. Возобновлять прием КГК рекомендуется только после выздоровления или восстановления полной подвижности [7].

Рекомендуется предоставлять возможность врачебного консультирования по вопросам контрацепции и в плане начала/завершения, и в плане продолжения использования любого метода в дистанционном формате с использованием различных способов онлайн-коммуникаций, не требующих личного контакта [38].

Закключение. Таким образом, для уточнения последствий НКИ для репродуктивного здоровья женщины необходимо проведение дальнейших исследований. Целесообразно в период пандемии проведение мероприятий, направленных на предупреждение отрицательного влияния дистресса на репродуктивную систему. Стратегия сохранения репродуктивного здоровья в условиях пандемии НКИ и психосоциального дистресса должна включать определенные направления и методы, оказывающие позитивное влияние на организм женщины в целом и репродуктивную систему в частности: соблюдение режима труда и отдыха, гигиена сна, правильное сбалансированное питание, физическая активность, медитация и йога, психологическая помощь, рациональная психокоррекция и психотерапия (по показаниям), рациональная (безопасная и эффективная) контрацепция и планирование беременности. Женщины репродуктивного возраста, перенесшие НКИ, особенно в тяжелой форме, должны быть отнесены к группе высокого риска по развитию нарушений менструальной и репродуктивной функций и подвергаться более тщательному диспансерному наблюдению. Необходимо обеспечить доступность использования и возможность врачебного консультирования по применению различных методов контрацепции в период пандемии, в том числе в дистанционном формате, с целью предупреждения нежеланной беременности. Применение КГК целесообразно

осуществлять с учетом дополнительной оценки рисков в связи с манифестацией или перенесенной НКИ. Не рекомендуется откладывать планирование беременности и рождение детей на постковидный период, при этом после перенесенной НКИ планировать беременность не ранее чем через 3 месяца на фоне адекватной прегравидарной подготовки. Учитывая отсутствие данных о негативном влиянии вакцин против COVID-19 на фертильность женщин, плод на ранних стадиях гестации, на течение беременности и перинатальные исходы, рекомендуется вакцинация, в том числе на этапе планирования беременности (в соответствии с действующими нормативными документами), так как низкий уровень коллективного иммунитета (ниже 70–80%) может являться одной из причин высокой заболеваемости населения НКИ.

Литература

1. Акушерские, перинатальные исходы и состояние последов у женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, манифестировавшей на сроке доношенной беременности / Л.С. Ищенко [и др.]. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 35–46.
2. Obstetric, perinatal outcomes and the state of the afterbirth in women with a new coronavirus infection covid-19, manifested during full-term pregnancy / L.S. Ishchenko [et al.]. South-Ural medical journal. 2021; (3): 35–46.
3. Беременность и роды у женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции COVID-19 в первом триместре гестации / Ю.В. Хайдукова [и др.]. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 47–59.
4. Pregnancy and childbirth in women with the manifestation of a new coronavirus infection Covid-19 in the first trimester of gestation / Yu.V. Khaydukova [et al.]. South-Ural medical journal. 2021; (3): 47–59.
5. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста / Н.В. Долгушина [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2021. – №7. – С. 81–86.
6. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on ovarian reserve in reproductive-age women / N.V. Dolgushina [et al.]. Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 81–86. DOI:10.18565/aig.2021.7.81-86
7. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации (ID:670) [Электронный ресурс]. 2021. URL: http://chelsma.ru/files/misc/vykidysh_samoproizvolnyjabort_.pdf (дата обращения : 08.02.2022).
8. Miscarriage (spontaneous abortion). Clinical recommendations (ID:670) [Electronic resource]. 2021. URL: http://chelsma.ru/files/misc/vykidysh_samoproizvolnyjabort_.pdf (date of access : 08.02.2022)
9. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т.Е. Белокриницкая [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2021. – №2. – С. 48–54.
10. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East / T.E. Belokrinitskaya [et al.]. Obstetrics and gynecology. 2021; (2): 48–54. DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54
11. Мелехова М.А. Изменения менструации после перенесенного COVID-19 и вакцинации / М.А. Мелехова, Ю.В. Боклагова // Акушерство и гинекология. – 2021. – №12. – С. 146–152.
12. Melekhova M.A., Boklagova Y.V. Changes in menstruation after COVID-19 and vaccination. Obstetrics and gynecology. 2021; (12): 146–152. DOI: 10.18565/aig.2021.12.146-152
13. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции Covid-19» [Электронный ресурс]. Версия 5 (утвержденная МЗ РФ 28.12.2021). URL: <https://sudact.ru/law/metodicheskie-rekomendatsii-organizatsii-okazaniia-meditsinskoi-pomoshchi-beremennym/metodicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 09.02.2022).
14. Methodological recommendations "Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection Covid-19". Version 5 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 28.12.2021). URL: <https://sudact.ru/law/metodicheskie-rekomendatsii-organizatsii-okazaniia-meditsinskoi-pomoshchi-beremennym/metodicheskie-rekomendatsii/> (date of access: 09.02.2022).
15. Пандемия коронавируса [Электронный ресурс]. URL: <https://www.interfax.ru/russia/813516> (дата обращения : 09.02.2022).
16. Coronavirus pandemic [Electronic resource]. URL: <https://www.interfax.ru/russia/813516> (date of access: 09.02.2022).
17. Парфёнова Я.А. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин / Я.А. Парфёнова, Н.М. Шибельгут, Н.В. Артымук // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2021. – №3(86). – С. 36–40.
18. Parfenova Y.A., Shibegut N.M., Artyuk N.V. The impact of new coronavirus infection COVID-19 on women's reproductive health. Mother and child in Kuzbass. 2021; 3(86): 36–40. DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-36-40
19. Сексуальное и репродуктивное здоровье. Информационный бюллетень [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/364947/sexual-reproductive-health-rus.pdf (дата обращения: 09.02.2022).
20. Sexual and reproductive health. Newsletter [Electronic resource] / World Health Organization, Regional Office for Europe. URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/364947/sexual-reproductive-health-rus.pdf (date of access: 09.02.2022).
21. Стопкоронавирус.рф [Электронный ресурс]. URL: <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/> (дата обращения: 09.02.2022).
22. Stopcoronavirus.rf [Electronic resource]. URL: <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/> (date of access: 09.02.2022).
23. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients / C. Song [et al.]. // Biol Reprod. 2020; 103(1): 4–6. DOI: 10.1093/biolre/iaaa050.
24. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive aged women in Wuhan, China: An Observational Study / T. Ding [et al.]. // Front. Med. (Lausanne). 2021; 19(8): 635255. DOI:10.3389/fmed.2021.635255.
25. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age / K. Li [et al.]. // Reprod Biomed Online. 2021; 42(1): 260–267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
26. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary / F.M. Reis [et al.]. // Fertil Steril. 2011; 95(1): 176–81. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.060.
27. Assisted reproduction and COVID-19. A statement from ESHRE for phase 1 - Guidance on fertility services during pandemic [Electronic resource]. 2 April 2020 (last revision 17 April). URL: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News/2020> (date of access: 09.02.2022).
28. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort / A. Edelman [et al.]. // Obstet Gynecol. 2022; Jan 5. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004695.
29. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari [et al.]. // Rev Med Virol. 2021; Jan 2: e2208. DOI: 10.1002/rmv.2208
30. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues / K.E. Stanley [et al.]. // Fertility and sterility. 2020; 114(1): 33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
31. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients / S. Cosma [et al.]. // Am J Obstet Gynecol. 2021; 224(4): 391.e1–391.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.005
32. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases / J. Yan [et al.]. // Am J Obstet Gynecol. 2020; 223(1): 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014
33. Demir O., Sal H., Comba C. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle // J Obstet Gynaecol. 2021; 41(8): 1257–1261. DOI:10.1080/01443615.2021.1907562.
34. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // Eur J Med Res. 2020; 25(1): 39. DOI: 10.1186/s40001-020-00439-w.
35. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? / R. Orvieto [et al.]. // Reprod Biol Endocrinol. 2021; 19(1): 69. DOI: 10.1186/s12958-021-00757-6.
36. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany / A. Bäuerle [et al.]. // J Public Health (Oxf). 2020; 42(4): 672–678. DOI: 10.1093/pubmed/fdaa106
37. Investigating the risk of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy / F. Halici-Ozturk
38. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study / A.B. Docherty [et al.]. // BMJ 2020; 369: m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985.
39. Li K., Nowak R.A. The role of basigin in reproduction // Reproduction. 2020; 159(2): R97–R109. DOI: 10.1530/REP-19-0268
40. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) / J. Xu [et al.]. // Biol Reprod. 2006; 74(2): 410–416. DOI: 10.1095/biolreprod.105.044776.

30. Phelan N., Behan L.A., Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 642755. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755.

31. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health / R. Li [et al.] // *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(1): 89-95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.

32. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. / J.M. Cénat [et al.] // *Psychiatry Res*. 2021; 295: 113599. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113599

33. Public Health England. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases> (date of access: 11.02.2022)

34. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein [Electronic resource] / K. Wang [et al.]. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1> (date of access: 11.02.2022)

35. Sengupta P., Dutta S. Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress // *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020; 25(5):405-406. DOI: 10.1080/13625187.2020.1787376

36. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium / J. Vaz-Silva [et al.] // *Reproductive Sciences*. 2009; 16(3): 247-256. DOI: 10.1177/1933719108327593

37. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers / T. Takmaz [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; 47(9): 3241-3249. DOI: 10.1111/jog.14900

38. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Contraception and family planning [Electronic resource]. URL: www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-contraception-and-family-planning 2020 (date of access: 11.02.2022) <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-contraception-and-family-planning>

39. Younger people are more vulnerable to stress, anxiety and depression during COVID-19 pandemic: A global cross-sectional survey / P. Varma [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 109: 110236. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110236

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.26

УДК 616-008.9-018:575

С.Н. Новгородова, Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомясова

ГЕНЕТИКА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

В статье представлен обзор литературы о клинике, диагностике и частоте встречаемости наследственного лизосомного заболевания - мукополисахаридоза (МПС), с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Academia.

Ключевые слова: мукополисахаридоз.

The article presents a review of the literature on the clinical picture and diagnosis of mucopolysaccharidosis (MPS) using the PubMed database, eLIBRARY.RU, Google Academia

Keywords: mucopolysaccharidosis.

Введение. Первая информация о болезнях лизосомального накопления (LSD) появилась в конце 19 века, а болезнь Тая-Сакса была впервые описана в 1881 и 1882 гг. Болезнь была названа в честь врачей Уоррена Тау, Бернарда Сакса и французского дерматолога Филиппа Гоша. 50 лет спустя, в 1932 г., голландский врач Джон Помпе объявил о болезни гликогена II типа, которая позже стала называться его именем. Болезнь Помпе является первым наследственным заболеванием, которое было идентифицировано как лизосомно-накопительное заболевание. Лизосомы были обнаружены экспериментально в период с 1949 по 1952 г., когда биохимик Кристиан

де Дубе и его коллеги обнаружили, что они являются органеллами, ответственными за внутриклеточную деградацию и повторное использование макромолекул. Это открытие дополнительно проясняет патофизиологическую основу нарушений лизосомального накопления. После того, как в 19 веке был выявлен первый клинический фенотип, лизосомы были распознаны в 1955-1956 гг., а с 1963 г. были доказаны биохимические дефекты, лежащие в основе LSD, и знания о LSD расширились. В 1970-х и 1990-х гг. исследования были сосредоточены на пути рецептора фосфата маннозы 6, механизме сортировки лизосомальных ферментов, идентификации молекулярной основы LSD и разработке инструментов и стратегий для исследования лизосомальной биологии. Попытки лечить эти заболевания с помощью заместительной ферментативной терапии впервые были предприняты в 1990-х гг.

В настоящее время исследования сосредоточены на роли лизосом как сигнальных платформ для контроля клеточного метаболизма и разработки новых методов лечения.

Гликозаминогликаны представляют собой полисахариды, состоящие

из гексозаминовых аминсахаров, которые являются углеводной частью протеогликанов. В организме гликозаминогликаны ковалентно связаны с белковой частью протеогликана и не существуют в свободной форме. В прошлом мукополисахариды назывались протеогликанами, потому что они содержались в выделениях слизистой оболочки (слизистой оболочке), придавая им вязкость и смазывающую способность.

Вместе с GAG протеогликины являются важными компонентами межклеточного матрикса и играют важную роль в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, а также формировании скелета для формирования тканей, в частности, взаимодействуя с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и другими белками межклеточного матрикса. Поскольку это полианион, в дополнение к воде может быть присоединено большое количество катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), которые участвуют в формировании натяжения различных тканей и могут препятствовать распространению патогенных микроорганизмов [2,18,22,27].

В настоящее время существует 6 ти-

НОВГОРДОВА Сайына Николаевна – м.н.с. НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института СВФУ им. М. К. Аммосова, Якутск, vsaina@yandex.ru; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., гл.н.с.-руковод. НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, podan@yandex.ru; **СУХОМЯСОВА Айталипа Лукич** – к.м.н., в.н.с. НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека» МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, зав. МГЦ РБ №1-НЦМ, aitalinas@yandex.ru.

пов гликозаминогликанов: хондроитин-4-сульфат (хондроитин сульфат А), хондроитин-6-сульфат (хондроитин сульфат С), дерматан сульфат, кератан сульфат, гепаран сульфат и гиалуроновая кислота.

Чрезмерное накопление гликозаминогликанов в органах и тканях вызывает повреждения и отек органов, содержащих большое количество внеклеточного матрикса. В этом случае лизосомы накапливают не полностью разрушенные гликозаминогликаны и фрагменты их олигосахаридов, которые выводятся с мочой (табл. 1,2).

Мукополисахаридоз I типа (МКБ10: E 76.0) представляет собой заболевание, обусловленное мутацией в гене *IDUA*, которая вызывает недостаток или значительное снижение активности фермента α -L-идуронидазы. Ингибирование мутациями ферментов является хроническим прогрессирующим заболеванием с нарушениями различных органов и систем, включая костную, сердечно-сосудистую, центральную нервную и офтальмологическую системы [28]. Заболеваемость была широкой: 1:10 млн~1:14 млн при синдроме Харри, 1:30 млн и 1:64 млн при синдроме Чая и Морчио [26].

В 1919 г. немецкий педиатр Гертруда Харлер сообщила о пациентах с характерными нарушениями скелета, умственной отсталостью и помутнением роговицы. Этот тип заболевания позже был назван синдромом Пфаундлера-Гурлера. В связи с появлением фенотипа пациента, похожего на горгулью, в 1936 г. британский врач Р.Эллис предложил другое название болезни – болезнь горгульи. В 1962 г. доктор Шейе, офтальмолог, описал пациента

с помутнением роговицы с легкой формой заболевания. Это заболевание называется синдромом Шейе и в течение некоторого времени считалось разновидностью мукополисахаридоза. Однако в 1971 г. было обнаружено, что синдром Шейе и синдром Гурлера были одной и той же причиной снижения активности фермента, называемого α -L-идуронидазой. Впоследствии было зарегистрировано несколько случаев промежуточного типа. Они не относились к тяжелым или легким формам и были классифицированы как более тяжелый синдром Шейе. Было установлено, что МПС I типа вызывается мутациями в одном и том же гене, но его клинические проявления очень разнообразны [28].

В настоящее время сообщалось о 3 типах фенотипов: синдром Гурлера (тип МПС IН - тяжелый тип), синдром Шейе (тип МПС - мягкий тип) и синдром Гурлера-Шейе (тип МПС I Н/С - промежуточный тип). В гене *α -L-IDUA* было выявлено более 90 мутаций. При дефиците α -L-идуронидазы дерматан и гепарансульфата накапливаются в лизосомах, вызывая повреждение различных органов и систем. При синдроме Гурлера первые признаки появляются уже на 1-м году жизни. Основными клиническими симптомами являются низкий рост, короткая шея, скафо-, микроцефалия, грубые черты лица, полные губы, широкие ноздри, западающая переносица, гипертелоризм глаз, мелкие редкие зубы (фенотип Гурлера), гепатоспленомегалия, глухота, пупочная и паховая грыжа. После по мере развития пациента развиваются глубокая деменция, скованность в крупных и мелких суставах, сколиоз,

кифоз, нарушения слуха и зрения, синдром обструктивного апноэ, сердечная недостаточность и т.д. Из-за быстрого прогрессирования заболевания больной может умереть в течение 10 лет после рождения [26,28].

При синдроме Шейе, манифестирующем в конце первого десятилетия жизни тугоподвижностью суставов и характеризующемся медленным прогрессированием, рост и интеллект не страдают. Черты лица очень постепенно грубеют и изменяются по типу гаргоилизма («широкоротое лицо»). Множественный дизостоз в основном представлен тугоподвижностью суставов рук, формированием «когтистой лапы», болезненной тугоподвижностью стоп, поллой стопой, вальгусной деформацией коленных суставов. Нередко развивается туннельный синдром карпальной области, который наряду с тугоподвижностью приводит к ограничению функции верхних конечностей [26].

Промежуточная форма МПС, IН/С (синдром Херлера-Шейе), характеризуется нормальным и субнормальным интеллектом с прогрессирующей соматической патологией и множественным дизостозом. Заболевание манифестирует в детстве, в возрасте 3-8 лет. Течение заболевания прогрессирующее. Характеризуется тугоподвижностью суставов, нейросенсорной тугоухостью, помутнением роговицы, обструкцией дыхательных путей, сердечно-сосудистой патологией в виде поражения клапанов, утолщением миокарда, системной и легочной гипертензией, сужением коронарных артерий вплоть до инфаркта, микрогнатией формы лица и гидроцефалией.

Таблица 1

Патология сердечно-сосудистой системы

Признак	МПС I	МПС II	МПС III	МПС IV	МПС VI	МПС VII	МПС IX	МПС-ПС
Возраст манифестации патологии ССС	6-24 мес.	3-8 лет; доброкачественная форма 10-15 лет	2-6 лет	1-3,5 года	Первый год жизни	Первый год жизни	Первый год жизни	4 мес.
Патология клапанного аппарата	+	+	+	+	+	+		+
Патология митрального клапана	+	+	+	+	+			+
Патология аортального клапана	+	+	+	+	+			+
Патология трикуспидального клапана	+	+	+	+	+			+
Патология легочного клапана	+	+			+			+
Кардиомиопатия	+	+	+	+	+	+		+

Таблица 2

Поражение дыхательной системы

Тип МПС	Хронический бронхит	Апноэ	Пневмонии	Шумное дыхание
МПС I	+	+	+	+
МПС II	+	+	+	+
МПС III	+	+	+	+
МПС IV		+		+
МПС VI	+	+	+	+
МПС VII	+	+		
МПС IX				
МПС-ПС	+	+	+	+

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) (МКБ10: E 76.1) является серьезным прогрессирующим заболеванием, вызванным дефицитом идуранат-2-сульфатазы фермента. Генетическая форма – X-сцепленное рецессивное наследование, поэтому она в основном развивается у мужчин. Однако имеются единичные случаи синдрома Хантера у женщин из-за мутаций в гене *IDS* на материнской X-хромосоме и асимметричной инактивации отцовской X-хромосомы [24].

Заболеваемость МПС II типа у новорожденных мальчиков составляет от 1:100 000 до 1:132 000 [25]. В 1980 г. Шаап и Бах исследовали заболеваемость мальчиков с синдромом Хантера в Израиле, заболеваемость которой составила 34 000 на 1 новорожденного [16].

Ген *IDS* был картирован на длинном плече X-хромосомы Xq28. Хотя спектр мутаций, обнаруженных при синдроме Хантера, очень широк, фенотип исключительно гетерогенен и довольно условно подразделяется на тяжелую и легкую формы, представляя на самом деле континуум различающихся по тяжести клинических фенотипов [16,24].

При тяжелой форме мало отличается от синдрома Гурлер, хотя характеризуется более медленным прогрессированием соматической и психоневрологической симптоматики и некоторыми особенностями клинического фенотипа (отсутствие помутнения роговицы, менее выраженной умственной отсталостью). Течение заболевания прогрессирующее. Манифестация заболевания на 3-м году жизни. Тяжелая неврологическая симптоматика (энцефалопатия, снижение двигательной активности до обездвиженности, кахексией, отсутствием реакции на окружающее, тяжелая умственная отсталость). В раннем возрасте страдают частыми респираторными заболеваниями. Помутнение

роговицы нехарактерно для МПС II, но больные могут иметь тяжелую дегенерацию сетчатки. Патогномичным симптомом заболевания являются комбинированные пороки сердца (стеноз митрального клапана, тяжелые диффузная недостаточность коронарного кровообращения). Больные погибают в возрасте 10-15 лет от обструкции дыхательных путей или сердечной недостаточности [6,24].

Легкая форма имеет клиническое сходство с синдромом Шейе и характеризуется нормальным или субнормальным интеллектом с медленно прогрессирующей соматической патологией и медленно развивающимся множественным дизостозом. Манифестация заболевания в 3-8 лет, для доброкачественных форм – в 10–15 лет. Как правило, интеллект пациента не нарушен. В некоторых случаях также существует вероятность легкой умственной отсталости. Пациенты часто живут до 30 лет и старше [2,6,16,24].

Мукополисахаридоз III типа. Синдром Санфилиппо, клиническое проявление МПС III типа, впервые был зарегистрирован в 1963 г. американским педиатром Сильвестром Санфилиппо у пациента с поведенческими расстройствами и снижением психолингвистического развития.

Заболеваемость МПС III типа составляет от 1:58 000 до 1:100 000 в МПС IIIA и МПС IIIB [7].

Из-за дефицита ферментов, участвующих в деградации гепарансульфата, в настоящее время известно 4 подтипа. МПС IIIA типа, альфа-N-ацетилглюкозаминидазы при МПС IIIB, ацетил-КоА-α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы - при МПС IIIC и N-ацетилглюкозамин 6-сульфатазы при МПС IIID [19]. Заболевание обусловлено мутациями четырех генов,

кодирующих данные ферменты: лизосомной α-N-ацетилглюкозаминидазы (МПС IIIA типа) – ген картирован на 17q25.3, ацетил-КоА-α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы (МПС IIIB типа - ген картирован на 17q21.2, лизосомной N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (МПС IIIC типа - ген картирован на 8p11.2-p11.1, сульфамидазы (МПС IIID типа) - ген картирован на 12q14.3. Все ферменты участвуют в метаболизме гепарансульфата, накопление которого вызывает тяжелые нарушения ЦНС. В этих генах зарегистрировано более 200 мутаций, которые приводят к развитию различных типов МПС III, и их число продолжает расти [25].

Основными клиническими проявлениями МПС III типа являются прогрессирующие расстройства центральной нервной системы, синдром деменции, выраженные поведенческие расстройства, хроническая диарея. Симптомы включают нейросенсорную глухоту, контрактуру суставов и умеренное огрубение лица. У детей одышка часто возникает в раннем возрасте, но симптомы постепенно отступают. Это часто происходит на 2-м году жизни. У пациентов с МПС III чаще наблюдается гепатомегалия, чем спленомегалия [7,19,25].

Мукополисахаридоз IV типа (синдром Моркио) был описан в 1929 г. педиатром Моркио Л. и британским доктором Брэйлсфордом Ж.Ф. Это заболевание связано с дефектом N-ацетилгалактозамин-6-сульфат сульфатазы (тип МПС IVA)-16q24.3 из-за мутации в гене *GALNS* и дефектом β-галактозидазы (тип МПС IVB)-3p22.3 из-за мутации в гене *GLB1*. Эти ферменты участвуют в метаболизме кератансульфата и хондроитинсульфата.

Заболеваемость колеблется от 76 000 до 1 в Северной Ирландии и от 64 до 1 млн новорожденных в Австралии [11].

Генетический тип – аутосомно-рецессивное наследование. В гене *GALNS* было зарегистрировано более 220 мутаций, приводящих к развитию заболевания [14].

Основными клиническими проявлениями являются низкий рост, килевидная грудная клетка, деформация скелета, повышенная подвижность мелких суставов и др. Важно отметить, что дети с синдромом Моркио обладают нормальным интеллектом. У пациентов наблюдаются нарушения зрения и слуха, гепатомегалия, поражения дыхательной и кровеносной систем [11,22].

Болезнь МПС IV типа имеет прогрессирующий тип течения. Возраст начала заболевания 1–3,5 года, хотя постановка окончательного диагноза задерживается на многие годы (3–15 лет). Характеризуется прогрессирующей вальгусной деформацией коленных суставов, кифозом, отставанием роста на фоне диспропорционального укорочения туловища и шеи и «утиной походкой». В клинической картине доминируют скелетные деформации в виде спондилоэпифизарной дисплазии с вторичными неврологическими осложнениями. Основными признаками синдрома Моркио, которые не встречаются при других типах МПС, являются гипермобильность мелких суставов и деформация запястья. У пациентов с МПС IV типа часто встречаются подвывих тазобедренного сустава и нестабильность коленного сустава. Сочетание гипоплазии зубчатой кости и слабости связок может привести к нестабильности оси атланта, что впоследствии может привести к сужению позвоночного канала и сдавлению спинного мозга [3,4].

У большинства пациентов наблюдается фенотип классического заболевания, но у некоторых пациентов могут быть серьезные нарушения в других системах, такие как сердечно-легочная недостаточность, даже если у них нет типичных внешних симптомов [5].

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с МПС IV типа может варьировать от 10 до 20 лет, но есть также определенный процент пациентов, которые доживают до более старшего возраста. У пациентов с синдромом Моркио дыхательная дисфункция является одной из основных проблем. Это может быть вызвано обструктивными или ограничительными процессами. Деструктивные заболевания могут развиваться из-за укорочения или деформации грудной клетки и нарушения подвижности диафрагмы. Синдром обструктивного апноэ во сне (OSAS) является одним из первых признаков повреждения дыхательной системы. Сообщалось об аномально высокой частоте сердечных сокращений и артериальной гипертензии у взрослых пациентов. Дыхательные нарушения, характерные для этого типа МПС, могут приводить к кардиоваскулярным осложнениям, например, к легочной гипертензии с последующим развитием легочного сердца [3,4,5,11,22].

Мукополисахаридоз VI типа. Пациенты с МПС VI типа (синдром Марото-Лами) впервые были зарегистрированы в 1963 г. доктором Пьером Ма-

рото и доктором Морисом Лами (84). Показатель заболеваемости составил 320 000 на 1 рождение [20].

Распространенность МПС VI типа у пациентов с различными типами МПС колеблется от 2 до 4% в Скандинавии (Швеция, Норвегия, Дания) до 8% (301) в Нидерландах. Выборочный скрининг, проведенный в Бразилии и северной Португалии, выявил более высокий риск рождения детей с синдромом Марото-Лами. Пациенты с МПС VI типа в этих странах составили – 18,5%, а пациенты с различными типами МПС – 16% [31].

Генетическая форма – аутосомно-рецессивное наследование. Это заболевание вызвано мутациями в гене *ARSB*. Ген картирован на длинном плече 5 хромосомы (5q13-5q14). Известно, что существует более 130 мутаций в гене *ARSB*, приводящих к развитию заболевания. Отсутствие или снижение активности арилсульфатазы В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы) приводит к отложению в лизосомах дерматансульфата. Хондроитин 4-сульфат также является патогенетическим фактором развития заболевания [1].

Арилсульфатаза В является важным ферментом, участвующим в структуре соединительной ткани. При дефиците развиваются поражения костно-суставной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем. Исследования группы ученых показали, что накопление дерматансульфата способствует развитию патологических изменений в сердечно-сосудистой системе и повреждению суставов [4].

Клинические проявления заболевания гетерогенны, и их начало колеблется от нескольких месяцев до 10 лет. Первые симптомы обычно обнаруживаются на 1-м году жизни, но известны также случаи, когда болезнь прогрессирует медленно [3]. При быстро прогрессирующем синдроме Марото-Лами у пациентов наблюдается значительная задержка роста, и к 3–4 годам рост прекращается, достигая 120 см [20]. Скованность крупных и мелких суставов, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность и т.д. будут постепенно увеличиваться. Наблюдается раннее появление грубых черт лица по типу гарголизма, такие как выступающие лобные бугры, западающая переносица, макроглоссия, гипертрофия десен, задержка прорезывания зубов. У большинства пациентов часто встречаются гирсутизм, деформация грудной клетки, контрактура, сколиоз и кифоз,

гепатоспленомегалия, пупочная и паховая грыжа, шумное дыхание, одышка, ринит, синусит и средний отит. В дополнение к прогрессирующему помутнению роговицы повреждение зрительных нервов из-за компрессии и гидроцефалии также может привести к нарушению зрения [5]. На 2-м году жизни у него развиваются тяжелое обструктивное заболевание легких и дыхательная недостаточность, требующие трахеостомии. Следует отметить, что интеллектуальное развитие пациента остается в пределах нормы. Стеноз или регургитация сердечного клапана требует эндопротезирования, а осложнения, требующие хирургического вмешательства, появляются с возрастом. Тяжелое поражение суставов, особенно тазобедренных, требует проведения артропластики. Декомпрессия срединного нерва необходима при деформации пальца стопы из-за синдрома запястного канала. При выраженной деформации позвоночника стеноз позвоночного канала в шейном отделе также требует хирургической коррекции [20].

Медленно прогрессирующая форма синдрома Марото-Лами характеризуется медленным проявлением клинических симптомов. Однако, даже если она медленно прогрессирует после второго десятилетия, могут развиваться ортопедические осложнения, порок клапанного сердца, ухудшение функции легких [31].

В последнее время стали описываться промежуточные типы, поскольку нет четких описательных критериев для определения степени тяжести. Например, тяжелая симптоматика может развиваться в пределах одной системы до степени, требующей серьезного хирургического вмешательства [3].

Мукополисахаридоз VII типа. Синдром Слая – редкое заболевание среди мукополисахаридозов. Дефектный ген *GUSB*, ответственный за развитие клинической картины синдрома Слая, расположен на длинном плече 7-й хромосомы (7q21.1-11). В России не зарегистрировано ни одного случая, встречается менее чем 1 на 1 250 000 новорожденных. На самом деле это заболевание развивается в утробе матери, и большинство детей, у которых оно развивается, умирают до или вскоре после рождения. Если она не тяжелая, то на 1-м году жизни появляются те же признаки, что и у синдрома Гурлер.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Суть заболевания заключается в дефиците фермента, называемого β-глюкуронидазой, который

разлагает мукополисахариды (гликозаминогликаны, GAG). Продукты распада GAG накапливаются в тканях многих органов, приводя к развитию патологии. При синдроме Слая отек и гиперплазия многих органов обычно проявляются раньше и более выражены, чем при других типах мукополисахаридоза. Сначала выявляются гидроцефалия (отек головного мозга), увеличение печени и селезенки.

Аномалии развития плода с синдромом Слая можно обнаружить при регулярном ультразвуковом исследовании на 2-м или 3-м триместре, в этом случае дополнительно проводится пренатальная диагностика с амниоцентезом и измерением активности ферментов. Однако, поскольку это чрезвычайно редкое заболевание, значение фермента β -глюкуронидазы редко проверяется. Наиболее тяжелые случаи МПС VII характеризуются многоводной беременностью или чрезмерным накоплением жидкости в тканях плода, что может привести к смерти ребенка до или вскоре после рождения. Симптомы и стадии разнообразны из-за разнообразия мутаций в самих генах. В легких случаях синдрома Слая может возникнуть неонатальная желтуха. Легкая форма МПС VII, как и многие другие мукополисахариды, развивается в возрасте 1 года. К ним относятся грубые черты лица и плоская переносица, большая непропорциональная голова (мегацефалия), пупочные и паховые грыжи, очень большой живот из-за аномального увеличения печени и селезенки, задержка физического развития (не способность поворачиваться с живота на спину или сохранять сидячее положение). После 1 года гипоплазия и множественные пороки развития костей становятся заметными. В возрасте от 7 месяцев примерно до 8 лет может произойти помутнение роговицы глаза. По мере прогрессирования заболевания появляются потеря слуха, задержка речевого развития (не обязательно с нарушениями интеллекта), рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, болезни сердца и гирсутизм (чрезмерный рост волос на лице и теле) [2, 13, 18, 23, 31].

Мукополисахаридоз IX типа вызван дефицитом фермента, называемого гиалуронидазой 1 (Hyal-1), который расщепляет гиалуроновую кислоту (ГК). МПС IX типа является самым редким MPS, и на сегодняшний день зарегистрировано только 4 пациента. В 1996 г. сообщалось о первых пациентах с MPS IX с периартикулярными

массами мягких тканей и узловой гиперплазией, низким ростом и эрозией вертлужной впадины. В 2011 г. Имундо и коллеги сообщили, что у 3 братьев с Ближнего Востока развился ювенильный идиопатический артрит. У всех пациентов с МПС IX типа, о которых сообщалось, были проблемы с суставами и костями. Другие симптомы включали низкий рост, кисты, частые ушные инфекции и волчанку (свечи) [17].

Мукополисахаридоз-плюс синдром (МПС-ПС) — это новое наследственное заболевание, выявленное и описанное в 2017 г. группой ученых из Якутии, Японии и Турции [22]. Молекулярно-генетическая причина заболевания — мутация в гене *VPS33A* (NM_022916.4: c.1492C>T, NP_075067.2: p.Arg498Trp). Ген *VPS33A* картирован и расположен на хромосоме 12q24.31, содержит 13 экзонов. Мутация находится в 12-м экзоне, который кодирует домен 2 белка *VPS33A*. На сегодняшний день только p.R498W была описана как мутация, которая приводит к развитию этого заболевания и накоплению гепарансульфата в моче и плазме больных. МПС-ПС приводит к мультисистемному поражению органов и систем с признаками лизосомной болезни накопления мукополисахаридоза. Частота мутантного аллеля среди якутской популяции — 1:81 и 0:1218 среди турецкой популяции. Предсказательное значение уровня заболеваемости в РС(Я) — 1:12000 новорожденных. Новое заболевание было внесено в международную базу Маккьюсика под номером OMIM # 617303 и ему было дано название мукополисахаридоз-плюс синдром (МПС-ПС).

Клиническое течение пациентов схоже с другими типами МПС. Характерными признаками МПС-ПС являются ранняя манифестация заболевания и ранняя младенческая смертность, мультисистемное поражение органов — легкие, почки (вторичный нефротический синдром, выраженная протеинурия 2–3 г/сут, нефромегалия, активность ферментов, участвующих в метаболизме ГАГ, была в пределах нормы), сердце (септальное поражение сердца и тяжелое течение), центральная нервная система и поражение гомопоэтической системы (тяжелая анемия, требующая гемотрансфузии, коагулопатии с геморрагическим синдромом) [22,31].

Заключение. С тех пор, как о мукополисахаридной болезни впервые сообщили в 1917 г., во всем мире были зарегистрированы тысячи случаев.

МПС относятся к мультисистемным заболеваниям, для большинства из них характерны особенности фенотипа (гаргоилизм), что позволяет заподозрить диагноз с первого взгляда. Довольно яркой чертой МПС является множественный дизостоз. Безусловно, идея МПС формируется на основании сопоставления клинических и инструментальных данных, а окончательный диагноз может быть верифицирован только с помощью лабораторных методов. Знание начала и характеристик различных подтипов МПС позволяет проводить раннюю диагностику, что имеет важное значение для поддержания органических функций и улучшения качества жизни.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема научного проекта «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность, патология», FSRG-2020–0014).

Литература

1. Идентификация мутаций в гене арилсульфатазы у российских больных с мукополисахаридозом типа VI / Е.Ю. Краснополянская, Е.Ю. Воскобоева [и др.] // Генетика. — 2000. - № 6. - С. 837-843.
2. Krasnopolskaya E.Y., Voskoboeva E.Y. [et al.] Identification of mutations in the aryl sulfatase gene in Russian patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Genetics*. 2000; 6: 837-843.
3. Лизосомные болезни накопления / Е.Ю. Захарова, Г.В. Байдакова, С.В. Михайлова [и др.] // Педиатрия и детская хирургия. — 2010. — № 4. — С. 49-53.
4. Zakharova E.Yu., Baydakova G.V., Mikhailova S.V. [et al.]. Lysosomal accumulation diseases. *Pediatrics and pediatric surgery*. 2010; 4: 49-53.
5. Мукополисахаридоз VI типа (Синдром Марото—Лами): Клинические проявления, диагностика и лечение / В.Ю. Воинова, А.Н. Семакина, Е.Ю. Воскобоева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. - № 4. - С. 2-23.
6. Voinova V.Yu., Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu. [et al.] Mucopolysaccharidosis type VI (Maroto-Lami syndrome): Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 4: 2-23.
7. Мукополисахаридоз VI типа у взрослых / С.В. Моисеев, П.И. Новиков [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2011. - № 1. - С. 72-79.
8. Moiseev S.V., Novikov P.I. [et al.]. Mucopolysaccharidosis type VI in adults. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011; 1: 72-79.
9. Поздняя диагностика мукополисахаридоза VI типа (Синдром Марото — Лами) / Л.К. Михайлова, О.А. Полякова [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. — 2017. - № 3. — С. 51-55.
10. Mikhailova L.K., Polyakova O.A. [et al.] Late diagnosis of mucopolysaccharidosis type VI (Maroto—Lami syndrome). *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov*. 2017; 3: 51-55.

6. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II / I. V. Schwartz, M. G. Ribeiro [et al.] // *Acta Paediatr. Suppl.* 2007; 96: 63 – 70.
7. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA / R. K. Rumsey, K. Rudser, E. Shapiro [et al.] // *J. Pediatr.* 2014; 164 (5): 1147 – 1151.
8. Aortic valve replacement in a patient with Morquio syndrome / F. Nicolini, D. Corradi [et al.] // *Heart. Surg. Forum.* 2008; 11: 96 – 98.
9. Barranger J. A. Lysosomal storage disorder / J. A. Barranger, M. A. Cabrera-Salazar // *Berlin: Springer.* 2007; 574.
10. Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome. Hemodynamic and angiocardio-graphic observations in 15 patient / L. J. Krovetz, A. E. Lorincz [et al.] // *Irculation.* 1965; 31: 132 – 141.
11. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA / C. J. Hendriksz, M. Al-Jawad [et al.] // *J. Inher. Metab. Dis.* 2013; 36: 309 – 320.
12. Clinical, biochemical, and molecular characteristics of Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II - Hunter syndrome / M. A. Chiong, D. Canon [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12: 7.
13. Chen M. R. Cardiovascular changes in Mucopolysaccharidosis / M. R. Chen, S. P. Lin // *Taiwan. Acta Cardiol.* 2005; 60: 51 – 53.
14. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany / F. Baehner, C. Schmiedeskamp [et al.] // *Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28(6): 1011 – 1017.
15. Evaluation of disease severity in Mucopolysaccharidosis / M. Beck, J. Muenzer [et al.] // *J. Pediatr. Rehab. Med.* 2010; 3 (1): 39-46.
16. Hunter C. A. Rare disease in two brothers / C. A. Hunter // *Proc. R. Soc. Med.* 1917; 10: 104 – 116.
17. Imundo L. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis // *Journal of inherited metabolic disease.* 2011; 34 (5): 1013-1022.
18. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia / J. Nelson, J. Crowhurst [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 123: 310 – 313.
19. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence / G. Malm, A. M. Lund [et al.] // *Acta Paediatr.* 2008; 97: 1577 – 1581.
20. Mucopolysaccharidosis Type IIIA presents as a variant of Kluver-Bucy syndrome / M. Pote-gal, B. Yund [et al.] // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2013; 35 (6): 608 – 616.
21. Mucopolysaccharidosis VI / V. Valayanopoulou, H. Nicely [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 5.
22. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms / H. Kondo, N.R. Maksimova [et al.] // *Human Molecular Genetics.* 2017; 26 (1): 173-183.
23. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA / C. J. Hendriksz, P. Harmatz [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* 2013; 110: 54 – 64.
24. Respiratory manifestations in Mucopolysaccharidosis / M. S. Muhlebach, W. Wooten [et al.] // *Paediatr. Respir. Rev.* 2011; 12: 133 – 138.
25. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) / R. Martin, M. Beck [et al.] // *Pediatrics.* 2008; 121 (2): 377 – 386.
26. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A) / A. Meyer, K. Kossow [et al.] // *Pediatrics.* 2007; 120 (5): 1255 – 1261.
27. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) / V. Tandon, J. B. Williamson [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Br.* 1996; 78(6): 938 – 944.
28. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases / I. D. Young, P. S. Harper [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* 1983; 25(4): 481 – 489.
29. The mild form of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome) is associated with increased ascending aortic stiffness / A. Nemes, R. G. M. Timmermans, J. H. Wilson [et al.] // *Heart Vessels.* 2008; 23:108.
30. Upper airways abnormalities and tracheal problems in Morquio's disease / P. P. Walker, E. Rose [et al.] // *Thorax.* 2003; 58 :458 – 459.
31. Vasilev F. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome / F. Vasilev, A. Sukhomyasova, T. Ootomo // *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21 (2): 421.
32. Vestronidase alfa: a review in mucopolysaccharidosis VII / McCafferty E. H., Scott L. J. // *BioDrugs.* 2019; 33 (2): 233-240.
33. Wraith J. E. Mucopolysaccharidosis type VI / J. E. Wraith, S. Jones // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2014; 12: 102 – 106.

Е.Г. Скрыбин

ИЗОЛИРОВАННАЯ ТРАВМА СПИННОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ – СИНДРОМ SCIWORA

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.27

УДК 616.832-001.4-053

В обзоре литературы проведен анализ научных статей, посвященных изолированным травмам спинного мозга у детей (синдром SCIWORA). Преимущественно этот синдром встречается у детей до 8-летнего возраста, среди пострадавших преобладают мальчики. Чаще других отделов спинного мозга поражается шейный. Проблема синдрома SCIWORA сохраняет свою актуальность. Необходимо разрабатывать единые подходы и стандарты в тактике лечения детей с этой тяжелой патологией.

Ключевые слова: дети, изолированная травма спинного мозга, синдром SCIWORA, обзор литературы.

The analysis of scientific articles on isolated spinal cord injuries in children was conducted in the literature review (SCIWORA syndrome). This syndrome is mainly noted in children under 8 years, most of the victims being boys. The cervical spinal cord is affected more frequently. The problem of SCIWORA syndrome remains relevant. It is necessary to develop common approaches and standards in the tactics of treatment of children with this severe pathology.

Keywords: children, isolated spinal cord injury, SCIWORA syndrome, literature review.

Введение. Изолированная травма спинного мозга у детей представляет собой актуальную проблему современной травматологии и нейрохирургии [26, 31, 32]. Актуальность обусловлена тяжестью полученных детьми повреждений, что зачастую ведет к неудовлетворительным результатам проводимой терапии [22, 37]. В от-

ечественной медицинской литературе, посвященной позвоночно-спинномозговой травме у детей, недостаточно полно отражены аспекты синдрома SCIWORA-изолированной травмы спинного мозга без сопутствующих повреждений костных структур позвонков и межпозвонковых дисков.

Цель: проанализировать основные отечественные и зарубежные публикации, посвященные изолированным травмам спинного мозга у детей – синдрому SCIWORA; полученную информацию переработать и представить в виде обзора литературы.

Материал и методы. Научные публикации для написания обзора литературы были получены из современных баз данных PubMed, eLIBRARY, CYBERLENINKA. В общей сложности были использованы 42 научные статьи, в которых отражены самые актуальные проблемы и аспекты изучаемой темы. Отечественных литературных источников использовано 4 (9,53%), иностранных – 38 (90,47%).

Поиск литературных источников проводился по следующим ключевым словам: изолированная травма спинного мозга у детей (isolated

СКРЯБИН Евгений Геннадьевич – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, skryabineg@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4128-6127

spinal cord injury in children), синдром SCIWORA (SCIWORA syndrome), синдром SCIWONA (SCIWONA syndrome), синдром SCIWORET (SCIWORET syndrome).

Результаты и обсуждение. Одним из первых авторов, сообщивших о повреждениях спинного мозга у детей без рентгенологических тому подтверждений со стороны позвонков и связочного аппарата позвоночника, был S. Lloyd, опубликовавший на эту тему статью в 1971 г. [16]. Десятилетие спустя, в начале 80-х гг. прошлого века, американские авторы D. Peng et al. представили медицинской обществу публикации, в которых на научной основе был изложен 20-летний клинический опыт о повреждениях спинного мозга у 24 детей без лучевых (рентгенологических и компьютерно-томографических (КТ)) симптомов, характерных для травм позвонков. Данное состояние авторами было определено как «spinal cord injury without radiographic abnormality» (сокращенно: SCIWORA) [21].

С широким внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), когда появилась возможность диагностировать даже незначительные повреждения спинного мозга, был предложен новый термин – SCIWONA (spinal cord injury without neuroimaging abnormality). Этой аббревиатурой описывают клинические ситуации повреждений спинного мозга у детей и подростков без изменений на МРТ-граммах позвоночника и спинного мозга [42]. В тех случаях, когда повреждения спинного мозга диагностируют при отсутствии достоверных анамнестических данных о перенесенной травме, используют термин SCIWORET (spinal cord injury without radiographic evidence of trauma) [10].

В англоязычной медицинской литературе при описании изолированных травм спинного мозга у детей наибольшее распространение получил термин «SCIWORA». Патологические состояния, расцениваемые как «SCIWONA» и «SCIWORET», у педиатрических пациентов описывают значительно реже [41]. В иностранной литературе научных публикаций, посвященных синдрому SCIWORA, достаточное количество, чего нельзя сказать о статьях в отечественных источниках [4]. Даже в регламентирующих медицинскую деятельность документах применительно к позвоночно-спинномозговой травме отсутствуют рекомендации по диагностике и лечению SCIWORA. Так, А.К. Дулаев с соавт., проанализировавшие

всю имеющуюся к 2021 г. отечественную нормативно-правовую документацию, практические руководства и клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ, указывают, что в них не рассматриваются вопросы оказания медицинской помощи пациентам с этим синдромом [2].

В настоящее время известно, что частота встречаемости SCIWORA среди детей с различными видами травм позвоночника составляет от 3 [13] до 38% [38] случаев. У детей и подростков, находящихся на стационарном лечении в нейрохирургических отделениях, частота диагностики этого состояния находится в более широком диапазоне: от 3 [1] до 64% [4] клинических наблюдений. Несмотря на то, что в современной медицинской литературе, особенно зарубежной, представлено достаточное количество публикаций о синдроме SCIWORA, частота его диагностики зависит, по мнению D. Pang et al., «от осведомленности врачей местного медицинского сообщества об этом состоянии» [20].

Наиболее часто синдром SCIWORA диагностируют у детей до 8-, 9-летнего возраста [18, 26]. В то же самое время в литературе опубликованы случаи, когда в группе исследуемых пациентов с этим синдромом преобладают лица подросткового возраста [34]. Основными механизмами травмы, приводящими к данному виду повреждений, являются ситуации, при которых практически одновременно происходят гиперэкстензия, гиперфлексия и дистракция позвоночника [17, 19, 22]. Обычно такие резкие и высокоамплитудные движения головы и туловища пациентов возникают при дорожно-транспортных происшествиях, а также во время спортивных тренировок или соревнований по таким видам спорта, как борьба, гимнастика, акробатика, конный спорт [20, 31, 40]. В то же время в литературе описаны клинические случаи развития синдрома SCIWORA у детей при падениях с высоты около 50 см [32]. По данным J. Кнох, у 87% педиатрических пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой диагностируют различные сопутствующие повреждения черепа, грудной клетки, конечностей, таза и внутренних органов [15].

Преимущественное поражение спинного мозга, чем тел позвонков, у детей младшего возраста обусловлено, в первую очередь, анатомо-физиологическими особенностями растущего позвоночника [26, 30]. К ним относят

большую эластичность и растяжимость мышечно-связочно-капсульного аппарата детского позвоночника, чем спинного мозга [7, 27], сверхгидрофильность межпозвонковых дисков [22], менее интенсивное кровоснабжение спинного мозга, чем у взрослых [39], особенности строения позвонков (возрастное недоразвитие крючковидных (полулунных) отростков и более горизонтальную ориентацию суставных отростков на шейном уровне) [7, 23]. В развитии синдрома SCIWORA большое значение имеют физиологическая диспропорция размеров головы и туловища маленьких детей [40], слабость их паравертебральной мускулатуры [24]. Почти все авторы, изучающие SCIWORA, едины во мнении, что шейный уровень позвоночника поражается чаще грудного и поясничного [18, 28]. Так, по данным T. Carroll et al., в структуре повреждений на долю шейного отдела приходится до 87% травм, грудного – 9,5, поясничного – 1,5, одновременно грудного и поясничного уровней – 2% [31]. Применительно к травмам шейного отдела позвоночника у детей младших возрастных групп (до 8-9 лет) патологию чаще диагностируют на уровне кранио-цервикального перехода, у пациентов подросткового возраста – на субаксиальном уровне [15, 20]. В то же время опубликованы научные статьи, в которых приводятся данные когортных исследований о преимущественной диагностике синдрома SCIWORA на грудном уровне позвоночного канала [23, 37]. Так, китайские авторы Z. Zou et al. сообщают, что среди 140 детей с этим синдромом в 77% случаев патология локализовалась на грудном уровне [22].

Большинство авторов в своих публикациях представляют половые различия пациентов с этой патологией пропорцией 2:1, с преобладанием у мальчиков и юношей [26, 29]. В литературе опубликованы сведения и о том, что частота встречаемости синдрома SCIWORA составляет соотношение 2,5:1,0 в пользу лиц женского пола [22].

Ведущими клиническими симптомами заболевания являются преходящая слабость и парестезии в конечностях, чувство «прохождения электрического тока» по позвоночнику [3, 21, 32]. У детей младших возрастных групп родители нередко указывают на слабость в ногах при ходьбе [32]. Вертеброгенный болевой синдром и затруднения дыхания по типу «посттравматического апноэ» регистрируют не у всех пострадавших [4]. При проведении клинического осмотра у пациентов нередко

диагностируют гипертонус мышц разгибателей позвоночника [25], эпизоды энкопреза и энуреза [32].

Исследователи, занимающиеся проблемой SCIWORA, диагностируют у пациентов различные состояния: от незначительного неврологического дефицита (тип D, по шкале F. Frankel) до полного отсутствия двигательной и чувствительной функций (тип A, по шкале F. Frankel) [5, 32, 37]. Кроме шкалы F. Frankel в клинической практике с целью стандартизации осмотра и вынесения неврологического заключения у пациентов с клиническими проявлениями SCIWORA используют шкалу Американской ассоциации спинальной травмы (American Spinal Injury Association (ASIA)) [1, 33].

Поскольку КТ позвоночника не дает в полной мере оценить состояние спинного мозга, в диагностике SCIWORA ведущую роль отводят МРТ [1, 26, 31]. Именно эта процедура позволяет исследовать содержимое позвоночного канала и как никакой другой способ нейровизуализации определить факт и характер повреждений спинного мозга, если таковые имеются. В большинстве случаев в ходе диагностики SCIWORA применяют оба метода исследования – КТ и МРТ [14, 32]. Некоторые исследователи предпочтительно проводят рентгенографию травмированного отдела позвоночника [5, 25, 37]. Важно отметить, что МРТ-критерии поражения спинного мозга у детей с диагнозом SCIWORA нередко выявляют при проведении контрольных исследований, в то время как эта диагностическая процедура, выполненная непосредственно после травмы, может не зафиксировать симптомов патологии [28, 31]. Японские авторы J. Ouchida et al. особо подчеркивают, что «... отсроченное МРТ-исследование может представлять чрезвычайно важную информацию о состоянии спинного мозга после острой травмы позвоночника». Этот вывод авторами был сделан на основании трех серий МРТ-визуализации позвоночника у 68 пациентов с диагнозом SCIWORA: в момент поступления в стационар после получения травмы, через 2 суток и спустя 2 недели с момента госпитализации [11].

Лечение детей с диагнозом SCIWORA проводится как консервативными, так и оперативными методами, при этом общепризнанный стандарт проводимой терапии в настоящее время не разработан [26]. Всем пациентам приписывают соблюдение строгого постельного режима с иммо-

билизацией травмированного отдела позвоночника, чаще всего шейного, ортопедическими изделиями [5, 14, 32, 37]. Физиотерапевтические процедуры также применяют в терапии позвоночно-спинномозговой травмы [25, 32, 37]. Медикаментозная терапия заключается в назначении пациентам препаратов из группы кортикостероидов [31]. Так, S. Sharma et al. [6] и S.P. Mohanty et al. [10] используют для этих целей внутривенное введение метилпреднизолона в первые 48 ч нахождения больных в стационаре. Основным показанием к хирургическому лечению пациентов с синдромом SCIWORA является отсутствие положительной динамики в течение неврологической симптоматики или ее прогрессирование [9]. Чаще всего объем хирургического вмешательства состоит в декомпрессии травмированного отдела спинного мозга посредством ламинэктомии [14]. Китайские авторы С. Qi et al. считают оптимальным сроком оперативного вмешательства первые 3 сут после травмы. По их мнению, основанному на опыте оперативного лечения 57 пациентов с синдромом SCIWORA, чем дальше по времени откладывается вопрос об оперативном вмешательстве, тем хуже прогноз [36].

По данным T. Carroll et al., проанализировавших 31 научную статью, в которой представлен обобщенный опыт диагностики и лечения 433 детей с диагнозом SCIWORA, иммобилизация позвоночника и стероидная терапия были применены у 62,84 и 33,88% травмированных детей соответственно. Оперативному лечению были подвергнуты 3,28% пострадавших [31].

В целом, у большинства пациентов с синдромом SCIWORA регистрируется заметное улучшение неврологического статуса на фоне проводимой терапии. Основной причиной выбора консервативной терапии в лечении данной категории пациентов является отсутствие повреждений со стороны позвонков, требующее их репозиции и стабилизации [26]. Двумя важнейшими предикторами прогноза в течение SCIWORA являются исходный неврологический статус и результаты МРТ [8, 33]. У детей с полным повреждением спинного мозга исход проводимого лечения неблагоприятный в плане регресса неврологической симптоматики. Пациенты детского возраста с легким начальным неврологическим дефицитом имеют все шансы на полное выздоровление [12].

В отдаленном периоде прогноз для здоровья и жизни у детей, перенесших

умеренное по тяжести клинических проявлений состояние SCIWORA, как правило, благоприятный [31, 26]. В то же самое время они могут повторно получить клиническую симптоматику, сходную с первоначальными симптомами SCIWORA. О восьми таких клинических наблюдениях, развившихся в среднем через 2 недели после выписки пациентов из стационаров, сообщают в своей статье D. Pang et al. Все дети повторно повредили позвоночник во время занятий травмоопасными видами спорта (4 чел.) или в результате автоаварий (4 ребенка) [20]. Турецкие авторы N. Yalcin et al. приводят данные о том, что у 4 детей в среднем через 17 месяцев после перенесенной SCIWORA развился нервно-мышечный сколиоз, потребовавший в последующем оперативной коррекции [35].

Заключение. Различные аспекты изолированной травмы спинного мозга у детей продолжают сохранять свою актуальность. В ходе анализа современных научных публикаций, посвященных проблеме SCIWORA, были установлены данные и новые факты, позволяющие расширить кругозор врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь этой категории пациентов. Так, выяснена частота встречаемости данного вида повреждений у детей, показано, в какой возрастной категории наиболее часто травмируются пациенты, установлены основные механизмы травм и уровни спинного мозга, поражающиеся чаще всего. В литературном обзоре приведены анатомо-физиологические особенности растущего позвоночника, обуславливающие преимущественное поражение спинного мозга у детей в сравнении с повреждениями тел позвонков. Подробно описана клиническая симптоматика синдрома SCIWORA, указаны наиболее информативные методы лучевой визуализации полученных детьми травм. Лечение детей с изолированными травмами спинного мозга пациентов проводится как консервативными, так и оперативными методами, при этом все исследователи, статьи которых проанализированы и приведены в настоящем литературном обзоре, отмечают отсутствие единых, общепризнанных алгоритмов, используемых в ходе проводимой терапии. Прогноз для здоровья и жизни детей, перенесших симптоматику синдрома SCIWORA, как правило, благоприятный. Те пациенты, кто имел начальный легкий неврологический дефицит, имеют все шансы на полное выздоровление.

Литература

1. Ошибки диагностики изолированного повреждения спинного мозга у детей / И.Н. Новоселова, И.А. Мельникова, И.В. Понина [и др.] // Вестник восстановительной медицины. - 2021. - Т.20, №2. - С. 109-117.
2. Новоселова И.Н., Мельникова И.А., Понина И.В. [et al.]. Diagnostic errors insulated damage to the spinal cord in children. *Herald of recovery medicine*. 2021; 20 (2): 109-117. doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-2-109-117
3. Рекомендательная база по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с позвоночно-спинномозговой травмой в России: обзор предметного поля / А.К. Дулаев, Д.И. Кутянов, С.В. Искровский [и др.] // Хирургия позвоночника. - 2021. - Т.18, №4. - С. 41-54. doi: 10.14531/ss2021.4.41-54
4. Дулаев А.К., Кутянов Д.И., Искровский С.В. [et al.]. Recommendation base for the provision of specialized medical care to patients with spinal spinal injury in Russia: an object of the subject field. *Spinal surgery*. 2021; 18(4): 41-54. doi: 10.14531/ss2021.4.41-54
5. Ситко Л.А. Клинические и МРТ особенности стабильных повреждений позвоночника и спинного мозга у детей / Л.А. Ситко, А.М. Воробьев // Медицина в Кузбассе. - 2015. - Т.14, №1. - С.57-63.
6. Sitko L.A., Vorobyev A.M. Clinical and MRI Features of stable damage to the spine and spinal cord in children. *Medicine in Kuzbass*. 2015; 14 (1): 57-63.
7. Травматические повреждения спинного мозга у детей / И.И. Ларькин, В.И. Ларькин, А.С. Преображенский [и др.] // Политравма. - 2018. - №4. - С. 46-50.
8. Larkin I.I., Lar'kin V.I., Preobrazhenskiy A.S. Traumatic damage to the spinal cord in children. *Polytrauma*. 4: 46-50.
9. A case of real spinal cord injury without radiologic abnormality in a pediatric patient with spinal cord concussion. / H. Nagasawa, K. Ishikawa, R. Takahashi [et al.] // *Spinal Cord Ser Cases*. - 2017, №3. - P. 17051. doi: 10.1038/scsanc.2017.51
10. Adult Spinal Cord Injury without Radiographic Abnormalities (SCIWORA): Clinical and Radiological Correlations. / S. Sharma, M. Singh, I.H. Wani [et al.] // *J Clin Med Res*. - 2009. - Vol.3, №1. -P. 165-172. doi: 10.4021/jocmr2009.08.1256
11. Basu S. Spinal injuries in children. // *Front Neurol*. - 2012. - №3. - P. 96. doi: 10.3389/fnneur.2012.00096
12. Can magnetic resonance imaging reflect the prognosis in patients of cervical spinal cord injury without radiographic abnormality? / M. Machino, Y. Yukawa, K. Ito [et al.] // *Spine*. - 2011. - Vol.36, №24. - P. 1568-1572. doi: 10.1097/BRS.0b013e31821273c0
13. Cervical Spinal Cord Injury without Computed Tomography Evidence of Trauma: Magnetic Resonance Imaging Prognostic Factors. / R. Martinez-Perez, P.M. Munarriz, I. Paredes [et al.] // *World Neurosurg*. - 2017. - №9. - P. 192-199. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.05
14. Cervical spinal cord injuries without radiographic evidence of trauma: A prospective study. / S.P. Mohanty, N.S. Bhat, K.A. Singh [et al.] // *Spinal Cord*. - 2013. - Vol.51, №11. - P. 815-818. doi: 10.1038/sc.2013.87
15. Delayed Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cervical Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality / O. Ouchida, Y. Yukawa, K. Ito [et al.] // *Spine*. - 2016. - Vol.41, №16. - P. 981-986. doi: 10.1097/BRS.0000000000001505
16. Early MRI finding in adult spinal cord injury without radiologic abnormalities does not correlate with the neurological outcome: a retrospective study / Q. Liu, Q. Liu, J. Zhao [et al.] // *Spinal Cord*. - 2015. - Vol.53, №10. - P. 750-753. doi: 10.1038/sc.2015.45
17. Epidemiology of spinal fractures in children: Cross-sectional study / R. Compagnon, E. Ferrero, J. Leroux [et al.] // *Orthop Traumatol Surg Res*. - 2020. - Vol.106, №7. - P. 1245-1249. doi: 10.1016/j.otsr.2020.06.015
18. Idiopathic Cervical Hematomyelia in a Infant: Spinal Cord Injury without Radiographic Abnormality Caused by a Trivial Trauma? Case Report and Review of the Literature / P. Fiachi, M. Severino, G.M. Ravegnani [et al.] // *World Neurosurg*. - 2016. - №90. - P. 38-40. doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.094
19. Knox J. Epidemiology of spinal cord injury without radiographic abnormality in children: a nationwide perspective. / J. Knox // *J Child Orthop*. - 2016. - Vol.10, №3. - P. 255-260. doi: 10.1007/s11832-016-0740-x
20. Lloyd S. Fracture dislocation of the spine. / S. Lloyd // *Med Rec*. - 1971. - №71. - P. 465-470.
21. Management and Mid-Term Outcome After «Real SCIWORA» in Children and Adolescents / V. Freygang, K. Butz, C.T. Seebauer [et al.] // *Global Spine J*. - 2021. - 2192568220979131. doi: 10.1177/2192568220979131
22. Multicenter study of 37 pediatric patients with SCIWORA or other spinal cord injury without associated bone lesion / D. Brauge, B. Plas, M. Vinchon [et al.] // *Orthop Traumatol Surg Res*. - 2020. - Vol.106, №1. - P. 167-171. doi: 10.1016/j.otsr.2019.10.006
23. Ozlan Izma M.K. Spinal Cord Injury Without Radiological Abnormality (SCIWORA) / M.K. Olzan Izma, I. Zulkhanain, B. Ramli // *Med J Malaysia*. - 2003. - Vol.58, №1. - P. 105-110
24. Pang D. Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality (SCIWORA) in Children / D. Pang, S. Eibach // In book: *Textbook of Pediatric Neurosurgery*. 2017. - P. 1-39. doi: 10.1007/978-3-319-31512-6-134-1
25. Pang D. Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children / D. Pang, J.E. Wilberger // *Neurosurg*. - 1982. - Vol.57, №1. - P. 114-129. doi: 10.3171/jns.1982.57.1.0114
26. Pediatric Spinal Cord Injury without Radiographic Abnormality: the Beijing Experience / Z. Zou, A. Teng, L. Huang [et al.] // *Spine*. - 2021. - Vol.46, №20. - P. 1083-1088. doi: 10.1097/BRS.0000000000004030
27. Pediatric thoracic SCIWORA after during dance practice: a retrospective case series and analysis of trauma mechanisms / J. Ren, G. Zeng, Y.J. Ma [et al.] // *Childs Nerv Syst*. - 2017. - Vol.33, №7. - P. 1191-1198. doi: 10.1007/s00381-017-3407-0
28. Pediatric spinal trauma presenting to a UK major trauma centre / J. Booker, S. Hall, A. Dando [et al.] // *Child Nerv Syst*. - 2021. - Vol.37, №6. - P. 1949-1956. doi: 10.1007/s00381-021-05044-8
29. Physical therapy treatment of a pediatric patient with symptoms consistent with a spinal cord injury without radiographic abnormality: A retrospective case report / R. Butts, O. Legaspi, A. Nocera-Mekel [et al.] // *J Bodyw Mov Ther*. - 2021. - №27. - P. 455-463. doi: 10.1016/j.jbmt.2021.01.008
30. Posttraumatic Spinal Cord Injury without Radiographic Abnormality / K. Atesok, N. Tanaka, A. O'Brien [et al.] // *Adv Orthop*. - 2018. - P. 7060654. doi: 10.1155/2018/7060654
31. Real spinal cord injury without radiologic abnormality in pediatric patient with tight filum terminale following minor trauma: a case report / Q.C. Liang, B. Yang, B. Song [et al.] // *BMC Pediatr*. - 2019. - Vol.19, №1. - P. 513. doi: 10.1186/s12887-019-1894-8
32. Real spinal cord injury without abnormality in pediatric patient with tight filum terminale following minor trauma: a case report / B. Yang, Y.H. Song, P.P. Gao [et al.] // *BMC Pediatr*. - 2019. - Vol.19, №1. - P. 513. doi: 10.1186/s12887-019-1894-8
33. Spinal cord injury radiologic abnormality in children: a systematic review and meta-analysis / C.K. Boese, J. Oppermann, J. Eysel [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. - 2015. - Vol.78, №4. - P. 874-882. doi: 10.1097/TA.0000000000000579
34. Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality (SCIWORA) / C.J. Rozzelle, M. Aarabi, S.S. Dhall [et al.] // *Neurosurg*. - 2013. - Vol.72, №3. - P. 227-233. doi: 10.1227/NEU.0b013e318277
35. Spinal cord injures without radiologic abnormality in children: a systematic review / T. Carroll, C.D. Smith, X. Liu [et al.] // *Spinal Cord*. - 2015. - №53. - P. 842-848. doi: 10.1038/sc.2015.110
36. Spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA): A mere 50-cm fall that matters / K.E. Hon, S.J. Chan, B.K. Ng [et al.] // *Injury Extra*. - 2006. Vol.37, №10. - P. 364-370. doi:10.1016/j.injury.2006.03.021
37. Spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA) in adults: MRI type predicts early neurologic outcome / C.K. Boese, D. Muller, R. Broer [et al.] // *Spinal Cord*. - 2016. - Vol.54, №10. - P. 878-883. doi: 10.1038/sc.2016.13
38. Sports-related Cervical Spine Fracture and Spinal Cord Injury: A Review of Nationwide Pediatric Trends / H. Alas, K.E. Pierce, A. Brown [et al.] // *Spine*. - 2021. - Vol.46, №1. - P. 22-28. doi: 10.1097/BRS.0000000000003718
39. Surgical management of post-SCIWORA spinal deformities in children / N. Yalcin, O. Dede, A. Alanay [et al.] // *J Child Orthop*. - 2011. - Vol.5, №1. - P. 27-33. doi: 10.1007/s11832-010-0306-2
40. The influence of timing of surgery in the outcome of spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA) / C. Qi, H. Xia, D. Miao [et al.] // *J Orthop Surg Res*. - 2020. - Vol.15, №1. - P. 223. doi: 10.1186/s13018-020-01743-1
41. Thoracic spinal cord injury without radiologic abnormality in a pediatric patient case report / J. Iaconis Campbell, F. Coppola, E. Volpe [et al.] // *J Surg Case Rep*. - 2018. - Vol.2018, №1. -P. 250. doi: 10.1093/jscr/rjy250
42. Traumatic atlanto-axial rotator subluxation and dens fracture with subaxial SCIWORA of Brown-Sequard syndrome: A case report / S.K. Kim, D.G. Chang, J.B. Park [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2021. Vol.100, №16. - P. 25588. doi: 10.1097/MD.00000000000025588
43. Traumatic infarction of the spinal cord in children / J.U. Chou, H.J. Hoffman, E.B. Hendrick [et al.] // *J. Neurosurg*. - 1986. - №65. - P. 608-610. doi: 10.3171/jns.1986.65.5.0608
44. Traumatic spinal injuries in children at a single level 1 pediatric trauma centre: report of a 23-year experience / C. Kim, M. Vassilyadis, J.K. Forbes [et al.] // *Can J Surg*. - 2016. - Vol.59, №3. - P. 205-212. doi: 10.1503/cjs.014515
45. Will the Real SCIWORA Please Stand Up? Exploring Clinicoradiologic Mismatch in Closed Spinal Cord Injuries / D. Dreizen, W. Kim, J.S. Kim [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. - 2015. - Vol.205, №4. - P. 853-860. doi: 10.2214/AJR.14.13374
46. K. Yucsoy, K.Z. Yuksel SCIWORA in MRI era // *Clinical Neurol and Neurosurg*. - 2008. - №110. - P. 429-433. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.02.004

В.С. Фомина, Д.К. Гармаева

МАКРО- И МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ COVID-19 НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ БЕРЕМЕННОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.28

УДК 611.018

В статье представлены макро- и микроморфологические характеристики плаценты при физиологической беременности и при COVID-19, по данным отечественной и иностранной литературы. Выполнен поиск иностранных и отечественных научных публикаций, посвященных морфологической оценке плацент здоровых беременных женщин и женщин с подтвержденным диагнозом (положительным результатом ПЦР-теста на вирус SARS-CoV-2) COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, макроскопические изменения, микроскопические изменения, плацента, пуповина, макрометрия, морфологические изменения.

The article presents the macro and micromorphological characteristics of the placenta and umbilical cord during physiological pregnancy and during COVID-19 according to local and foreign literature. A search was made for foreign and local scientific publications on the morphological assessment of the placentas of healthy pregnant women and women with a confirmed COVID-19 diagnosis (positive PCR analysis for the SARS-CoV-2 virus).

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, macroscopic changes, microscopic changes, placenta, umbilical cord, macrometry, morphological changes.

Несмотря на то, что беременность - физиологический процесс, ее реализация является адаптационным механизмом [1]. При этом изменения в организме женщины должны сохраняться в рамках среднестатистических показателей гомеостаза и функциональных показателей как «норма беременности» [6]. Вместе с тем при адаптационных механизмах организм подвергается функциональным изменениям с учетом наследственных, климатогеографических, конституциональных, возрастных и прочих факторов, что, несомненно, влияет на течение беременности [8]. В изучении адаптационных механизмов, функциональных и морфологических показателей плацента является частым объектом исследований анатомов, гистологов, физиологов, патологов [3, 9]. Система «мать-плацента-плод» при физиологической беременности находится в сложной функциональной гармонии. Плацента является промежуточным органом-барьером (гемато-плацентарный барьер), развивающимся при беременности,

способствующим росту и развитию плода, при этом структурно и функционально связывающим мать и плод. Поэтому служит точной записью пренатального опыта ребенка [5]. И, безусловно, актуализация современных морфометрических данных о плаценте, об индивидуальной изменчивости, возрастных, этнических особенностях и изменчивости с учетом влияния внешних факторов необходима в современной медицине. Эти данные могут носить научно-практическую ценность для установления нормы показателей и обеспечить персонализированный подход.

По современным морфометрическим общим данным, плацента имеет дискообразную форму с диаметром 15-20 см и толщиной 2,5-3,5 см, а масса достигает 500-600 г [2]. При физиологической беременности длина пуповины составляет 50-55 см, диаметр – 1-1,5 см (в плодовом отделе до 2-2,5 см) [13]. При эмбриогенезе до 12-16 недель поверхность хориона покрыта ворсинками, часть ворсинок, прилегающих к базальной пластинке, образует плодную часть плаценты (ворсинчатый хорион), а ворсинчатый и гладкий хорион образуют плаценту [9]. В свою очередь, материнская часть плаценты, которая обращена в стенку матки, шероховатая, образована структурами базальной части децидуальной оболочки. Плодовая часть плаценты, которая обращена в сторону плода, покрыта амниотиче-

ской оболочкой [4]. При нормальном течении беременности плацента характеризуется со 2-го триместра преобладанием промежуточных недифференцированных и дифференцированных ворсин, а впоследствии появляются синцитиокапиллярные мембраны. Доля межворсинчатого пространства составляет от 25,5 до 33% в зависимости от возраста, и величина является достаточно стабильной на всем протяжении репродуктивного периода [7]. Доля элементов хориальной пластинки варьирует от 5,0 до 8,0%; элементов материнской части плаценты составляет 1,8-5,2%; межворсинчатого материнского фибриноида – 1,8-5,4%; сосудистого русла ворсин – 5,5-11,4%; их эпителия – 10,5-14,6%; периферических трофобластических элементов – 5,3-6,0%; локальных патогистологических изменений (кальцинатов, воспалительных инфильтратов, участков некроза) – 3,8-7,5%. У зрелой плаценты преобладающими по относительному количеству являются терминальные (30,2-43,5%), зрелые промежуточные (28,0-32,0%) и стволовые (16-18% от общего числа) ворсины; минимально представлены мезенхимальные ворсины (0,5-1,5%) [7].

Морфология плаценты зависит от различных факторов, заболеваний матери и влияния окружающей среды. В настоящее время одна из основных тенденций медицинской науки связана с изучением пандемии

ФОМИНА Валерия Симоновна – врач анестезиолог-реаниматолог ОАРИТ ГБУ РС (Я) «ЯРКБ», аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, fomina.valeria.89@mail.ru, ORCID: orcid.org/0000-0001-9620-9754;
ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, dari66@mail.ru, ORCID: orcid.org/0000-0002-6341-0109.

COVID-19. Через год после признания первой вспышки вирус распространился по всему миру, вызвав глобальную пандемию с числом смертей более 3,1 млн [24]. Еще первые публикации о ретроспективном анализе 10 новорожденных, рожденных от матерей с COVID-19 [27], подтверждали сведения о вертикальной передаче инфекции. Со временем появились разные сведения о пути передачи инфекции и обнаружении вируса в тканях плаценты. Так, несмотря на молекулярные и ультраструктурные данные о выявлении вируса SARS-CoV-2 в тканях плаценты COVID-19-положительных матерей, новорожденные не инфицировались [25]. О тератогенном эффекте инфекции COVID-19 у новорожденных также не сообщалось. Gajbhiye, Modi и др. (2020) отметили, что только у 24 (8%) из 313 новорожденных, рожденных от матерей с COVID-19, был положительный ПЦР тест на SARS-CoV-2 [15], что поднимает важный вопрос о проблеме возможной трансплацентарной вирусной передачи. Примечательно, что материнская инфекция не приравнивается к плацентарной инфекции. Аналогично доказательств вирусной инфекции плаценты не гарантируют внутриутробную вертикальную передачу плоду [19].

В декабре 2021 г. в Словакии авторами Pavel Babal, Lucia Krivosikova и др. был описан клинический случай гибели плода у беременной женщины с подтвержденным COVID-19, но без других примечательных клинических или акушерских расстройств, что указывает на то, что смерть плода является возможным следствием инфекции SARS-CoV-2 во время беременности. При макроскопическом исследовании плацента соответствовала гестационному возрасту, пуповина была с варикозными расширениями. На разрезе плаценты были видны многочисленные сливающиеся серовато-белые области инфаркта и темно-красные очаги с кровоизлиянием. Но авторы предполагают, что вирусная инфекция плода SARS-CoV-2 не была непосредственной причиной гибели плода. Сохранение экспрессии вирусных белков трофобластом приводит к обширному межсвязивому отложению фибрина с последовательным плацентарным инфарктом и ишемией, которые приводят к гибели плода. Это редкое осложнение беременности может возникнуть независимо от тяжести клинического течения COVID-19 у беременной женщины [10].

Швейцарское исследование (Thomas Menter, Kirsten Diana Mertz и др.) описывает случаи трансплацентарной передачи вирусной инфекции SARS-CoV-2 и наличие вирусной РНК как в плаценте, так и пуповине. В иммуногистохимическом исследовании случая острого течения COVID-19 обнаруживали лимфогистиоцитарный виллит, который может быть потенциально связан с инфекцией. А клеточный состав воспалительного инфильтрата был похож на цитомегаловирусный плацентит или хронический виллит. Также в исследовании подтверждают признаки материнской и плодной мальперфузии, которая может иметь связь с измененным состоянием коагуляции, вызванным инфекцией SARS-CoV-2, но это не может быть последовательно доказано в связи со смешанными факторами [18]. Еще одно исследование Lausanna University Hospital (David Baud, Gilbert Greub, и др.) в гистологии плаценты описывает макрофаговые инфильтраты и отложения фибрина, которые авторы, скорее всего, связывают с непосредственной вирусной инфекцией. Однако такой интервиллит может быть другой этиологии и поэтому может быть не связан с присутствием вируса SARS-CoV-2 [12]. Аналогичные сообщения о наиболее часто повторяющихся особенностях, таких как инфаркты, отложения фибрина, были у Zhang P., Salafia C. и др. (2020) и Hecht J.L., Quade B. и др. (2020) [26,16].

Еще одно тематическое исследование, проведенное французскими авторами Alexandre J. Vivanti, Christelle Vaulop-Fellous и др., показало, что при микроскопическом исследовании плацента также имела признаки перивиллита и интервиллитом. В этом случае у новорожденного был положительный результат ПЦР и потребовалась помощь отделения интенсивной терапии для поддержки дыхания [22]. Другая публикация (США, Rebecca N Baergen, Debra S Heller) сообщает о плацентарных гистологических изменениях. В исследовании плацент от 20 женщин был положительный тест ПЦР SARS-CoV-2 при регулярном тестировании во время беременности (от 32 до 40 нед.), 10 плацент показали признаки возможной сосудистой мальперфузии плода или сосудистого тромбоза плода в результате интрамурального отложения фибрина и стромально-сосудистого кариорексиса. Однако контрольной

группы для сравнения не было, что затрудняло интерпретацию выводов. Результаты были в основном низкого качества и могут быть связаны с другими этиологиями [11]. В исследовании Elisheva D. Shanes, Leena B. Mitchal и др. были опубликованы результаты по исследованию плацент 16 ПЦР-положительных женщин. Плаценты были от матерей в возрасте от 16 до 40 лет, при этом 11 материнских инфекций SARS-CoV-2 были диагностированы примерно во время родов и пять были диагностированы ранее во время беременности. Сообщалось, что 12 из 15 плацент 3-го триместра демонстрируют признаки материнской сосудистой мальперфузии: аномальные и поврежденные материнские сосуды, хорангиоз, или децидуальная артериопатия [20]. Это статистически значимые изменения, но поскольку патологические изменения были показаны у матерей с инфекцией SARS-CoV-2 в большинстве случаев, а гистологические признаки плацентарной сосудистой мальперфузии несколько субъективны, эти результаты необходимо интерпретировать с осторожностью [23].

Исследования бразильских ученых 2021 г. указывают на трансплацентарную передачу вируса SARS-CoV-2 только в некоторых случаях (зависит от преморбидного состояния беременной женщины), вирус обнаруживался в амниотической жидкости, пуповине, периферической крови, но исключаются достоверные прямые доказательства о трансплацентарной передаче инфекции и специфических морфологических изменениях плаценты [17]. Также не установлены патогномичные гистологические закономерности в плацентах матерей, инфицированных SARS-CoV-2, как показано в обзоре Sharps M.C., Hayes D.J.L. и др. по 20 исследованиям [21].

Исследование китайских ученых 2020 г., опубликованное в начале 2021 г. (S. Chen, B. Huang и др.), с ретроспективным анализом 3 клинических случаев беременных женщин с инфицированием SARS-CoV-2 в 3-м триместре беременности показывает: изменения плаценты аналогичные проявлениям у женщин с физиологической беременностью, не являющихся инфицированными (контрольная группа), и отсутствие серьезных неблагоприятных исходов беременности. Патологический анализ показывает, что в плацентарной ткани не выявлены морфологические изменения, связанные с вирусной ин-

фекцией и не было обнаружено вертикальной передачи внутриутробной инфекции от матери к плоду [14].

Выводы. Наш литературный обзор показывает разнообразный спектр результатов у женщин, инфицированных SARS-CoV-2. Принимаются меры, чтобы рассматривать беременных женщин как однородную группу, поскольку исходы могут зависеть от текущего состояния беременной женщины с учетом явления COVID-19. При остром COVID-19 может возникнуть заметный лимфоцитоз, который может быть связан с инфекцией плаценты SARS-CoV-2. Кроме того, есть патологические результаты мальперфузии матери и плода, которые могут иметь отношение к измененному коагулятивному состоянию, вызванному инфекцией SARS-CoV-2, однако это не может быть последовательно доказано с учетом множества смешанных факторов. В литературе нами не найдено работ, связанных с описанием морфометрических изменений архитектуры сосудов плаценты и пуповины и других гистологических изменений тканевых структур плаценты, что могло бы дать важную информацию о состоянии плода и перинатальных исходах у женщин с COVID-19.

Литература

- Александрова Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8. – С. 4-10.
- Alexandrova N.V., Baev O.R. Early stages of the formation of the mother-placenta-fetus system. *Obstetrics and gynecology*. 2011. – No.8. – P. 4-10.
- Букритова А.М. Особенности строения плаценты при переносимой беременности / А.М. Букритова, В.О. Полякова, В.М. Болотских, И.М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, вып. 6. – С. 73-86.
- Bukritova A.M., Polyakova V.O., Bolotskikh V.M., Kvetnoy I.M. Features of the structure of the placenta during post-term pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019; 68(6): 73-86.
- Глуховец Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – М.: Грааль, 2002. – С. 448.
- Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Pathology of the afterbirth. M.: Grail, 2002. P. 448.
- К вопросу о морфологии плаценты человека / Е.Д. Луцый, И.В. Митрофанова, Ю.А. Ферхова, Е.Н. Сирик // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9, №1(33). – С. 10-17.
- Lutsay E.D., Mitrofanova I.V., Ferkhova Yu.A., Sirik E.N. On the issue of the morphology of the human placenta. *Orenburg Medical Bulletin*. 2021; 9, No. 1(33). P. 10-17.
- Макроскопические морфологические изменения плаценты, ассоциирующиеся с преэклампсией / И. Мухаммад, М.М. Тусупбекова, Т.Н. Быкова [и др.] // Медицина и экология. 2020; 4(97): 107-115
- Muhammad I., Tusupbekova M.M., Bykova T.N. [et al.]. Macroscopic morphological changes of the placenta associated with preeclampsia. *Medicine and ecology*. 2020; 4(97): 107-115.
- Серов В.Н. Руководство по практическому акушерству / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. 424 с.
- Serov V.N., Strizhakov A.N., Markin S.A. Guide to practical obstetrics. M.: Medical Information Agency, 1997. P. 424.
- Ташматова Н.М. Микроморфометрические показатели структурной организации плаценты / Н.М. Ташматова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – 450 с.
- Tashmatova N.M. Micromorphometric indicators of the structural organization of the placenta. *Modern problems of science and education*. 2015. No. 4. P. 450.
- Ходжаева Ф.К. Морфофункциональные особенности плацент у женщин с дефицитом массы тела и задержкой внутриутробного развития / Ф.К. Ходжаева, А.В. Колобов, М.И. Додхоева // Доклады Академии наук республики Таджикистан. – 2010. 53 (4). – С. 310-316.
- Khodjaeva F.K., Kolobov A.V., Dodkhoeva M.F. Morphofunctional features of placentas in women with body weight deficiency and intrauterine development delay. *Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan*. 2010; 53 (4): 310-316.
- Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 5. – С. 253.
- Ham A. Histology / A. Ham, D. Kormak. M.: Mir, 1983; 5: 253.
- Babal P., Krivosikova L., Sarvaicova L., Deckov I., Szemes T., Sedlackova T., Palkovic M., Kalinakova A., Janega P. Intrauterine Fetal Demise After Uncomplicated COVID-19: What Can We Learn from the Case? *Viruses*. 2021 Dec 19;13(12):2545. doi: 10.3390/v13122545. PMID: 34960815; PMCID: PMC8708385.
- Baergen, R.N., & Heller, D.S. (2020). Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 23(3), 177–180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>.
- Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, Pomar L. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 323: 2198–2200, 2020. doi:10.1001/jama.2020.7233.
- Boss, A.L. Placental formation in early pregnancy: how is the center of the placenta made? *Human reproduction update*. 2018; 24(6): 750-760.
- Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, Nie X, Huang BX. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 May 8;49(5):418-423. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138. PMID: 32114744.
- Gajbhiye R., Modi D., Mahale S. Pregnancy outcomes, newborn complications and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. *medRxiv*. 2020 in press.
- Hecht J.L., Quade B., Deshpande V., Mino-Kenudson M., Ting D.T., Desai N., Dygulska B., Heyman T., Salafia C., Shen D., et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: A series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod. Pathol*. 2020;33:2092–2103. doi: 10.1038/s41379-020-0639-4.
- Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, Yashimoto Y, Vogels CB, Casanovas-Massana A, Vijayakumar P, Geng B, Odio CD, Fournier J, Brito AF, Fauver JR, Liu F, Alpert T, Tal R, Szigeti-Buck K, Perincheri S, Larsen C, Gariepy AM, Aguilar G, Fardelmann KL, Harigopal M, Taylor HS, Pettker CM, Wyllie AL, Cruz CD, Ring AM, Grubaugh ND, Ko AI, Horvath TL, Iwasaki A, Reddy UM, Lipkind HS. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 130: 4947–4953, 2020. doi:10.1172/JCI139569.
- Menter, T., Mertz, K.D., Jiang, S., Chen, H., Monod, C., Tzankov, A., Waldvogel, S., Schulzke, S. M., Hösli, I., & Bruder, E. (2021). Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 88(1), 69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
- Robbins J.R., Bakardjiev A.I. Pathogens and the placental fortress. *Curr. Opin. Microbiol*. 2012;15:36–43. doi: 10.1016/j.mib.2011.11.006.
- Shanes ED. Placental pathology in COVID-19 (Preprint). *MedRxiv* 20093229, 2020. doi:10.1101/2020.05.08.20093229.
- Sharps, M.C., Hayes, D., Lee, S., Zou, Z., Brady, C. A., Almoghrabi, Y., Kerby, A., Tamber, K.K., Jones, C.J., Adams Waldorf, K.M., & Heazell, A. (2020). A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*, 101, 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
- Vivanti, A.J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A., & De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*, 11(1), 3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>.
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303-318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32969772; PMCID: PMC7686875.
- World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2021). Available at: <https://covid19.who.int/> (Accessed April 26, 2021).
- Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2020;99:823–829. doi: 10.1111/aogs.13867.
- Zhang P., Salafia C., Heyman T., Salafia C., Lederman S., Dygulska B. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placentas with pathology and vertical transmission. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2020;2:100197. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100197.
- Zhu, H., Wang, L., Fang, C., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., Xia, S., & Zhou, W. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational pediatrics*, 9(1), 51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>

И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, И.С. Пинелис, А.В. Юркевич

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ И СРЕДСТВ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.29

УДК 616.31-089.5

В обзоре рассматриваются современные аспекты повышения эффективности и безопасности местной анестезии в стоматологии, поскольку специализированная помощь является самой массовой среди населения, что связано с высоким уровнем распространенности кариеса зубов, его осложнений и болезней пародонта. При этом значительная часть клинических случаев требует проведения обезболивания, где адекватная анестезия достигается с учетом психоэмоционального состояния, коморбидности, возраста пациентов, видов анестетиков и технологий блокады ветвей тройничного нерва. В настоящее время данная проблема до конца не решена. В связи с этим постоянно проводятся исследования, направленные на повышение обезболивающего эффекта и безопасности местной анестезии.

Ключевые слова: местная анестезия, анестетики, тройничный нерв, осложнения анестезии, премедикация, эффективность и безопасность обезболивания.

The review examines the current aspects of improving the effectiveness and safety of local anesthesia in dentistry, since specialized care is the most common among the population due to the high prevalence of dental caries, its complications and periodontal diseases. At the same time, a significant proportion of clinical cases require anesthesia, where adequate anesthesia is achieved taking into account the psychoemotional state, comorbidity, age of patients, types of anesthetics and trigeminal nerve ramus block techniques. Currently, this problem has not been completely solved. Therefore, there are the researches increasing the anesthetic effect and safety of local anesthesia.

Keywords: local anesthesia, anesthetics, trigeminal nerve, anesthesia complications, premedication, efficiency and safety of anesthesia.

В настоящее время приоритетными государственными задачами в здравоохранении являются сохранение, укрепление здоровья граждан, повышение качества и доступности оказываемой медицинской помощи, а также подготовка квалифицированных кадров [28, 33]. При этом сохранение функционального состояния органов и тканей полости рта, а также челюстно-лицевой области является одним из необходимых показателей качества жизни населения [14, 43].

В настоящее время стоматология характеризуется историческими этапами развития местной анестезии. В середине прошлого века обезболивание челюстно-лицевой области проводилось с применением многоразовых шприцов типа «Рекорд». В 80-е гг. XX века в стоматологии стали применять одноразовые пластмассовые шприцы. В конце века в практической стоматологии появилась карпульная технология введения местного анестетика,

которая позволила значительно повысить качество анестезии, что связано с удобством и обеспечением стерильности раствора [6, 41].

На сегодняшний день наблюдается развитие медицинской науки, клинической стоматологии, включая и местную анестезию. В связи с этим для совершенствования лечебно-профилактической помощи проводится поиск эффективных средств и методов анестезиологического пособия [17, 43]. Качественная анестезия при стоматологических вмешательствах способствует снижению психоэмоционального состояния пациентов, что в конечном итоге оказывает положительное воздействие на результаты лечения [3].

В клинической практике безболезненные врачебные манипуляции на стоматологическом приеме во многом зависят от качественного обезболивания, которое имеет важное значение для пациента. При этом во врачебном приеме до 80% пациентов по показаниям нуждаются в проведении местной анестезии, что определяет значимость адекватного обезболивания. С учетом изложенного в клинической стоматологии проводятся исследования, направленные на повышение безопасности местной анестезии [25, 34]. В настоящее время в практической деятельности врачей наиболее широко применяется термин «Персонализированный подход», который основывается на знаниях индивидуальных анатомо-топографических особенностей органов и тканей поло-

сти рта, а также челюстно-лицевой области [1, 2, 8, 23]. При этом основным фактором неадекватной анестезии в челюстно-лицевой области является нарушение технологических особенностей ее выполнения, которое требует персонализированного подхода, учитывающего индивидуальные анатомо-топографические особенности челюстей [7]. Тем временем недостаточная эффективность местного обезболивания может быть связана с вариативностью топографии ветвей тройничного нерва, которая в ряде случаев может сопровождаться травматическим повреждением иглой нервов, сосудов, а также жевательных мышц. Несмотря на изучение проблемы местной анестезии, до конца она не решена. В связи с этим исследования, направленные на повышение качества местной анестезии, имеют важное значение [3, 8, 18, 25].

На современном этапе развития стоматологии для проведения качественной местной анестезии имеется достаточный спектр различного оборудования и средств [3, 31, 35]. Кроме того, для повышения эффективности обезболивания используются средства, направленные на купирование психоэмоционального стресса перед стоматологическим приемом [17, 20, 40].

В настоящее время одной из значимых проблем при оказании лечебно-профилактической помощи населению является рациональная психологическая подготовка пациентов к про-

УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4044-3004; **ЧАХОВ Александр Александрович** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, alexalex41169@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6371-0734; **ПИНЕЛИС Иосиф Семенович** – д.м.н., проф. ЧГМА, pinelis1@mail.ru; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., проф., декан факультета, зав. кафедрой ДВГМУ МЗ РФ, г. Хабаровск.

димым врачебным вмешательствам, что связано с их стоматофобией. Тем временем имеются категории больных, имеющих сочетание различных общесоматических заболеваний, приводящих к психоэмоциональному перенапряжению с возможными нарушениями функционального состояния органов и систем организма, которые требуют от врачебного персонала лечебно-профилактических учреждений особого внимания [16, 22]. В связи с этим перед проведением врачебных вмешательств на стоматологическом приеме необходимо уделить особое внимание эмоциональному состоянию, поведению больного и состоянию вегетативной нервной системы. Кроме того, необходимо проводить тщательный сбор анамнеза, в ходе которого выясняется наличие эмоциональных переживаний и «боязни» к стоматологическому лечению [3, 10].

Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день в арсенале клинической стоматологии для выявления психоэмоционального напряжения пациентов используются различные опросники и шкалы определения уровня тревожности.

При этом важное значение в диагностике и профилактике тревожности на стоматологическом приеме имеет профессиональный опыт специалиста, что может позволить своевременно реагировать на возможное предупреждение возникновения различного генеза стоматофобий [24, 26]. Следует отметить, что в определенных клинических ситуациях для проведения адекватной анестезии при стоматологических вмешательствах успешно используются методы премедикации [20, 24]. Премедикация имеет несколько форм, которая характеризуется как неспецифическая и специфическая формы. В основе неспецифической медикаментозной подготовки лежит применение веществ, оказывающих преимущественно периферический М-холинолитический эффект (атропин, скополамин, метацин), снотворное и успокаивающее действие (производные барбитуровой кислоты), небарбитуратов (ноксирон, нембутал), атарактических средств – транквилизаторов, нейролептиков и антигистаминных препаратов [24]. Тем временем применение специфической премедикации в стоматологии способствует устранению психоэмоциональных нарушений в организме пациентов с различным уровнем их коморбидности или снижению степени выраженности выявленного дистресса. С этой целью в практической деятельности

врачей наиболее простыми и удобными являются применение порошков, таблеток и растворов [20].

В настоящее время существуют несколько основных групп средств, которые включают антигистаминные, седативно-снотворные, бензодиазепины, обладающие выраженным успокаивающим действием [12]. С этой целью используются такие препараты, как оксазепам, нитрозепама, медазепам, феназепам, лоразепам, хлордиазепоксид, диазепам, реланиум, мидазолам и дормикум, составляющие группу бензодиазепиновой ряда. Фармакологическое их действие связано с различным уровнем торможения эмоционального и вегетативного центров головного мозга в зависимости от их дозировки [24, 37].

Следует отметить, что больные часто обращаются за помощью по поводу имеющегося болевого симптома в челюстно-лицевой области, с различными стоматологическими заболеваниями, требующими применения обезболивающих и противовоспалительных средств. Данная группа препаратов обладает купированием болевого симптома на рецепторном, проводниковом и ядерном уровнях центральной нервной системы. В связи с этим данные средства успешно применяются как лекарственные препараты, обладающие выраженным обезболивающим действием при различных клинических ситуациях [4, 37]. При этом в стоматологии часто назначаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обладающие широким спектром фармакологического действия на организм – противовоспалительным, антиагрегантным, жаропонижающим и болеутоляющим. Данные свойства НПВС в комплексе повышают эффективность местной анестезии, а также качество оказываемой стоматологической помощи [13, 30].

С учетом вышеизложенного имеет важное значение на стоматологическом приеме профилактика дистресса у пациентов. Так, в настоящее время применяется совершенная компьютеризированная технология для проведения местного обезболивания, которая обеспечивает гарантированный и стабильный успех анестезии, полный контроль над процедурой и снижение страха пациента перед инъекцией [17]. Так, интенсивное развитие инновационных технологий в стоматологии позволило компании «Milestone Scientific» (США) разработать в 1997 г. автоматизированный компьютерный шприц «Wand». Одним из положи-

тельных свойств устройства является отсутствие страха у пациентов перед инъекцией, так как он не воспринимается как обычный шприц [17]. Кроме этого, для местной анестезии применяются электронные инъекционные системы «Sleeper One» и «Quicksleeper» (Dental Hi Tec), а также «Amsa» и «P-Asa» блок-анестезии. Также существует метод введения анестетика в ткани с помощью высокого давления (безыгольный способ). Так, в 2001 г. фирмой «Rosch AG Medizintechnik» (Германия) был разработан безыгольный инъектор нового поколения системы «Injex» размером с шариковую ручку весом 75 г [19].

Следует отметить, что при тяжелых формах физического дискомфорта на стоматологическом приеме пациентов, обратившихся с острым синдромом, эффективна психологическая коррекция [10, 15]. Кроме того, для профилактики эмоционального стресса и боли при высоком операционно-анестезиологическом риске, не купируемом страхе и когда аллергический анамнез препятствует введению местных анестетиков, можно использовать суггестивную терапию. Для снятия тревожности на врачебном приеме успешно применяется воздействие на рефлексогенные зоны путем проведения акупунктуры. При ее применении повышается уровень адаптивного управления органов и систем организма, который способствует профилактике психоэмоционального напряжения во время оказания лечебно-профилактической помощи, что в сочетании с эффективным обезболиванием в челюстно-лицевой области повышает качество и эффективность стоматологической помощи [9]. Кроме того, для снятия ноцицептивной проводимости, идущей со спинальных нейронов с целью воздействия в акупунктурных точках, можно применить чрескожную электронейростимуляцию (ЧЭНС). Эффективность применения ЧЭНС на амбулаторно-поликлиническом приеме в некоторых клинических случаях максимально снижает вероятность назначения пациентам обезболивающих и противовоспалительных средств после врачебного вмешательства. Также в арсенале клинической стоматологии имеется метод электродентоаналгезии (аппарат «Аналгедент») со стимуляцией аурикулярных рефлексогенных зон, где за счет вариабельности частоты и продолжительности стимулирующих импульсов наступает анальгетический эффект [19, 29].

На сегодняшний день местная анестезия в стоматологии в своем арсенале имеет широкий спектр местных анестетиков и способов блокады нервных волокон ветвей тройничного нерва, которые позволяют эффективно контролировать боль при проведении лечебно-профилактических мероприятий [21, 42]. При этом представленные местные анестетики различаются своим составом, которые, с точки зрения совершенствования обезболивания, нуждаются в поиске более благоприятных компонентов, позволяющих повышение его эффективности [5, 25, 32, 38]. Тем временем группа местных анестетиков на основе лидокаина, мепивакаина и артикаина является основным средством для проведения обезболивания в стоматологии [4, 39].

Следует отметить, что на мировом стоматологическом рынке представлены многочисленные местные анестетики, позволяющие сделать выбор средств для проведения адекватного обезболивания челюстно-лицевой области [5, 21, 36]. Кроме этого, в свободной продаже имеются анестетики российских и зарубежных производителей, являющиеся дженериками, отличающимися от оригинальных средств своими дополнительными вспомогательными компонентами в их составе. Для их производства широко используются консерванты и стабилизаторы, включающие сульфит натрия, парабены, а также этилендиаминтетрауксусную кислоту, которая инактивирует ионы металлов (Al, Pb), выходящие из стекла карпулы за счет выщелачивания. Стабилизаторы ЭДТА в составе дженериков могут вызвать у пациентов такие побочные эффекты, как аллергическая реакция, тошнота, рвота, головная боль, локальное раздражение мягких тканей, нарушение функций почек и сердечного ритма [11, 22]. При этом производители дженериков нередко не указывают полный состав анестетика, отличающийся от такового оригинального средства. В связи с этим врачам-стоматологам следует быть внимательными к составу препаратов для обезболивания [5, 27].

Таким образом, в клинической стоматологии успешно применяются различные способы и средства местной анестезии, позволяющие врачам-стоматологам сделать правильный выбор в зависимости от клинического случая. При этом остаются до конца нерешенными проблемы эффективности и без-

опасности местной анестезии, что диктует необходимость дальнейшего изучения с целью ее совершенствования.

Литература

1. Анатомия переднего отдела нижней челюсти у взрослого человека / А.К. Иорданшвили, М.И. Музыкин, А.Е. Нагайко, Е.С. Вербицкий // Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24(3):44-50.
2. Iordanishvili A.K., Muzykin M.I., Nagayko A.E., Verbitsky E.S. Anatomy of the anterior mandible in an adult. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 24(3):44-50. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-3-44-50>
3. Бахмудов Б.Р. Анатомическое обоснование клинической эффективности проводниковой анестезии внутрикостной части подбородочного нерва / Б.Р. Бахмудов, Ю.Л. Васильев, А.Н. Кузин // Стоматология. 2018; 97(2):41-43.
4. Bakhmudov B.R., Vasiliev Y.L., Kuzin A.N. Anatomical substantiation of the clinical efficacy of conduction anesthesia of the intraosseous part of the chin nerve. *Dentistry*. 2018; 97(2):41-43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-3-44-50>
5. Бахмудов Б.Р. Результаты многолетнего опыта использования анестетика Ультракаин Д-С при удалении зубов у беременных женщин / Б.Р. Бахмудов, З.Б. Алиева, М.Б. Бахмудов // Новое в стоматологии. 2019; 4:2-7.
6. Bakhmudov B.R., Alieva Z.B., Bakhmudov M.B. The results of many years of experience in the use of the anesthetic Ultracaine D-S for tooth extraction in pregnant women. *New dentistry*. 2019; 4:2-7. DOI: 10.37988/1811-153X_2019_1_92
7. Бельфер М.Л. Артикаин как местный анестетик в стоматологии / М.Л. Бельфер // Стоматолог-практик. 2017; 1:72-73.
8. Belfer M.L. Articaine as a local anesthetic in dentistry. *Dentist-practitioner*. 2017; 1:72-73.
9. Борисова Э.Г. Клинические и судебно-медицинские аспекты применения анестетиков в амбулаторной стоматологической практике / Э.Г. Борисова, Э.С. Грига, Х.О. Ягмуров // Стоматолог-практик. 2017; 4:42-43.
10. Borisova E.G., Griga E.S., Yagmurov H.O. Clinical and forensic aspects of the use of anesthetics in outpatient dental practice. *Dentist practitioner*. 2017; 4:42-43.
11. Васильев Ю.Л. Состояние вопроса и пути решения стандартизации карпульной технологии (обзор литературы) / Ю.Л. Васильев, С.А. Рабинович // Анестезиология и реаниматология. 2018; 63(2):139-141.
12. Vasilyev YU.L., Rabinovich S.A. The state of the issue and ways to solve the standardization of carpool technology (literature review). *Anesthesiology and resuscitation*. 2018; 63(2):139-141.
13. Волков С.И. Топографо-анатомическое и клиническое обоснование проведения мандибулярной анестезии / С.И. Волков, С.Н. Лебедев, Ю.В. Лебедева // Морфология. 2018; 153(3):61-64.
14. Volkov S.I., Lebedev S.N., Lebedeva YU.V. Topographic-anatomical and clinical justification of mandibular surgery. *Morphology*. 2018; 153(3):61-64.
15. Волков С.И. Способ проведения мандибулярной анестезии на основании топографоанатомических ориентиров / С.И. Волков, С.Н. Лебедев, Ю.В. Лебедева // Стоматология. 2019; 98(3):94-96.
16. Volkov S.I., Lebedev S.N., Lebedeva YU.V. Method of mandibular anesthesia based on topographic and anatomical landmarks. *Dentistry*. 2019; 3:94-96. <https://doi.org/10.17116/stomat20199803194>
17. Гришанин Г.Г. Стресс в стоматологии / Г.Г. Гришанин. - Харьков : Каравелла, 1998. - 168 с.
18. Grishanin G.G. Stress in dentistry. *Harkov : Karavella*, 1998:168.
19. Исследование психоэмоционального состояния пациентов на стоматологическом приеме / Н.Е. Митин, Т.С. Родина, А.В. Гуськов, А.В. Юдин // Клиническая стоматология. 2018; 4(88):80-82.
20. Mitin N.E., Rodina T.S., Guskov A.V., Yudin A.V. Investigation of the psychoemotional state of patients at a dental appointment. *Clinical dentistry*. 2018; 4(88):80-82.
21. Исследование эффективности и безопасности использования 4% раствора артикаина с различным содержанием эпинефрина / Е.Н. Анисимова, С.Н. Ермолов, Л.В. Першина [и др.] // Институт стоматологии. 2017; 1(74):38-40.
22. Anisimova E.N., Ermolyev S.N., Pershina L.V., Letunova N.Yu., Orekhova I.V. Investigation of the effectiveness and safety of using 4% articaine solution with different epinephrine content. *Institute of dentistry*. 2017; 1(74):38-40.
23. Ичинохе Т. Характеристика и выбор седативных средств и клинических стратегий внутривенной умеренной седации при лечении зубов / Т. Ичинохе // Клиническая стоматология. 2021; 97(1):75-79.
24. Ichinohe T. Characteristics and selection of sedatives and clinical strategies for intravenous moderate sedation in dental treatment. *Clinical dentistry*. 2021; 97(1):75-79.
25. Купирование боли после эндодонтического лечения / К.В. Веткова, Е.В. Елохина, Л.М. Ломиашвили [и др.] // Эндодонтия Today. 2020; 18(4):10-13.
26. Vetkova K.V., Elokhina E.V., Lomiashvili L.M., Chekina A.V., Eorev S.M. Relief of pain after endodontic treatment. *Endodontics Today*. 2020; 18(4):10-13. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-4-10-13
27. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
28. Lazarev V.V., Haliullin D.M. Anesthesia and xenon in pediatric dentistry. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
29. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
30. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
31. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
32. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
33. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
34. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
35. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
36. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
37. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
38. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
39. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
40. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
41. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
42. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
43. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
44. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
45. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
46. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
47. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
48. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
49. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
50. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
51. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
52. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
53. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
54. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
55. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
56. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
57. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
58. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
59. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
60. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
61. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
62. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
63. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
64. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
65. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
66. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
67. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
68. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
69. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
70. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
71. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
72. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
73. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
74. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
75. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
76. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
77. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
78. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
79. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
80. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
81. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
82. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
83. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
84. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
85. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
86. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
87. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
88. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
89. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
90. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
91. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
92. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
93. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
94. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
95. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
96. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
97. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
98. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>
99. Лазарев В.В. Анестезия и ксенон в детской стоматологии / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 4:31-35.
100. Лазарев В.В., Халиуллин Д.М. Анестезия и ксенон в педиатрической стоматологии. *Bulletin of anesthesiology and intensive care*. 2019; 4:31-35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37>

17. Овсепян А.П. Анестезия без боли и страха. Кафедра / А.П. Овсепян // Стоматологическое образование. – 2017. – №59. – С.10-12.
- Ovsepyan A.P. Anesthesia without pain and fear. Department. Dentistry education. 2017; 59:10-12.
18. Опыт использования остеоцентральной методики интрасептальной анестезии при лечении кариеса дентина и пульпита постоянных моляров на нижней челюсти / С.А. Рабинович, Т.Д. Бабич, И.А. Зиновьев [и др.] // Клиническая стоматология. 2020; 2(94):18-23.
- Rabinovich S.A., Babich T.D., Zinoviyev I.A., Zinoviyeva A.A., Dashkova O.P., Vasilyev YU.L. Experience of using the osteocentral technique of intraseptal anesthesia in the treatment of dentine caries and pulpitis of permanent molars on the lower jaw. Clinical dentistry. 2020; 2(94):18-23. DOI: 10.37988/1811-153X_2020_2_18
19. Пародонтальное обезболивание. Современные технологии / С.А. Рабинович, Ю.Л. Васильев, Т.Д. Бабич, И.А. Зиновьев. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2019. – С.96
- Rabinovich S.A., Vasilyev Yu.L., Babich T.D., Zinoviyev I.A. Periodontal anesthesia. Modern technologies. M.: GEOTAR-Media, 2019:96.
20. Практические аспекты седации в стоматологии / А.Ю. Зайцев, В.А. Светлов, К.В. Дубровин, Д.Н. Назарян // Стоматология. 2019; 98(4):96-102.
- Zaitsev A.Yu., Svetlov V.A., Dubrov K.V., Nazaryan D.N. Practical aspects of sedation in dentistry. Dentistry. 2019; 98(4):96-102. <https://doi.org/10.17116/stomat20199804196>
21. Рабинович С.А. Системная токсичность местных анестетиков / С.А. Рабинович, Л.А. Заводиленко // Стоматология. 2017; 96(2):36-42.
- Rabinovich S.A., Zavodilenko L.A. Systemic toxicity of local anesthetics. Dentistry. 2017; 96(2):36-42. <https://doi.org/10.17116/stomat201796236-42>
22. Рабинович С.А. Соматические осложнения в условиях стоматологического кабинета (Диагностика и неотложная/экстренная помощь) / С.А. Рабинович, Л.А. Заводиленко. – М.: Гелиопринт, 2017. – С.39.
- Rabinovich S.A., Zavodilenko L.A. Somatic complications in a dental office (Diagnosis and emergency / emergency care). M.: Gelioprint, 2017:39.
23. Раздвоенный канал нижней челюсти / С.Л. Кабак, Ю.М. Мельниченко, Н.А. Саврасова, Н.В. Журавлева // Стоматология. 2018; 97(1):63-66.
- Kabak S.L., Melnichenko Yu.M., Savrasova N.A., Zhuravleva N.V. Bifid mandibular canal. Dentistry. 2018; 97(1):63-66. <https://doi.org/10.17116/stomat201897163-66>
24. Роль премедикации и психотерапевтической подготовки в профилактике психогенных реакций пациента на стоматологическом ортопедическом приеме / А.А. Бизяев, Коннов В.В., Масленников Д.Н. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2016; 3:107-110.
- Bizyaev A.A., Konnov V.V., Maslennikov D.N., Arushanyan A.R., Konnov S.V. The role of pre-medication and psychotherapeutic training in the prevention of psychogenic reactions of a patient at a dental orthopedic appointment. Contemporary issues of science and education. 2016; 3:107-110.
25. Стоматологическая помощь пациентам с риском развития побочных реакций на местные анестетики / А.В. Кузин, А.П. Шафранский, З.М. Измайлова, Г.В. Ремизов // Стоматология. 2018; 97(6):63-66.
- Kuzin AV, Shafransky AP, Izmailova ZM, Remizov GV. Dental care for patients at risk of adverse reaction to local anesthetics. Dentistry. 2018; 97(6):63-66. <https://doi.org/10.17116/stomat20189706163>
26. Стоматофобия у подростков: методы выявления и предупреждения / Т.Ю. Гречко, И.В. Корецкая, В.А. Урядникова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. 2018; 21(2):28-32.
- Grechko T.Yu., Koreckaya I.V., Uryadnikova V.A., Ereemeeva P.S., Oganisyan G.T. Stomatophobia in adolescents: methods of detection and prevention. Applied information aspects of medicine. 2018; 21(2):28-32.
27. Туркина А.Ю. Состав и свойства препаратов для местной анестезии на основе артикаина / А.Ю. Туркина // Dental Tribune Russia. 2018; 1:5-6.
- Turkina A.Yu. The composition and properties of drugs for local anesthesia based on articaine. Dental Tribune Russia. 2018; 1:5-6.
28. Хасянов А.Ш. Качество жизни пациентов, нуждающихся в хирургическом ортогнатическом лечении / А.Ш. Хасянов, В.Д. Вагнер, Л.Е. Смирнова // Институт стоматологии. 2017; 1:18-20.
- Hasyanov A.Sh., Vagner V.D., Smirnova L.E. The quality of life of patients in need of surgical orthodontic treatment. Institute of dentistry. 2017; 1:18-20.
29. Шикова Е. Актуальность применения нейромускулярной концепции в ортодонтии / Е. Шикова // Dental Market. 2017; 3:39-44.
- Shikova E. The relevance of the application of the neuromuscular concept in orthodontics. Dental Market. 2017; 3:39-44.
30. Экспериментальное исследование по оценке эффективности местноанестезирующей активности новой диметилфенилацетамид-содержащей фармацевтической композиции при хроническом периодонтите / Е.В. Блинова, Е.В. Семелева, А.М. Шилова [и др.] // Стоматология. 2020; 99(2):11-16.
- Blinova EV, Semeleva EV, Shilova AM, Vediaeva AP, Blinov DS, Skachilova SYa, Vasilyev YuL, Vasilkina OV, Samishina EA, Meilanova RD. Experimental study of the effectiveness of local anesthetic activity of a new dimethylphenylacetamide-containing pharmaceutical composition in chronic periodontitis. Dentistry. 2020; 99(2):11-16. <https://doi.org/10.17116/stomat20209902111>
31. Allen G., Chan D., Gue S. Investigation and Diagnosis of an Immediate Allergy to Amide Local Anaesthetic in a Paediatric Dental Patient. Australian Dental J. 2017; 62(2):241-245.
32. Anesthetic efficiency of articaine versus lidocaine in the extraction of lower third molars: a meta-analysis and systematic review. Zhang A., Tang H., Liu S., Ma C., Ma S., Zhao H. J. Oral Maxillofac. Surg. 2019; 77:18-28. DOI: 10.1016/j.joms.2018.08.020
33. Bartold P.M. Personalized/Precision Dentistry - The Future of Dentistry? Australian Dental J. 2017; 62(3):257-259.
34. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews / Moore P.A., Ziegler K.M., Lipman R., Aminoshariae A. J. Am. Dent. Assoc. 2018; 149(4):256-265. DOI:10.1016/j.adaj.2018.02.012
35. 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. J. Am. Dent. Assoc. 2018; 149(2):147-149.
36. Comparison of onset anesthesia time and injection discomfort of 4% articaine and 2% mepivacaine during teeth extractions. Gazal G., Alharbi R., Fareed W. Omar E., Alolayan A.B., Al-Zoubi H., Alnazzawi A.A. Saudi J. Anaesth. 2017; 11(2):152-157. doi: 10.4103/1658-354X.203017.
37. Effect of premedication to provide analgesia as a supplement to inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. Lapidus D., Goldberg J., Edward H. Ram S., Clark G., Enciso R. J. Am. Dent. Assoc. 2016; 147(6):427-437. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.01.006>
38. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. George St. G., Morgan A., Meehan J., Moles D.R., Needleman I., Ng Y.L., Petrie A. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 7(7):CD006487. doi: 10.1002/14651858.CD006487.pub2.
39. Stirrup P., Crean S. Does articaine, rather than lidocaine, increase the risk of nerve damage when administered for inferior alveolar nerve blocks in patients undergoing local anaesthesia for dental treatment? British Dental Journal. 2019; 226(3):213-223. DOI: 10.1038/sj.bdj.2019.98
40. Shehabi Z., Flood C., Matthew L. Midazolam use for dental conscious sedation: how safe are we? British Dental Journal. 2018; 224(2):98-104. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.1042
41. Trayner K., Nguyen M., Bagg J. Use of safety syringes for administration of local anaesthesia among a sample of UK primary care dental professionals. British Dental Journal. 2018; 225:957-961.
42. Vigneswaran T. Aravind R. Vijay A randomized study of 4% articaine versus 2% lignocaine for surgical removal of the third molar. Drug Invent. Today. 2019; 12:632-635.
43. Wright F. Local anaesthesia in dentistry, second edition : Book Review. British Dental Journal. 2018; 225:7.

Н.А. Хонина, А.В. Федорова, Е.А. Сметаненко, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И МИЕЛОИД- НЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК: РОЛЬ В ГЕСТАЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.30

УДК 612.017.1 611.018.1 618.3

В обзоре представлены данные об иммуномодулирующей роли ангиогенных факторов и миелоидных супрессорных клеток. Показаны механизмы, играющие ключевую роль в формировании баланса про- и антиангиогенных факторов, значение фактора роста эндотелия (VEGF), плацентарного ростового фактора (PlGF) и миелоидных супрессорных клеток (MDSC, MC) в развитии гестационной иммуносупрессии. Представлены данные о молекулярных механизмах иммуносупрессии, экспрессии чек-поинт молекул, которые играют главную роль в подавлении реакций клеточного иммунитета. Охарактеризована роль тирозинкиназных рецепторов для белков семейства VEGF - VEGF-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) в регуляции иммунных реакций. Представлены данные о кроссрегуляторном взаимодействии ангиогенных факторов и миелоидных супрессорных клеток и иммуномодулирующем влиянии на реакции клеточного иммунитета. Нарушение данных механизмов может быть связано с развитием гестационных осложнений, в частности преэклампсии. На основании представленных данных рассматривается возможность оценки VEGF и MC у беременных как прогностического маркера развития гестационных осложнений.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), миелоидные супрессорные клетки (MDSC, MC), преэклампсия.

The review presents data on the immunomodulatory role of angiogenic factors and myeloid suppressor cells. The mechanisms that play a key role in shaping the balance of proangiogenic and antiangiogenic factors, the role of endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF) and myeloid suppressor cells (MDSC, MS) in the development of gestational immunosuppression are shown. Data are presented on the molecular mechanisms of immunosuppression, the expression of check-point molecules that play a major role in the suppression of cellular immunity reactions. The role of tyrosine kinase receptors for proteins of the VEGF family - VEGF-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) in the regulation of immune responses has been characterized. Data are presented on the cross-regulatory interaction of angiogenic factors and myeloid suppressor cells and the immunomodulatory effect on cellular immunity responses. Disturbance of these mechanisms may be associated with the development of gestational complications, in particular preeclampsia. Based on the presented data, the possibility of evaluating VEGF and MS in pregnant women as prognostic biomarkers of preeclampsia is considered.

Keywords: vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF), myeloid suppressor cells (MDSC), preeclampsia.

Процесс образования новых кровеносных сосудов играет значительную роль при многих физиологических и патологических состояниях. Наиболее интенсивно неоангиогенез осуществляется в период эмбрионального развития, при беременности и репарации тканей [32]. В патологических условиях активация ангиогенеза

ассоциирована с прогрессированием солидных опухолей и лимфопролиферативных заболеваний, поскольку неоангиогенез является ключевым процессом в развитии опухоли и ее метастазирования [33].

В регуляции ангиогенеза принимают участие как активирующие, так и ингибирующие ангиогенные факторы [28]. Как при опухолевом процессе, так и во время беременности устанавливается баланс про- и антиангиогенных факторов [9]. Образование новых сосудов осуществляется за счет двух механизмов – ангио- и васкулогенеза. Ангиогенез – это процесс неоваскуляризации из уже существующих кровеносных сосудов, в то время как васкулогенез – это процесс образования кровеносных сосудов из клеток-предшественников ангиобластов. Во время беременности происходят процессы как васкулогенеза, так и ангиогенеза, в которых ключевую роль играют белки семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [28].

Исследования последних лет расширили представление о роли проангиогенных факторов, в частности

VEGF-A, в регуляции иммунных реакций. Известно, что VEGF-A значительно снижает цитотоксическую активность Т-клеток, может способствовать увеличению количества регуляторных Т-клеток (Tregs) и миелоидных супрессорных клеток (MDSCs), а также препятствовать дифференцировке и активации дендритных клеток (ДК) [10]. В основном, белки семейства VEGF оказывают свои влияния на функции Т-клеток через связывание с рецептором 2 типа (VEGFR-2) [32], в то время как функция рецептора 1 типа (VEGFR-1) остается неясной. Поскольку селективным лигандом для VEGFR-1 является плацентарный фактор роста (PlGF), также относящийся к белкам семейства VEGF, изучение влияния PlGF на функции Т-клеток позволяет оценить роль VEGFR-1-сигналинга в регуляции функций Т-лимфоцитов. При этом выявление иммуномодулирующих свойств данного фактора позволяет раскрыть новые механизмы Т-клеточной иммуносупрессии в условиях неоангиогенеза [2].

Рецепторы к VEGF. Известно 3 вида тирозинкиназных рецепто-

ХОНИНА Наталья Алексеевна – д.м.н., в.н.с. ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», проф. Института медицины и психологии НГУ, nkhonina@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6757-3896; **ФЕДОРОВА Анастасия Валерьевна** – ординатор 2 года ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», aceshka@yandex.ru; **СМЕТАНЕНКО Екатерина Александровна** – аспирант 3 года ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», alekta5@yandex.ru, 0000-0001-6585-3213; **ПАСМАН Наталья Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой НГУ, nmpasman@gmail.com, orcid.org/0000-0002-6095-1954; **ЧЕРНЫХ Елена Рэмовна** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лаб. ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», ct_lab@mail.ru, orcid.org/0000-0003-2346-6279.

ров для белков семейства VEGF - VEGFR-1 (также называемый Flt-1), VEGFR-2 (также называемый KDR/Flk-1) и VEGFR-3 (Flt-4); и в качестве корецептора выступают нейропилин-1 (NRP-1) и нейропилин-2 (NRP-2) [9]. Нейропилины содержат внеклеточную часть, трансмембранный сегмент и короткий (примерно 40 аминокислотных остатков) внутриклеточный домен, который лишен ферментативной активности [9]. Также NRP-1 и NRP-2 могут образовывать комплексы друг с другом и функционировать в кооперативном режиме [28]. Нейропилины, выступая корецепторами, увеличивают аффинность VEGF к VEGFRs [34].

Таким образом, белки семейства VEGF стимулируют клеточный ответ путем связывания с рецепторами с тирозинкиназной активностью на поверхности клетки, и активизация данных белков осуществляется путём их трансфосфорилирования [28]. Каждый VEGF-рецептор имеет внеклеточную часть, состоящую из 7 иммуноглобулинподобных участков; внутриклеточную часть, содержащую тирозинкиназный домен; и один трансмембранный участок. В результате альтернативного сплайсинга рецепторы могут быть мембраносвязанные и свободные.

Рецептор VEGFR-2 связывает VEGF-A с высокой аффинностью, а также может связывать VEGF-C и VEGF-D [32]. Он опосредует основные свойства VEGF-A - активацию ангиогенеза и повышение проницаемости эндотелия, к тому же, при связывании с этим рецептором реализуется иммуномодулирующая активность VEGF-A, проявляющаяся в ингибировании функции Т-лимфоцитов [34]. Известно, что VEGFR-1 связывает VEGF-A, VEGF-B и PlGF, но его роль изучена недостаточно (полагают, что он модулирует сигналы VEGFR-2) [28]. Ещё одна функция VEGFR-1 заключается в том, что он может выступать в качестве «пустого» рецептора, изолируя белок VEGF от рецептора VEGFR-2 (что особенно важно при ангиогенезе во время развития плода). Недавно было показано, что активация VEGFR-1 при связывании с PlGF на иммунных клетках может модулировать функции последних [8].

Иммуномодулирующие функции факторов семейства VEGF. Хорошо известно об ангиогенной роли всех вышеперечисленных факторов, и, в меньшей степени, об иммуномодулирующих свойствах VEGF-A и PlGF. Помимо стимуляции неоангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов обла-

дает иммуносупрессивной функцией, что проявляется в способности подавлять функции Т-лимфоцитов, дифференцировку и активацию дендритных клеток (ДК), а также стимулировать увеличение количества Т-регуляторных клеток (Tregs) и миелоидных супрессорных клеток (MDSCs) [33 34].

Взаимодействие VEGF-VEGR приводит к активации сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K-Akt (PI3K-Akt signaling pathways, Akt сигнальный путь) как в CD4⁺ Т-клетках человека, как и в эндотелиальных клетках [6]. Показано, что активированные Т-клетки отличаются повышенной экспрессией VEGFR-2 [34]. В дополнение к прямым иммуномодулирующим эффектам VEGF-A показано его опосредованное действие на Т-клетки за счет комбинации с циклооксигеназой, активируя FasL (Fas-лиганд). [34]. Передача сигнала апоптоза осуществляется при связывании мембранной формы FasL с Fas-рецепторами, которые экспрессируются на мембране другой клетки.

Показано, что VEGF-A, продуцируемый в микроокружении опухоли, усиливает экспрессию ингибиторных check-point молекул, включая PD-1 (Programmed cell death 1; CD279), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152), TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3) и LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3), которые участвуют в делеции CD8⁺ Т-клеток. Таким образом, VEGF-A значительно снижает цитотоксическую активность Т-клеток [23].

Повышение продукции VEGF приводит к генерации Tregs, которые обладают супрессорными свойствами и могут способствовать снижению количества эффекторных Т-клеток и подавлять их пролиферацию [34]. Известно, что в негативной регуляции иммунного ответа участвуют различные типы Tregs, включая CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, CD8⁺CD25⁺FOXP3⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁺ клетки. При этом VEGFR-2 избирательно экспрессируется FOXP3^{high} Tregs, что свидетельствует об участии VEGFR-2 в индукции супрессорной активности регуляторных клеток [12].

Факторы семейства VEGF подавляют созревание дендритных клеток, которые являются антигенпрезентирующими клетками и действуют как посредники между врожденной и адаптивной иммунной системой [14]. Незрелые ДК экспрессируют относительно низкие уровни поверхностных MHC-IMHC-II (major histocompatibility

complex) и костимуляторных молекул, таких как CD80 и CD86 [34]. Зрелые ДК характеризуются повышенной способностью к процессингу антигенов [14]. Активированные ДК отличаются от покоящихся зрелых ДК по экспрессии более высокого уровня MHC и костимуляторных молекул и продукции цитокинов. При этом созревание и активация могут происходить одновременно [14]. Таким образом, факторы, которые препятствуют дифференцировке, созреванию и активации ДК, могут привести к формированию толерогенных ДК. Согласно исследованиям, VEGF-A может быть одним из таких факторов. Так, было показано, что повышенный уровень VEGF-A связан с наличием незрелых ДК в периферической крови онкологических больных [34]. Вероятно, связывание VEGF с VEGFR блокирует активацию транскрипционного ядерного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к ингибированию созревания ДК.

Фактор роста эндотелия сосудов может рекрутировать моноциты к опухоли и способствовать генерации макрофагов, ассоциированных с опухолью (MAO), которые характеризуются низкой антиген-презентирующей способностью, сниженной цитотоксической функцией и высокой продукцией IL-10, TGF-β и простагландинов. Большинство MAO представляют макрофаги 2 типа (M2) с толерогенной активностью, которые способствуют прогрессированию опухоли и метастазированию [34].

Иммуномодулирующие свойства PlGF исследованы в меньшей степени. Тем не менее показано, что данный ангиогенный фактор при связывании с VEGFR1 способен подавлять дифференцировку дендритных клеток и индуцировать толерогенный фенотип ДК, ингибируя их Th1-стимулирующую активность [3, 24]. Проведенные нами исследования показали, что активация Т-лимфоцитов сопровождается выраженным усилением экспрессии VEGFR1. При связывании PlGF с VEGFR1 ингибируется пролиферация Т-клеток, оказывая эффект как на CD4, так CD8 Т-клетки [2]. Кроме того, добавление PlGF к Т-клеткам, активированным через Т-клеточный рецептор, усиливает экспрессию VEGFR1 и VEGFR2 [8].

Миелоидные супрессорные клетки. В последние годы появились новые данные, расширяющие наше представление о роли VEGF как иммунорегуляторного фактора. Так, согласно исследованиям, VEGF способен индуцировать генерацию миелоидных

супрессорных клеток (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC) (MC), обладающих выраженной супрессорной активностью [5, 29].

Миелоидные супрессоры – клетки костного мозга миелоидного происхождения, которые образуются из гемопозитических предшественников, накапливаются в костном мозге и затем поступают в периферическую кровь, лимфоузлы и другие органы иммунной системы [16]. Первоначально MC представляют гетерогенную популяцию незрелых миелоидных клеток, обладающих выраженной супрессорной активностью. В дальнейшем MC аккумулируются в периферических лимфоидных органах и способны дифференцироваться в зрелые миелоидные клетки – макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты. В настоящее время у человека охарактеризованы 3 популяции MC – моноцитарные (M-MDSC), гранулоцитарные (PMN-MDSC или G-MDSC) и ранние MC (e-MDSC) [6]. В периферической циркуляции регистрируются все типы MC: CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{low}CD15⁻ M-MDSC; CD11b⁺CD14⁺CD15⁺ PMN-MDSC и Lin⁻ HLA-DR⁺CD33⁺ e-MDSC [13]. Ряд авторов рассматривает MC как ключевую популяцию регуляторных клеток, способных контролировать иммунный ответ [29], в том числе при развитии воспаления, травмах, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, а также при беременности [5, 18, 19, 26, 25].

Регуляторная роль MC обусловлена экспрессией целого ряда не только поверхностных супрессорных молекул – CD73, ADAM17, PD-L1, галектин-9 (Gal-9), но и внутриклеточных маркеров, таких как аргиназа 1 (Arg 1), iNO-синтаза (iNOS), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) [7, 15]. Экспрессия большого количества супрессорных молекул на MC, которые связываются с соответствующими рецепторами на клетках, приводит к подавлению иммунного ответа и формированию иммуносупрессии и гибели Т-лимфоцитов. Одним из таких механизмов является активация ингибиторных *check-point* молекул, в частности взаимодействия PD-L1 с рецептором смерти – PD-1 (Programmed Cell Death 1), который присутствует на всех Т-клетках [7]. К подавлению активности Т-клеток и генерации MC приводит взаимодействие Gal-9 с рецептором TIM-3, который экспрессируется на поверхности CD4 и CD8 лимфоцитов [30].

Нарушение метаболизма и дефицит аргинина и триптофана вследствие повышенной продукции Arg 1

и активации IDO может приводить не только к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов, но и супрессии макрофагов и дендритных клеток [22]. Также следует отметить способность MC продуцировать супрессорные цитокины (IL-10, TGF-β1), что в совокупности с экспрессией целого ряда супрессорных молекул усиливает их регуляторную активность [19].

Представленные данные свидетельствуют о регуляторных свойствах VEGF и MC, что проявляется подавлением функций эффекторных клеток и активацией лимфоцитов с супрессорными свойствами.

Роль VEGF и MC в развитии гестационных осложнений. Процессы ангио- и васкулогенеза и формирование иммунологической толерантности являются необходимыми условиями успешной плацентации и развития беременности. Развитие поздних гестационных осложнений во многом обусловлено нарушением эндотелиальной функции, что приводит к развитию преэклампсии (ПЭ). Преэклампсия – это мультисистемное патологическое состояние, которое развивается после 20 недель беременности, характеризуется появлением симптомов артериальной гипертензии, протеинурии и до настоящего времени остается одной из пяти основных причин материнской смертности [1, 20].

Формирование плаценты во время беременности и сопутствующие ей изменения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему матери, представляют собой строго регламентированную последовательность событий. Нормальное созревание и развитие плацентарной ткани необходимы для обеспечения развивающегося плода питательными веществами и кислородом. Нарушение ангиогенеза в плаценте определяет неполное ремоделирование спиральных артерий матки и, как следствие, недостаточную перфузию плаценты и дисбаланс продукции ангиогенных и антиангиогенных факторов клетками трофобласта, что в конечном итоге может привести к задержке внутриутробного развития плода или ПЭ [1, 4, 20]. Ишемия и гипоксия, возникающие в результате нарушенной инвазии трофобласта, приводят к увеличению продукции провоспалительных цитокинов в плаценте. Состояние гипоксии запускает каскад реакций, при котором происходит активация группы транскрипционных факторов: HIF-1-α и HIF-2-α (факторы, индуцируемые гипоксией – 1-альфа, 2-альфа), которые запускают синтез стимуляторов ангио-

генеза, в частности, фактора VEGF [6, 4, 31].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ишемия плаценты, которая развивается вследствие эндотелиальной дисфункции с последующим высвобождением плацентарных антиангиогенных факторов в кровоток, имеет определяющее значение в развитии ПЭ. В настоящее время рассматривается возможность использовать VEGF, PlGF, эндоглин (sEng) и ингибин в качестве биомаркеров своевременного прогнозирования развития ПЭ [1, 21]. Ключевыми молекулами, регулирующими ранние изменения сосудов плаценты, являются VEGF-A, PlGF, а также рецепторы Flt-1 (VEGFR-1) и KDR (VEGFR-2). И VEGF, и PlGF циркулируют в высокой концентрации во время беременности, и их снижение может привести к плохой васкуляризации и нарушению развития сосудов во время инвазии трофобласта [6, 27]. Известно, что уровень sFlt-1 повышается в крови пациенток с ПЭ [10]. Согласно экспериментальным данным, sFlt-1, полученный из ворсин хориона у женщин с ПЭ, индуцировал антиангиогенное состояние, которое было нивелировано блокадой sFlt-1. При введении sFlt-1 беременным крысам появлялись характерные признаки ПЭ: гипертензия, гломерулярный эндотелиоз и протеинурия [17]. Другим антиангиогенным фактором, секретируемым плацентой, который повышается у женщин с ПЭ, является растворимый эндоглин (Eng). Повышение концентрации sEng наблюдается в сыворотках крови женщин с ПЭ [6]. Точная роль этих молекул во время беременности и плацентации неясна, но предполагается, что Eng через TGF-β может играть определенную роль в развитии ПЭ [6].

Таким образом, значительное снижение выработки ангиогенных факторов – PlGF, VEGF, а также увеличение продукции антиангиогенных факторов – sEng и sFlt-1, связаны с патогенезом ПЭ [6]. Действительно, блокирование VEGF антагонистами VEGF у онкологических больных с помощью моноклональных антител (бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта) может приводить к развитию состояния, очень схожего с развитием ПЭ – тяжелой гипертензии и протеинурии, а также к эклампсической картине по типу лейкоэнцефалопатии [17].

В последние годы появились данные об участии MC в индукции физиологической иммуносупрессии при наступлении беременности [18, 26]. Однако данные о содержании MC при

беременности и их значении в гестационном процессе представлены немногочисленными работами. Так, было выявлено повышение числа МС в периферической крови у беременных по сравнению с небеременными и снижение МС у женщин с угрозой выкидыша [11]. Повышение доли МС происходит и на локальном уровне в зоне фетоплацентарного комплекса. Плацентарные МС смещают Т-клеточный ответ в сторону Th2 типа, подавляя пролиферацию Th1 типа. В данном случае механизмом подавления Т-клеток может служить повышенная экспрессия Arg1 и NOS2 (синтаза оксида азота), а также продукция ROS (рецептор тирозин киназы) и IDO [15]. В качестве индуктора генерации МС может выступать VEGF, уровень которого также повышается во время беременности [8].

Таким образом, иммуномодулирующая активность ангиогенных факторов и миелоидных супрессорных клеток играет значительную роль в индукции и поддержании физиологической толерантности к антигенам плода, а нарушения их функций можно рассматривать как прогностический фактор развития гестационных осложнений.

Литература

1. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, Е.Г. Пицхелаури [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 24-31.
2. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitskhelauri E.G. [et al.]. Preeclampsia today: pathogenesis and possibilities of prediction and treatment Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2016;15(3): 24-31.
3. Сигналинг через рецептор к фактору роста эндотелия сосудов 1-го типа как новый механизм подавления Т-клеток при опухолевом неоангиогенезе / Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова [и др.] // Мед. иммунология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 653-660. doi: org/10.15789/1563-0625-2019-4.
4. Chernykh E.R., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A. [et al.]. Vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling as a novel mechanism of T cell suppression in tumor neoangiogenesis. Medical Immunology. 2019; 21(4): 653-660.]
5. Фактор роста плаценты модулирует ответ активированных *in vitro* Т-клеток / Е.А. Сметаненко, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 158-166. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-158-166.
6. Smetanenko E.A., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A. [et al.]. Placental growth factor modulates the response of *in vitro* activated T cells. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(4): 158-166.] doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-158-166.
7. Angiogenic Marker Prognostic Models in Pregnant Women With Hypertension / Perry H., Binder J., Kalafat E. [et al.] // Hypertension. – 2020. – V. 75. – P. 755–761
8. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment / N. Horikawa, K. Abiko, N. Matsumura [et al.] // Br J Cancer. 2020. V. 122(6). P. 778-788. doi: 10.1038/s41416-019-0725-x.
9. Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia / I.C. Weel, R.N. Baergen, M. Romão-Veiga [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – V. 11, № 6.
10. Bergenfelz C. The Generation and Identity of Human Myeloid-Derived Suppressor Cells / Bergenfelz C., Leandersson K. // Front. Oncol. – 2020. – V. 10: 109. doi.org/10.3389/fonc.2020.00109.
11. Binding of the placental growth factor to VEGF receptor type 1 modulates human T cell functions / O.Yu. Leplina, E. Smetanenko, M. Tikhonova [et al.] // J Leukoc Biol. – 2020. – V. 108. – P. 1013-1024. doi: 10.1002/JLB.2A0420-723RR
12. Circulating levels of angiogenic factors and their association with preeclampsia among pregnant women at Mulago National Referral Hospital in Uganda / Nabweyambo S., Sande O.J., McGovern N. [et al.] // PLOS ONE. – 2021. doi: org/10.1371/journal.pone.0251227.
13. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and placental growth factor during pregnancy in normotensive women in KwaZulu-Natal, South Africa / M. Ogunlola, P. Reddy, M.N. Sibiya [et al.] // Afr Health Sci. – 2019. – V. 19. – P. 1821-1832.
14. Continuous activation of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells during pregnancy is critical for fetal development / Shi M., Chen Z., Chen M. [et al.] // Cell Mol Immunol. – 2021. – V. 18 (7). – P. 1692-1707. doi: 10.1038/s41423-021-00704-w
15. Direct and Indirect Modulation of T Cells by VEGF-A Counteracted by Anti-Angiogenic Treatment / Bourhis M., Palle J., Galy-Fauroux I. [et al.] // Front Immunol. – 2021. – 12:616837. doi: org/10.3389/fimmu.2021.616837.
16. Gabrilovich D.I. / Myeloid-derived suppressor cells / D.I. Gabrilovich // Cancer Immunol Res. – 2017. – V. 5, N. 1. – P. 3-8. doi:10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
17. Gardner A. Dendritic cells and cancer immunity / A. Gardner, B. Ruffell // Trends Immunol. – 2016. – V. 37. – P. 855–865.
18. Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Accumulate in Human Placenta and Polarize toward a Th2 Phenotype / N. Kostlin, K. Hofstadter, A.L. Ostermeir [et al.] // J Immunol. – 2016. – V. 196(3). – P. 1132–45. doi: 10.4049/jimmunol.1500340.
19. Immature CD11b + Gr1+ myeloid cells that acquire immunosuppressive capability, also known as myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), are a heterogeneous population of cells that regulate immune responses / M.P. Udumula, S. Sakr, S. Dar [et al.] // Mol Metab. – 2021. – 53:101272. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101272.
20. Jim B. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications / B. Jim, S.A. Karumanchi // Semin Nephrol. – 2017. – V. 37. – P. 386–397.
21. Kostlin-Gille N. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Pregnancy and the Neonatal Period / N.C. Kostlin-Gille N., C. Gille // Front. Immunol. – 2020. – V. 11, 584712.
22. Kowalska W. Monocytic MDSC as a source of immunosuppressive cytokines in chronic lymphocytic leukemia (CLL) microenvironment / W. Kowalska, A. Bojarska-Junak // Folia Histochem Cytobiol. – 2020. – V. 58 (1). – P. 25-36. doi: 10.5603/FHC.a2020.0006.
23. Lecarpentier E. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia / E. Lecarpentier, V. Tsatsari // Ann Endocrinol. – 2016. – V. 77. – P. 97-100.
24. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women / W-Z. Lou, F. Jiang, J. Hu [et al.] // Dis Markers. – 2019:6270187–. doi: 10.1155/2019/6270187.
25. Mellor A.L. Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Tolerance: Where Are We Now? / A.L. Mellor, H. Lemos, L. Huang // Front. Immunol. – 2017. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01360.
26. Ming Y. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment / Y. Ming, J. Dechao, Q. Shuang // Mol Cancer. – 2019. – V. 18, 60.
27. Multifaceted Role of the Placental Growth Factor (PlGF) in the Antitumor Immune Response and Cancer Progression / L. Albonici, M.G. Giganti, A. Modesti [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – V. 20(12). – P. 2970. doi: 10.3390/ijms20122970
28. Myeloid-derived suppressor Cells (MDSC): When good intentions go awry. / Sanchez-Pino M.D., Dean M.J., A.C. Ochoa // Cell Immunol. – 2021. – V. 362:104302/ doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104302.
29. Pawelec G. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Not Only in Tumor Immunity / G. Pawelec, C.P. Verschoor, S. Ostrand-Rosenberg // Front Immunol. – 2019. – V. 10:1099. doi: 10.3389/fimmu.2019.01099.
30. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. / Albonici L., Benvenuto M., Focacetti C. [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – V. 21(22):8714. doi: 10.3390/ijms21228714.
31. Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas / R. Roskoski // Pharmacol Res. – 2017. – V. 120. – P. 116–132.
32. Tesi R.J. MDSC: the Most Important Cell You Have Never Heard Of. / R.J. Tesi // Trends Pharmacol Sci. – 2019. – 40(1). – P. 4-7. doi: 10.1016/j.tips.2018.10.008.
33. Limagne E., Richard C., Marion Thibaudin M. [et al.]. Tim-3/galectin-9 pathway and mMDSC control primary and secondary resistances to PD-1 blockade in lung cancer patients. Oncoimmunology. – 2019. – V. 8(4): e1564505 doi: 10.1080/2162402X.2018.1564505.
34. Ullah K. Hypoxia-Inducible Factor Regulates Endothelial Metabolism in Cardiovascular Disease / K. Ullah, R. Wu // Front Physiol. – 2021. – V. 12: 670653. Published online 2021 Jul 5. doi: 10.3389/fphys.2021.670653.
35. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovic, A.B. Boşca, S. Şuşman [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2018. – V. 59. – P. 455-467.
36. Yadav L. Tumour Angiogenesis and Angiogenic Inhibitors: A Review / L. Yadav // J Clin Diagn Res. – 2015. – V. 9. – P. XE01-XE05.
37. Yang J. Targeting VEGF/VEGFR to Modulate Antitumor Immunity / J. Yang, J. Yan, B. Liu // Front. Immunol. – 2018. – V. 9. – P. 978.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.31

УДК616.892.32

М.В. Яковлева, П.С. Назарова

НЕКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЯМИ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ЦНЗ ЯНЦ КМП В 2019-2021 ГГ.

Проведен анализ клинических случаев различных нозологических форм деменций у больных с нейродегенеративными заболеваниями. Средний общий балл по шкале МоСа соответствует тяжелым когнитивным нарушениям. Была установлена разница в возрасте манифестации в различных этнических группах пациентов, а также выявлены клинко-психопатологические особенности пациентов с различными нозологическими формами деменций с учетом этнической принадлежности, а также особенности корректирующей терапии. Из некогнитивных нейропсихических расстройств наиболее чаще выявлялся симптом ажитации и агрессии.

Ключевые слова: некогнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция.

The analysis of clinical cases of various nosological forms of dementia in patients with neurodegenerative diseases was carried out. The average overall score on the MoCa scale corresponds to severe cognitive impairment. The difference in the age of manifestation in different ethnic groups of patients was established, as well as the clinical and psychopathological features of patients with various nosological forms of dementia, taking into account ethnicity, as well as the features of corrective therapy, were identified. Of the non-cognitive neuropsychiatric disorders, the symptom of agitation and aggression was most often detected.

Keywords: non-cognitive symptoms, dementia, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia.

Введение. Одной из актуальных проблем здравоохранения и социальной защиты является оказание качественной медико-социальной помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ). Известно, что нейродегенеративные заболевания являются возрастзависимыми и поражают людей старшей возрастной группы. В 2019 г. начал свою деятельность Центр нейродегенеративных заболеваний при ФГБНУ ЯНЦ КМП, занимающийся оказанием специализированной медицинской помощи больным НДЗ. Центр является основным звеном в предлагаемой усовершенствованной организационной модели специализированной помощи больным с НДЗ и представляет собой единый блок оказания специализированной помощи, в том числе и психиатрической, где все этапы медицинской помощи взаимосвязаны [1]. Отдельную проблему в терапии НДЗ представляют психические нарушения, которые значительно ухудшают социальную адаптацию пациентов и дальнейший прогноз, требуют дополнительной терапии антипсихотиками, нередко дающей различные побочные эффекты.

Поведенческие и психические симптомы деменций (ППСД) включают

в себя гетерогенную группу некогнитивных проявлений: нарушения поведения и ажитацию, беспокойство, раздражительность, депрессию, апатию, растормаживание, заблуждения, галлюцинации, расстройства сна и аппетита [5]. У 90–97% пациентов с деменцией присутствует по крайней мере один ППСД, чаще наблюдаются апатия, депрессия, раздражительность, ажитация и беспокойство [6]. У 70% пациентов с деменцией отмечается наиболее тяжелый симптом – ажитация [4]. Причины поведенческих и психических симптомов обычно многообразны и включают биологические, психологические, социальные и экологические факторы. Для коррекции некогнитивных симптомов у больных деменцией чрезвычайно важна характеристика социальной и физической среды, которая вызывает или усугубляет поведенческие и психические симптомы [3].

Материалы и методы исследования. Материалом исследования явились клинические случаи пациентов, госпитализированных в Центр нейродегенеративных заболеваний в период с 2019 по 2021 г. Для анализа структуры и степени выраженности когнитивных нарушений была использована шкала Montreal cognitive assessment. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы Statistica 6.0. В анализе были использованы корреляционный анализ рангов Спирмена, коэффициент Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова. Различия

считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. Всего был проанализирован 51 клинический случай деменций у пациентов, госпитализированных в отделение нейродегенеративных расстройств ФГБНУ ЯНЦ КМП с 2019 по 2021 г. Средний возраст на момент первой госпитализации с данным синдромом составил $73,21 \pm 7,37$ года. Женщины составили 39 чел. (76,5%), а мужчины – лишь 12 чел. (23,5%). В основном госпитализировались городские жители – 40 чел. (78,4%). Количество сельских жителей среди пациентов было небольшим – всего 11 чел. (21,5%). По национальности в основном поступали на стационарное обследование и лечение представители якутской этнической группы – 39 чел. (76,5%), славянской группы – 10 чел. (19,6%), другие этносы – 2 чел. (украинка, кореец). Причем такая тенденция сохранялась и среди городских пациентов. Среднее школьное образование имели 13 чел. (24,5%), среднее специальное – 17 чел. (33,3%), высшее – 21 чел. (41,2%). Низкоквалифицированным трудом ранее занимались 9 чел., остальные работали специалистами, причем чаще всего встречалась профессия учитель школы (17,6%, или 9 чел.). В браке на момент госпитализации состояло 25 чел. (49%), вдовы/вдовцы – 19 чел. (37,2%), холостые – только 7 чел. (13,7%).

В основном чаще всего диагностировалась болезнь Альцгеймера – 29 случаев, что составило более половины всех случаев деменций (56,8%),

ЯКОВЛЕВА Мария Владимировна – к.м.н., с.н.с. ЦНЗ ЯНЦ КМП, доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. отд. ЯРПНД, jacob83@inbox.ru; **НАЗАРОВА Пелагея Святославовна** – врач невролог ЦНЗ ЯНЦ КМП.

на втором месте чаще всего поступали пациенты с лобно-височной деменцией – 9 чел. (17,6%), на третьем месте наиболее часто диагностировались деменция с тельцами Леви (7,8%) и сосудистая деменция (7,8%). Общая продолжительность заболевания составила в среднем 2,3 + 1,3 года. По степени выраженности наиболее часто диагностировалась умеренная (когнитивные нарушения уже ярко выраженные, критика снижена или отсутствует, но пациент еще сохраняет навыки самообслуживания) и тяжелая степень выраженности (грубые когнитивные нарушения, потеря навыков самообслуживания, необходимость постоянного надзора и ухода), что составило по 37,2%. Легкая степень деменции диагностировалась (начальные нарушения памяти и внимания, наличие полной и частичной критики) реже и была выявлена у 13 чел. (25,4%). Когнитивные нарушения были оценены практически у всех пациентов с помощью шкалы MoCa. Средний общий балл составил 10,08+5,9 балла, что соответствует тяжелым когнитивным нарушениям. Значительных различий в общем балле по гендерному признаку не было обнаружено: средний балл у мужчин составил 11,4 балла, а у женщин - 10,1 балла.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые корреляции между степенью выраженности деменций и общим баллом по шкале MoCa ($r = -0,544$). Действительно, при утяжелении степени деменции снижается балльная оценка по шкале MoCa. Также была обнаружена статистически значимая прямая корреляция между степенью выраженности агрессии и болезненных идей. Так, действительно, чем выраженнее агрессивное поведение, тем чаще встречаются в структуре психического статуса болезненные идеи.

При сравнении пациентов якутской и славянской этнических групп статистически значимых различий в клинической картине не было выявлено. Была установлена статистически значимая разница лишь между возрастом манифестации деменции. Так, в якутской группе возраст манифестации составил 74,7+6,6, а в русской – 68,4+8,1 ($p < 0,05$). Вероятно, такая разница была выявлена из-за большой разницы в количестве пациентов в этих двух группах.

В отделение наиболее часто госпитализировались пациенты без выраженных поведенческих и психопатологических расстройств, так как отде-

ление не предусмотрено для лечения пациентов с тяжелыми психическими нарушениями. Но в связи с тем, что деменции достаточно часто, особенно при умеренной и тяжелой степени, сопровождаются психическими нарушениями, то и у больных достаточно часто диагностировались те или иные умеренные психические расстройства. Агрессивное поведение наблюдалось у 12 чел., что примерно составило 23,5%, т.е. приблизительно $\frac{1}{4}$ больных. В основном агрессия выражалась в вербальной форме и чаще выявлялась у пациентов с лобно-височной дегенерацией. Агрессивное поведение у больных достаточно хорошо купировалось применением небольших доз атипичного антипсихотика кветиапина и малого нейролептика сульпирида. Тревожные состояния также наблюдались достаточно часто у больных с деменциями и составили 23,5%. Галлюцинаторные переживания намного реже наблюдались у больных и были диагностированы только в 5 клинических случаях и в основном у пациентов с деменцией с тельцами Леви, при которой галлюцинаторные симптомы являются патогномичными. Характерная особенность галлюцинаций при деменциях - это экстракраниальная проекция и преимущественно поражение зрительного анализатора. Бредовые идеи (чаще всего несистематизированные, нестойкие, полиморфные) диагностированы у 5 (9,8%) пациентов и во всех случаях сопровождались выраженной агрессией. Хочется отметить, что бредовые идеи в основном формировались на базе нарушений памяти и были крайне нестойкими, бытового содержания, направленные по отношению к ухаживающим родственникам.

Навыки самообслуживания были сохранены только у 11 (21,5%) пациентов, тяжелые нарушения же наблюдались в 10 (19,6%) случаях, во всех остальных случаях наблюдалось частичное сохранение примитивных навыков самообслуживания, когда как сложные уже были потеряны. Такие нарушения были характерны для деменции умеренной степени тяжести. Из 51 пациента только 8 (15,6%) больных ранее обращались или уже состояли на учете в психоневрологическом диспансере в связи с теми или иными психическими расстройствами и, соответственно, получали психотропные препараты. Стоит отметить, что только 2 пациента из нашей выборки после установления диагноза прошли стационарное лечение в психиатриче-

ском отделении ЯРПНД, т.е. имеющие у них психические нарушения были настолько выражены, что требовали экстренной госпитализации в психиатрическое отделение. Одна пациентка была в дальнейшем лишена дееспособности. В целом можно отметить низкую частоту различных продуктивных психопатологических нарушений у больных.

При анализе эмоционально-волевых нарушений оказалось, что большая часть пациентов имела те или иные нарушения, остальные же пациенты (43,1%) не имели выраженных нарушений. Чаще всего диагностировался дурашливо-благодушный фон настроения (23,5%), сопровождающий тяжелую степень слабоумия и свидетельствующий об утрате критических способностей. На втором месте наблюдались апатия, пассивность без видимого снижения настроения, которая была выявлена в 9 случаях (17,6%). Хотелось бы отметить, что в нашем исследовании практически не встречались умеренные или тяжелые депрессивные состояния. Вероятно, данная особенность связана с тем фактом, что депрессия характерна в основном для самого начала или продрома дементных расстройств, когда в какой-то мере отмечается сохранность критических способностей. В связи с тем, что тяжелые и умеренные депрессивные расстройства не выявлялись, то соответственно суицидальной направленности у дементных пациентов также не было установлено во время осмотров. В целом можно отметить, что многие авторы также отмечают редко встречающееся суицидальное поведение у такой категории больных, особенно при умеренной и тяжелой деменции. Рано наступающая утрата критики, апатия, безразличие, эмоциональная тупость на фоне быстро прогрессирующих когнитивных расстройств являются защитными факторами от суицидального поведения. Установленными факторами риска суицидального поведения при деменциях являются: депрессивные расстройства, относительно молодой возраст (возраст начала заболевания до 65 лет), сопутствующая соматоневрологическая патология, отсутствие положительной динамики от проводимой терапии, потеря автономии и социальная изоляция [2].

Практически все пациенты с теми или иными психическими расстройствами получали терапию современными психотропными препаратами. Для купирования агрессивного пове-

деня, продуктивной симптоматики применяли препарат кветиапин в дозировке от 25 до 100 мг и сульпирид в дозировке от 50 до 150 мг/с. Для коррекции расстройств эмоциональной сферы чаще всего применяли такие препараты, как грандаксин, феварин, спитомин и велаксин, что также соответствует современным стандартам терапии психических расстройств. Также можно отметить при назначении ноотропных препаратов, донаторов холина у некоторых больных, в основном у больных с болезнью Альцгеймера со средней, тяжелой степенью тяжести, ухудшение поведения в виде агрессии, появление галлюцинаций, которые регрессировали после отмены препарата.

Выводы:

1. Чаще всего поступают больные, проживающие в г. Якутске, причем большая часть пациентов относится к якутской этнической группе. Вероятно, такая выраженная разница в этническом составе пациентов с деменцией связана с тем фактом, что многие пожилые люди не из якутской этнической группы переезжают в другие регионы РФ на постоянное место жительства, тогда как пациенты якутской национальности в большинстве случаев остаются проживать на территории республики.

2. Различий в клинической картине деменций между якутской и славянской группами не было выявлено. Единственное отличие, которое было

обнаружено – это разница в манифесте деменции. Так, возраст манифеста деменций в якутской группе составил 74,7±6,6, а в русской – 68,4±8,1 ($p<0,05$), но в связи с небольшим количеством пациентов в славянской выборке данное различие, найденное в нашем исследовании, требует дальнейшей проверки на более крупных выборках пациентов.

3. Среди психических расстройств наиболее часто встречалось агрессивное (ажитированное) поведение, которое встречалось в 23,5% случаев. Из всех пациентов только 15,6% (8 чел.) состояло на момент госпитализации или в дальнейшем было взято на диспансерное наблюдение в ГБУ РС (Я) ЯРПНД и регулярно получало медикаментозную коррекцию психических расстройств.

4. Среди пациентов не было выявлено клинически значимой депрессии, что связано с тем, что большинство пациентов поступали с умеренной и тяжелой степенью деменции.

5. При ранних проявлениях когнитивных нарушений на амбулаторном уровне следует направлять в отделение ЦНДЗ с целью ранней диагностики, подбора соответствующей терапии для приостановления прогрессирования данных заболеваний, продлить самостоятельность пациентов. При выявлении выраженных психотических, поведенческих нарушений направлять на лечение к врачу-психиатру ГБУ РС (Я) ЯРПНД.

Литература

1. Опыт создания специализированного центра медицинской помощи для больных с нейродегенеративными заболеваниями на базе научного учреждения / Т.К. Давыдова, С.К. Кононова, О.Г. Сидорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2020. - № 4. - С 53 – 57.

Davydova T.K., Kononova S.K., Sidorova O.G., Romanova A.N., Schneider N.A. Experience in creating a specialized medical care center for patients with neurodegenerative diseases based on the Clinic of scientific institution. Yakut Medical Journal. - 2020. - No 4. - P. 53 - 57.

2. Суицидальное поведение при деменциях / А.В. Голеньков, В.А. Филоненко, А.И. Сергеева [и др.] // Суицидология. - 2021. - № 2. - С. 91 – 113.

Golenkov A.V., Filonenko V.A., Sergeeva A.I. Suicidal behavior in dementia. Suicidology. - 2021. - No. 2. - P. 91 - 113.

3. Менделевич Е.Г. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции / Е.Г. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2017. - №9 (2). - С. 65- 70.

Mendelevich E.G. Cognitive and non-cognitive neuropsychic disorders in dementia and methods of their correction. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. - 2017. - 9 (2). - P. 65-70

4. Safety and utility of acute electroconvulsive therapy for agitation and aggression in dementia / Acharya D, Harper D, Achtyes E. [et al.] // Int J Geriatr Psychiatry. - 2015. - 30 (3). - P. 265-73. doi: 10.1002/gps.4137.

5. Cerejeira J. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia / Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska E. // Front Neurol. - 2012 - 7. - P. 69 - 73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073.

6. Cache County Investigators. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County study / Steinberg M, Shao H, Zandi P, [et al.] // Int J Geriatr Psychiatry. - 2008 - 23(2). - P. 170-175.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.32

УДК 616-009.3

А.Е. Адамова, П.С. Назарова, Т.К. Давыдова

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ ПИСЧЕМ СПАЗМЕ

В статье приведен клинический случай писчего спазма – фокальной дистонии, при которой нарушается моторная функция ведущей руки, что проявляется в основном при письме и мелких движениях кистью и постепенно приводит к инвалидизации. Рассмотрены клинические особенности этого заболевания на современном этапе и приведены актуальные методы лечения, в частности ботулинотерапия, которые быстро и безопасно облегчают состояние больного, позволяют достичь устойчивой ремиссии, улучшая социальную активность и качество жизни пациента.

Ключевые слова: дистония, гиперкинезы, ботулинотерапия, ботулинический токсин типа А, фокальная дистония, писчий спазм, дискинезии.

Центр нейродегенеративных заболеваний
ФГБНУ ЯНЦ КМП: **АДАМОВА Алина Евгеньевна** – м.н.с., невролог, adalina666@yandex.ru, **НАЗАРОВА Пелагея Святославовна** – невролог, pelageyanazarova83@gmail.com, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с., невролог, руководитель, tanya.davydova.56@inbox.ru.

The article presents a clinical case of graphospasm - focal dystonia, in which the motor function of the dominant hand is disturbed, which manifests itself mainly when writing and small movements of the hand and gradually leads to disability. The clinical features of this disease at the present stage are considered and relevant methods of treatment are given, in particular botulinum therapy, which quickly and safely alleviate the patient's condition, allow achieving sustainable remission, improving the patient's social activity and quality of life.

Keywords: dystonia, hyperkinesia, botulinum therapy, botulinum toxin type A, focal dystonia, writing spasm, dyskinesia.

Введение. Писчий спазм – тип фокальной дистонии, характеризующийся нарушением моторики ведущей руки, ввиду чего акт письма и мелкие движения кисти сильно затрудняются или становятся невозможными [1]. Впервые был описан Бернардино Рамаццини в 1713 г. и был назван «болезнью писцов», проявляющейся выраженной усталостью руки при письме.

Данное заболевание поражает не только тех, кто долго и быстро пишет, оно может возникать также у музыкантов, машинистов, программистов. Зачастую страдают лица в возрасте 30-50 лет, заболевание одинаково встречается как у мужчин, так и у женщин. Возникновению писчего спазма предшествует множество факторов. В первую очередь следует отметить характер работы – как ранее упоминалось, в основном страдают музыканты, программисты и лица, имеющие профессии, связанные с письмом. Особое влияние оказывает монотонность действий на фоне эмоционального напряжения. Из других факторов следует отметить особенности строения мышц плеча, наличие сколиоза, психические травмы и личностные особенности [2]. Не исключается, что возникновению писчего спазма способствуют мутации в гене *DYT 1*, *DYT 6* и *DYT 7* аутосомно-доминантного типа наследования [11].

Основная характеристика писчего спазма – постепенное развитие, зачастую пациенты возникновения первых симптомов не замечают, заболевание вначале проявляется легкими изменениями почерка, чувством неловкости при выполнении мелких движений кисти, симптомы проходят после прекращения письма, смены положения или встряхивания руки. Далее постепенно почерк становится грубым, движения становятся резкими, трудно контролируемые, появляется выраженный кинетический тремор, также может наблюдаться скручивание кисти [6]. Пациенты применяют корректирующие жесты, тем самым уменьшая гиперкинез. А также могут почувствовать облегчение, используя ручки определенных форм или изменения угла наклона [8].

По классификации Gowers, писчий спазм подразделяется на 4 вида: 1) судорожный – характеризуется гипертонусом в мышцах кисти, чувством тяжести и неловкости кисти; 2) паретический – проявляется резкой слабостью в мышцах кисти при письме; 3) дрожательный – манифестирует тремором в рабочей руке; 4) невральный – сопровождается болью во время работы [2].

При пальпации мышцы рук нормальной консистенции, безболезненны. Пациенты совершенно свободно выполняют другие двигательные акты. Однако по мере прогрессирования заболевания данные функции постепенно утрачиваются, особенно те, которые требуют высокого уровня координации движений [1].

Для диагностики, помимо тщательного неврологического осмотра, необходимо тестирование письма, где оцениваются качество почерка, скорость письма, присутствие корректирующих жестов. Также следует провести консультацию психиатра для исключения психических расстройств, пограничных особенностей характера. Для оценки регуляции тонуса мышц предплечья проводится электромиография, для исключения органической интракраниальной патологии (энцефалита, опухоли головного мозга) – магнитно-резонансная томография головного мозга [5].

Дифференциальная диагностика проводится между мышечными заболеваниями (миотонией, миопатией), повреждением локтевого нерва, синдромом запястного канала, вертеброгенной патологией (корешковым синдромом, межпозвоночной грыжей). Также дифференцируют между первичной и вторичной дискинезией. Под первичной дискинезией подразумевают профессиональный невроз, тем самым сбор анамнеза должен включать уточнение характера работы, а под вторичной – возможный дебют торсионной дистонии, т.е. должен учитываться наследственный анамнез [2].

Препаратами выбора в лечении являются миорелаксанты, производные бензодиазепина, аденоблокаторы. Но зачастую пациенты самостоятельно прерывают прием препаратов ввиду отсутствия быстрого эффекта, а также из-за проявления побочных эффектов.

Наиболее быстрым и перспективным методом лечения для оказания реальной помощи пациентам с писчим спазмом являются инъекции ботулотоксина типа А, который, расслабляя мышцы, приводит к уменьшению дискинезии [3]. В лечении дистонии ботулотоксин применяется более 20 лет, и многочисленные исследования (уровень доказательности А) подтверждают его высокую эффективность при лечении двигательных проявлений, он позволяет устранить патологические сокращения мышц при сохранении их функции [3]. Инъекции следует проводить регулярно, в среднем каждые 3-4 месяца. Однако современные ев-

ропейские рекомендации по лечению дистонии приветствуют тактику «гибких интервалов» между инъекциями и «по желанию пациента», при которой эффект от предыдущей инъекции снижается [7, 12].

Приводим описание клинического наблюдения за пациентом с писчим спазмом, которому была проведена ботулинотерапия.

Женщина 58 лет обратилась в неврологическое отделение ЯНЦ КМП с жалобами на дрожание правой верхней конечности, стягивание мышц правой кисти при письме и выполнении мелких движений, изменение почерка.

Анамнез заболевания: 4 года назад после физической нагрузки заметила ограничение движения в правой руке и боль в области правого плеча. Через 2 года начало беспокоить дрожание в правой кисти при письме, сильно изменился почерк. В первое время пациентка контролировала тремор путем определенной установки руки при письме, регулярным массажем и встряхиванием кисти при письме. Постепенно дрожание начало беспокоить при выполнении некоторых действий, таких как набор текста в телефоне, управление компьютерной мышью, удержание приборов (вилки, ножа). По назначению невролога принимала миорелаксанты, значимого эффекта не отмечала. Свое заболевание пациентка связывает с характером работы (учительница) и стрессами.

В неврологическом статусе выявляется гипертонус в руках по типу «зубчатого колеса» при разнонаправленных действиях противоположной рукой. Сила мышц в конечностях снижена до 4,5 балла. Рефлексы с бицепса живые D=S, с трицепса снижены, D=S карпорадиальные рефлексы снижены, D=S. Пальцеценсовую пробу выполняет с интенцией больше справа. Определяется кинетический тремор правой верхней конечности, проявляющийся при письме, приеме пищи.

На рис. 1 представлены результаты рисования «спирали Архимеда». На рис. 2 представлен почерк пациентки.

MPT головного мозга выявляет многочисленные очаги больших полушарий вазогенного характера.

Пациентка проконсультирована психиатром, патологии не выявлено.

Пациентке назначены тизанидин 4 мг и пропранолол 60 мг в сут. Кроме того, проведена ботулинотерапия в спастические мышцы правого предплечья, а точнее, в глубокие и поверхностные сгибатели пальцев, локтевой и лучевой сгибатели запястья,

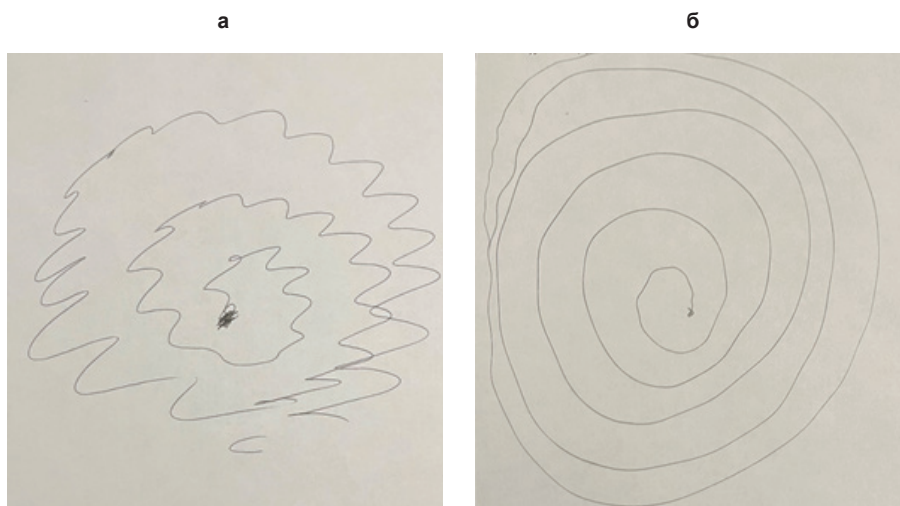


Рис. 1. Рисование «спирали Архимеда» до лечения: а - правой рукой, б - левой

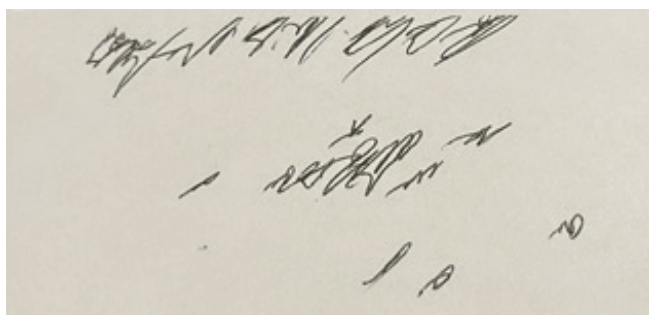


Рис. 2. Почерк пациентки

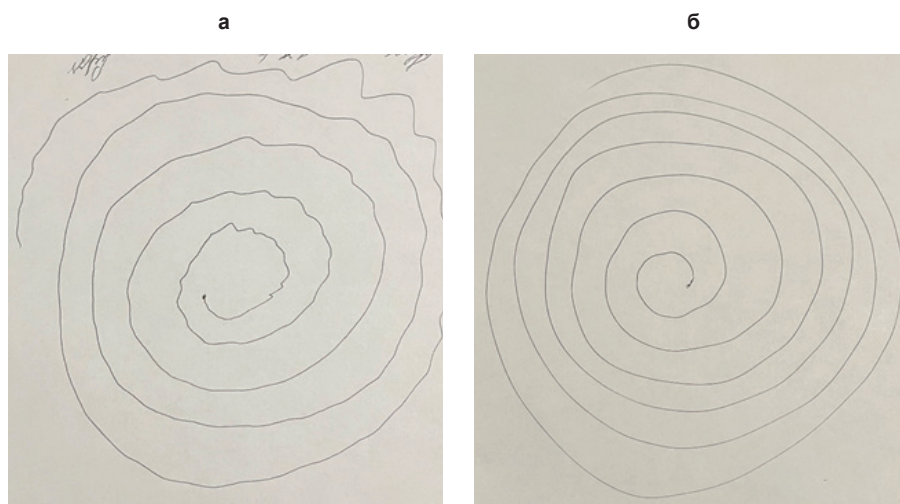


Рис. 3. Результат теста рисования «спирали Архимеда» после лечения: а - правой рукой; б - левой

круглые и квадратные пронаторы, а также в длинный сгибатель большого пальца ботулотоксином типа А в дозе 90 Ед.

На 7-е сут после лечения отмечен положительный эффект в виде значительного снижения спазма правой руки, купирования боли в мышцах правой верхней конечности; пациентка

лучше стала удерживать приборы при приеме пищи, писать тексты в мобильном устройстве.

На рис. 3 представлены результаты повторного теста рисования «спирали Архимеда». Обращают внимание выпрямление линии рисунка и снижение «зазубренности», особенно при рисовании правой рукой.

Заключение. Таким образом, на сегодняшний день писчий спазм является курабельным заболеванием, при котором достигается значительный эффект от ботулинотерапии.

Литература

1. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения / З.А. Залялова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - №13. - С. 85-9.
2. Zalyalova Z.A. Modern classifications of muscular dystonia, treatment strategy // S.S. Korsakov Journal of Neurol. and a psychiatrist. 2013.13. 85-9. 2.
3. Косарев В.В. Писчий спазм и другие формы профессиональных дискинезий / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2014. - № 27. - С. 1974.
4. Kosarev V.V., Babanov S.A. Writers spasm and other forms of occupational dyskinesia // RM-JMedicalReview. - 2014. -No. 27 - С. 1974
5. Лихачев С.А. Результаты лечения больных с писчим спазмом ботулотоксином / С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, Н.И. Черненко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - № 3. - С. 49-53.
6. Likhachev S.A., Charnukha T.N., Charnenko N.I. Experience of botulinum toxin in treatment of writers cramp // S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry - 2015. - No 3. - P. 49-53.
7. Логинова Н.В. Коморбидность болевого синдрома и эмоциональных расстройств у пациентов со спастической кривошеей / Н.В. Логинова, Ю.В. Каракулова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6.
8. Loginova N.V., Karaulova J.V. Comorbidity of pain syndrome and emotional disorders in patients with spastic torticollis. Modern problems of science and education. 2015. No 6.
9. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии / О.Р. Орлова // Нервные болезни. - 2016. - №4. - С. 3-12.
10. Orlova O.R. Focal dystonia: modern approaches to diagnosis and the possibilities of botulinum therapy. Nervous diseases. - M. 2016. - No4. - P. 3-12.
11. Проблемы диагностики дистонического тремора / С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова, А.В. Червяков [и др.] // Нервные болезни. - 2011. - №2. - С. 40-43.
12. Illarioshkin S.N., Fedotova E.Yu., Chervyakov A.V., Pavlov E.V., Timerbaeva S.L., Ivanova-Smolenskaya I.A. Problems of diagnosis of dystonic tremor. Nervous Diseases. M. 2011. No. 2. P. 40-43.
13. Толмачева В.А. Фокальные дистонии: немоторные симптомы и коморбидность / В.А. Толмачева // Медицинский совет. - 2017. - №10. - С. 81-86.
14. Tolmacheva V.A. Focal dystonia: non-motor symptoms and comorbidity. Medical Council M. 2017. No. 10. P. 81-86
15. Шавловская О.А. Писчий спазм / О.А. Шавловская // Нервные болезни. - 2014. - №4. - С. 22-25.
16. Shavlovskaya O.A. Writingspasm. Nervous diseases. - M., 2014. - No 4. - P. 22-25.
17. Evatt M.L. Adult-onset dystonia / Evatt M.L., Freeman A., Factor S. // HandbClin Neurol. 2011;100:481-511. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00037-9.
18. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dys-

phonia: a genetic screening study / Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. [et al.] // *LancetNeurol* 2009; 8(5): 447–452.

11. Petrucci S. Genetic issues in the diagnosis of dystonias / Petrucci S., Valente E.M. // *Frontiers in Neurology*. doi:10.3389/fneur.2013.00034. [Epub ahead of print].

12. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and

headache / Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J. [et al.] // Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86(19): 1818–1826.

О.Н. Иванова, В.М. Аргунова, П.А. Слепцова,
М.В. Афонская, С.И. Иннокентьева, И.С. Иванова,
Т.А. Аргунова, Т.Е. Бурцева, О.Л. Колобова, И.А. Чикова,
А.В. Сантимов, М.М. Костик

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНЦА – АССОЦИИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ВА- СКУЛИТА У РЕБЕНКА САХА ДЕВЯТИ ЛЕТ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.33

УДК 616.1/9

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) – группа заболеваний, характеризующихся хроническим иммунным воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). В статье представлен клинический случай АНЦА-ассоциированного системного васкулита с поражением легких и почек.

Ключевые слова: АНЦА, васкулит, воспаление, легкие, почки, ребенок.

ANCA-associated vasculitis (AAV) is a group of diseases characterized by chronic immune inflammation of the wall of small vessels, a polymorphic clinical picture with frequent involvement of the lungs and kidneys, and the presence of circulating autoantibodies to the neutrophil cytoplasm (ANCA). The article presents a clinical case of ANCA-associated systemic vasculitis affecting the lungs and kidneys.

Keywords: ANCA, vasculitis, inflammation, lungs, kidneys, child.

Введение. Системные васкулиты – это группа острых и хронических васкулитов, важнейшими патоморфологическими признаками которых считаются воспалительные и некротические поражения сосудистой стенки [7]. АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – это системные некротизирующие васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). АНЦА-васкулиты представлены двумя основными вариантами – гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА).

Ежегодная заболеваемость составляет 20 случаев на 1 млн населения в год в мире [12]. В Европе и США распространенность ААВ составляет 1-2 случая на 100 тыс. населения [2,4].

Установлена определенная связь с носительством золотистого стафилококка (ГВ в обострении), лекарствами (ЭГПА), генетическими факторами: наличием HLA-DPB1*0401 (с которым связывают увеличение риска гранулематозного заболевания в Европе), полиморфизмом генов, кодирующих протеиназу 3 (ПР3) и ее основной ингибитор $\alpha 1$ - антитрипсин (SERPIN A1), что предрасполагает к гиперпродукции антител к протеиназе-3 [5]. Некротизирующее воспаление сосудов мелкого и среднего калибра обуславливает тяжесть и полиорганность поражений при ААВ.

Болезнь характеризуется высокой летальностью ввиду поражения жизненно важных органов. На фоне адекватной иммуноподавляющей противоревматической терапии у взрослых 5-летняя выживаемость, по данным ряда авторов, составляет 70-75% [10,1].

Вовлечение в патологический процесс почек характерно для всех АНЦА-васкулитов. Клинически поражение почек проявляется как быстро прогрессирующий нефритический синдром [1, 10]. АНЦА-васкулит относится к болезням почек с наименее благоприятным

прогнозом вследствие тяжелого быстро прогрессирующего наркотизирующего гломерулярного повреждения ввиду фокально-некротизирующего воспаления капилляров клубочка, а также быстро прогрессирующих фибропластических изменений [1, 9, 11].

У детей актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития гломерулонефрита [3,6,12]. Гломерулонефриты при ААВ у детей – частое и основное проявление, тяжело протекающее с высоким риском острого повреждения почек с исходом в терминальную почечную недостаточность [6].

При данной патологии только своевременная клиничко-морфологическая, иммунологическая диагностика и последующая адекватная терапия являются основными факторами прогноза течения заболевания [1].

Клинический пример. Девочка А. 2012 г.р., ребенок от 1-й беременности. Роды в срок, оперативные. Вес при рождении 3750 г, длина 51 см. Грудное вскармливание до 1 года. Росла и развивалась соответственно возрасту. Отмечались редкие простудные заболевания.

Дебют заболевания произошел в 4 года в мае 2016 г.: у ребенка появилась сыпь на лице с присоединением гнойной инфекции. Участковым педиатром поставлен диагноз: стрептодермия.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., olgadoctor@list.ru, **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студентка 2 курса, **АРГУНОВА Тамара Александровна** – студентка 6 курса.

Респ. больница-НЦМ, г. Якутск: **АРГУНОВА Вера Маична** – зав. отд., **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – врач, **АФОНСКАЯ Марина Викторовна** – врач, **ИННОКЕНТЬЕВА Саргылана Ильинична** – врач.

БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru. СПбГПМУ: **КОЛОБОВА Оксана Леонидовна** – к.м.н., доцент, **ЧИКОВА Ирина Александровна** – к.м.н., доцент, **САНТИМОВ Андрей Вячеславович** – к.м.н., доцент, **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф.

Назначено лечение: наружно мазь левомеколь, ликолипид в дозе 1 мг в сут 10 дней.

С 14.05.2016 поднялась температура до 38,0-38,5 °С, появился кашель, амбулаторно назначено лечение участковым педиатром: бромгексин, небулайзерная терапия с беродуалом 10 капель 2 раза в сут 10 дней, сумамед в возрастной дозировке. С 30.06.2016 отмечалось улучшение: кашель стал реже, температура нормализовалась. С 29.07.2016 кашель усилился, температура повысилась до 39 °С, появились боли и ограничение движения в коленных и голеностопных суставах. Параклинически: ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 60 мм/ч (норма 2-8 мм/ч). На рентгенограмме органов грудной клетки от 3.08.2016: левосторонняя полисегментарная пневмония.

Пациентка по экстренным показаниям госпитализирована 08.08.2016 в пульмонологическое отделение ПЦ РБ №1-НЦМ в тяжелом состоянии с явлениями дыхательной недостаточности 2-й степени: частота дыхательных движений до 70 в мин, лихорадка до 39,0 °С, выраженные признаки интоксикации и суставной синдром.

Параклинически: СОЭ 98 мм/ч (норма 2-5 мм/ч), нейтрофильный лейкоцитоз - $12,3 \times 10^9/\text{л}$ (норма 5-9,5 $200 \times 10^9/\text{л}$), железодефицитная анемия - гемоглобин крови 103 г/л (норма: 105-145 г/л).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 08.08.2016: множество полиморфных очагов с нечеткими контурами, с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов, преимущественно в нижних и средних отделах легких. Очагово-инфильтративные изменения в обоих легких, вероятно, двусторонняя полисегментарная бронхопневмония.

УЗИ брюшной полости – диффузные изменения паренхимы обеих почек с уплотнением синусов.

Пациентке назначены цефтриаксон, флуконазол, каспофунгин, пентаглобин. Положительная динамика на фоне лечения незначительная.

Динамика данных компьютерной томографии органов грудной клетки:

- 15.08.2016: частичное рассасывание очагов в легких и восстановление пневматизации;

- 01.09.2016: легкое уменьшение плотности инфильтрации нижней доли левого легкого. Без четкой динамики в верхней доле левого легкого, в правом легком.

Параклинически от 01.09.2016: СОЭ 63 мм/ч, анемия, уровень гемоглоби-

на 90 г/л; гиперфибриногенемия 7,5 г/л (норма 2-4 г/л). В разовых порциях мочи протеинурия от 1 до 1,75 г/л: микрогематурия, сменившаяся макрогематурией, цилиндрурия. Anti-dsDNA (антитела к двуцепочной ДНК) IgG - 36,5 (норма от 0 до 25), общие АНЦА - 3,24 (норма до 1,0).

Установлен клинический диагноз: системный АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением легких и почек.

С 02.09.2016 получает метилпреднизолон 12 мг/сут. С 13.09.2016 получает микофенолата мофетил 250 мг/сут, также получала дезагрегантную терапию, каптоприл, ингаляции с пульмикортом. Ребенок госпитализирован в СПбГПМУ. Выполнена нефробиопсия почек: картина АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита, фокальный вариант, с клеточно-фиброзными полулуниями (37%), с сегментарным и глобальным склерозом (49%), тубулоинтерстициальным нефритом с минимальной воспалительной активностью, без некротизирующего капиллярита. Произведена смена базисной терапии на циклофосфамид в возрастной дозе 1000 мг/м²/месяц (всего 6 месяцев).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 11.01.2017: отмечена положительная динамика за счет уменьшения в размере и плотности участков уплотнения левого легкого. В связи с недостижением ремиссии назначена терапия ритуксимабом в дозе 500 мг – 2 введения через 2 недели, смена базисной терапии циклофосфамидом на микофенолата мофетил (ММФ). Первое введение ритуксимаба в дозировке 500 мг было 28.02.2017, второе – 14.03.2017 по месту жительства. В связи с выраженной деплецией В-клеток и развитием гипоиimmunоглобулинемии назначен полугодовой курс терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) 1г/кг 1 раз в месяц, проводилось постепенное снижение дозировки метилпреднизолона.

Летом 2017 г. пациентка инфекционными заболеваниями не болела, получила полный курс ВВИГ, метилпреднизолон в дозировке 6 мг/сут. В октябре 2017 г. получила курс ритуксимаба в дозировке 500 мг внутривенно капельно. В конце ноября 2017 г. на фоне перенесенной ОРВИ отмечено появление протеинурии до 1 г в разовой порции мочи. Произведен перерасчет дозировки препарата ММФ, снижение дозы метилпреднизолона, продолжено лечение ВВИГ 1г/кг 1 раз в месяц.

В последующие полгода отмечались рецидивы протеинурии после ОРВИ, клинических проявлений васкулита не отмечалось. Пациентка выросла на 3 см и прибавила 2 кг.

В июне 2018 г. продолжена терапия ММФ, на фоне снижения дозы метилпреднизолона назначен курс лечения ВВИГ на 6 месяцев.

В ноябре 2018 г. очередное введение ритуксимаба однократно в дозировке 500 мг, с января 2019 г. полностью отменен преднизолон. Патологических изменений в клинических и биохимических анализах не отмечено, протеинурия в разовых анализах мочи до 0,3 г/л. Пациентка выросла на 6 см, прибавила 2 кг. Сохраняется выраженная гипоиimmunоглобулинемия: IgA – 0,3 мг/мл (норма 0,7-3,0 мг/мл), IgG – 3,5 мг/мл (норма 8,0-16,0 мг/мл); IgM – 0,94 мг/мл (норма 0,6-2,0 мг/мл); IgE – 0,5 МЕ/мл (норма 0,0-100,0 МЕ/мл).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 27.10.2021: очагово-интерстициальные изменения в легких, в динамике от 2020 г. без изменений. Увеличение размеров вилочковой железы. Консультация врача-окулиста от 27.10.2021: OU - Гиперметропия 1-й степени. Начальная осложненная заднекапсулярная катаракта. Ангиопатия сетчатки.

Обсуждение. В нашей статье описан случай раннего дебюта ААВ (в 4 года) в виде ГПА с преимущественным поражением почек и легких. Особенностью нашего случая были ранний дебют, отсутствие поражения верхних дыхательных путей (ВДП). В многоцентровом ретроспективном исследовании показано, что средние сроки установления диагноза ААВ составили 1,6 месяца для МПА и 2,1 месяца для ГПА, с максимальной задержкой установления диагноза до 39 и 73 месяцев соответственно [8]. Медиана возраста дебюта составила 12 и 14 лет, при этом самые ранние случаи заболевания, зафиксированные в исследовании, составили 1 и 2 года соответственно [8]. Среди детей с ГПА до 30% могут не иметь поражения ВДП, тогда как МПА протекает, как правило, в 100% случаев без поражения ВДП. Суставной синдром примерно в 1,5 раза чаще встречается у пациентов с ГПА. Почечное поражение чаще и тяжелее протекает у пациентов с МПА, у них чаще встречается нефротический синдром и выше потребность в проведении заместительной почечной терапии [8]. Легочное поражение, наоборот, более типичное для ГПА, и представлено кашлем, легочным кровотече-

ем, плевритом, наличием узлов, инфильтративных изменений и полостей распада при лучевом обследовании легких. Абдоминальная симптоматика более типичная для МПА, тогда как для ГПА характерно поражение ЛОР-органов (хронический деструктивный отит, перфорация носовой перегородки, гранулемы орбиты и придаточных пазух носа, хронические синуситы, гранулематозное поражение гортани и трахеи) [8]. Кожное поражение: узлы, геморрагии, пурпура, ишемические некрозы чаще встречаются у пациентов с МПА. Неспецифические симптомы (лихорадка, миалгия, интоксикация, слабость, потеря веса >10%) и повышение СРБ более типичны для пациентов с ГПА. Среди иммунологических тестов частота обнаружения антител к МПО (p-АНЦА) составляет 55% для пациентов с МПА и 27% для пациентов с ГПА, тогда как антитела к протеиназе-3 (с-АНЦА) чаще встречались у пациентов с ГПА (67%), чем с МПА (17%). При этом 26% детей с МПА и 5% детей с ГПА были негативны по всем типам АНЦА [8]. Среди подходов к терапии основными средствами лечения были кортикостероиды (97%) и циклофосфамид (76%), реже использовались метотрексат, азатиоприн, мофетил микофенолат. В 21% случаев использовался плазмаферез [8]. Ритуксимаб использовался у 12% детей с ААВ.

Заключение. ААВ у детей является редкой патологией, мало освещенной в доступной научной литературе. Особенности случая являются необычно ранний дебют, необходимость применения анти-В-клеточной терапии в связи с отсутствием эффекта от гормонально-цитостатической терапии.

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. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы / В.А. Добронравов, А.В. Карунная, А.В. Казимирчик [и др.] // Нефрология. - 2019. - 23(6). - С. 29-44. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44
2. АНЦА-ассоциированные васкулиты / Е.О. Казачкина, А.В. Люгай, М.Р. Хомматов [и др.] // Здоровье и образование в 21 веке. - М., 2018. - №9. - С. 92-95.
3. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит): Клинические рекомендации. - М., 2021.
4. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение АНЦА-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах)». - М., 2014.
5. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19 / Е.А. Трошина,

М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Проблемы эндокринологии. - №66(4). - С. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>

Troshina E.A., Yukina M.Yu., Nuraliyeva N.F. [et al.]. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. Problems of Endocrinology. No. 66(4). - P. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>

6. Фролова Н.Ф. ANCA-ассоциированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит / Н.Ф. Фролова // Клиническая нефрология. - 2018. - №3. - С. 72-87. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.72-87>

Frolova N.F. ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. Clinical nephrology. - No.3.-2018. P. 72-87. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.72-87>

7. Шостак Н.А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Клиницист. - 2015. - N 2. - С. 8-12.

Shostak N.A., Klimenko A.A. Systemic vasculitis: new in classification, diagnosis and treatment. Clinician. - 2015. - No 2. - P. 8-12.

8. ARChIVE Investigators Network within the PedVas Initiative. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChIVE Cohort Study/ Cabral DA, Canter DL, Muscal E. [et al.] // Arthritis Rheumatol. - 2016. - Oct;68(10):2514-26. doi: 10.1002/art.39729. PMID: 27111558.

9. Geetha D. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020/ D. Geetha, JA. Jefferson // Am. J. Kidney Dis.-2019;26;pii: S0272-6386(19)30826-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.

10. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study/ Booth AD, Almond MK, Burns A [et al.]. //Am J Kidney Dis 2003;41(4):776-784. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8

11. Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis / JC Jennette, RJ Falk, P Hu [et al.] //Annu Rev Pathol. - 2013;24(8):139-160. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132453

12. Scott DGI. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis / D.G.I. Scott, R.A. Watts// Clinical and experimental nephrology. - 2013; № 17 (5). - P 607-610. DOI:10.1007/s10157-013-0830-8

Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов,
С.П. Винокурова, С.Б. Гуляева

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.34

УДК 616.36-002.2-004

Мединститут ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ИЛЬИНА Наталия Александровна** – аспирант, г. Якутск, bnatalinush@mail.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru, **ВИНОКУРОВА Светлана Петровна** – к.м.н., доцент, xitvsp@mail.ru, **ГУЛЯЕВА Саргылана Борисовна** – ординатор, sargulanag@gmail.com; **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», г. Якутск, sachaja@yandex.ru.

В статье описан клинический пример тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у женщины с коморбидной патологией из практики инфекционного отделения Якутской республиканской клинической больницы (ЯРКБ). Сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия у пожилой женщины стали предикторами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, приведшей к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и послужившей причиной смерти данной пациентки.

Ключевые слова: COVID-19, вирусная пневмония, сахарный диабет, ожирение, «цитиновый шторм», Якутия.

The article describes a clinical case of a severe course of the coronavirus infection (COVID-19) in a woman with comorbid pathology from the practice of the infectious disease department of the Yakutsk Republican Clinical Hospital (YRCB). Type 2 diabetes mellitus, obesity, and arterial hypertension in the elderly woman were predictors of the severe course of the new coronavirus infection, which led to the development of ARDS and caused the death of this patient.

Keywords: COVID-19, viral pneumonia, diabetes mellitus, obesity, "cytokine storm", Yakutia.

Введение. По данным от 14 марта 2022 г., общее количество заражений коронавирусной инфекцией COVID-19 по всему миру составило более 458 млн чел., в т. ч. зафиксировано более 6 млн. смертельных случаев.

Люди с серьезными сопутствующими заболеваниями могут подвергаться более высокому риску тяжелого заболевания от COVID-19 [2]. Например, по данным анализа 1099 пациентов с сахарным диабетом, госпитализированных с COVID-19, тяжелое течение инфекции (16,2%) регистрировалось почти в 3 раза чаще легкого течения (5,7%) [5].

Что касается смертности, по результатам Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, среди 44 672 пациентов с установленным COVID-19, доля смертности людей с сахарным диабетом также значимо выше (7,3%), чем в общей популяции (2,3%) [6].

При сахарном диабете 2-го типа (СД2) в результате первичного нарушения иммунитета страдают гуморальный и клеточный иммунитет. Плохой контроль гликемии, в свою очередь, нарушает иммунный ответ на вирусную инфекцию и потенциальную бактериальную инфекцию в легких - вторичное нарушение иммунитета. К тому же СД2 ассоциирован с ожирением - фактором риска тяжелой инфекции за счет системного воспаления, бронхолегочной патологии, и апноэ во время сна. Кроме того, при СД высока частота коморбидности и наличия сосудистой патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), диабетической стопы и др. [1,3,4].

Обсуждение. В статье представлен клинический случай новой коронавирусной инфекции при наличии многих факторов риска тяжелой формы заболевания, приведшего к летальному исходу.

Больная П., 73 года, первые симптомы заболевания проявились 04.12.2021 - повышение температуры тела до 38,5 °С, слабость, озноб, боли в суставах, ломота в теле. 06.12.2021 вызвала врача, 07.12.2021 взят анализ ПЦР на РНК вируса SARS CoV-2. На амбулатор-

ном этапе лечения назначен арбидол, жаропонижающие препараты при подъеме температуры выше 38°C.

У пациентки имелись сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия 3 степени, ожирение 1 ст. (ИМТ 30,11 кг/м²), хронический пиелонефрит, ХОБЛ. Для стабилизации АД принимала на нерегулярной основе препараты лориста 50 мг и капотен 25 мг. Страдала сахарным диабетом с 2015 г., пероральные сахароснижающие препараты принимала нерегулярно. Периодически получала курсы метформин (850 мг 2 раза в сут), галвус (50 мг 2 раза в сут). От гриппа, новой коронавирусной и пневмококковой инфекций не была привита.

На 4-й день заболевания, т.е. 08.12.2021 больная с подтвержденным диагнозом госпитализирована в инфекционное отделение ЯРКБ.

Объективный статус при поступлении: общее состояние средней степени тяжести, температура тела 36,2 °С. Сознание ясное. Аппетит и сон сохранены. Положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычного цвета, высыпаний нет. Зев без катаральных явлений, язык чистый, влажный. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Дыхание самостоятельное, свободное, аускультативно проводится по всем полям, частота дыхательных движений 18 в 1 мин, SPO₂ 96% без подачи увлажненного кислорода. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Гемодинамика стабильная, АД 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 100 ударов/мин. Живот мягкий, не вздут, пальпаторно безболезненный, печень не увеличена. Мочеиспускание самостоятельное, свободное. Диурез адекватный. Стул в норме. Отеков нет.

На момент поступления в анализы крови умеренно повышен СРБ 13,6 мг/л, ферритин - 106,7 мкг/л, ЛДГ - 281 ед/л, в общем анализе крови лейкоциты 7,1 x 10⁹/л, сегментоядерные нейтрофилы - 44%, палочкоядерные - 7,0%, лимфоциты - 36%, тромбоциты - 226 x 10⁹/л, СОЭ 19 мм/ч, а также имелись гипергликемия 16,6 ммоль/л, умеренное повышение трансаминаз АЛТ - 45,3 ед/л, АСТ -

45,4 ед/л. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, объем поражения легких менее 25%, КТ - 1.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного осмотра установлен клинический диагноз: U07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная от 07.12.2021 г.), среднетяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония КТ-1 (09.12.2021 г.). ДН-0. Сахарный диабет 2 типа. Гипертоническая болезнь 1 ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск ССО 3. Ожирение 2 ст.

Пациентка находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении 4 дня, получала лечение: фавипиравир 800 мг 2 раза в сут, с антикоагулянтной целью гепарин 7,5 тыс. ЕД 3 раза в сут п/к., с упреждающей противовоспалительной целью метипред 60 мг через каждые 6 ч (в 06:00, в 12:00, в 18:00, в 00:00), а также, учитывая обострение хронического бронхита с наличием гнойной мокроты, назначен цефтриаксон 2 г 1 раз в сут. Кроме этого, назначены инсулин короткого действия апидра по уровню гликемии и инсулин длительного действия тресиба 18 ЕД в 21:00, с гипотензивной целью амлодипин 5 мг 1 раз в сут, омега-3 20 мг 2 раза в сут, бромгексин 8 мг 3 раза в сут.

Несмотря на проводимую терапию нарастала дыхательная недостаточность, не стабилизировался уровень гипергликемии: глюкоза составляла в среднем 16,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин - 11,7%. Учитывая отрицательную динамику, РКТ органов грудной клетки проведено повторно, где выявлено прогрессирование поражения легких до 50%, КТ 2-3. В анализе крови СРБ 67,7 мг/л, ЛДГ 364 ед/л, креатинин 87 ммоль/л, мочевины 8,4 ммоль/л, в общем анализе мочи умеренная лейкоцитурия 4-6 в поле зрения, дрожжеподобные грибки.

12.12.2021 г. в связи с тяжестью заболевания, сохраняющейся температурой до 37,2 °С, увеличением степени поражения легких до КТ-3, снижением сатурации до 89% при вдыхании атмосферным воздухом,

94% с подачей увлажненного кислорода, с угрозой ОРДС с противовоспалительной упреждающей целью назначен ингибитор интерлейкина-6. С отрицательной динамикой на 9-й день заболевания пациентка переведена в пульмонологическое отделение с реанимационным обеспечением.

В пульмонологическом отделении проведена консультация эндокринолога в связи с гипергликемией до 32 ммоль/л, откорректирована сахароснижающая терапия. На фоне проведенной терапии воспалительный процесс купировать не удалось. В анализах крови от 13.12.2021 уровень СРБ был значительно повышен до 127,6 мг/л, ферритина – 301,9, ЛДГ – 325 ед/л, нейтрофильный лейкоцитоз – лейкоциты $10,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 81,9 %, а также повышение СОЭ до 33 мм/ч. Учитывая нарастание уровня СРБ с 67,7 мг/л до 127,6 мг/л, высокий уровень ферритина 301 мкг/л, низкую сатурацию, 94-95% с подачей увлажненного кислорода, наличие тяжелой пневмонии КТ-3 с упреждающей противовоспалительной целью повторно введен внутривенно левалимаб 648 мг.

На 12-й день заболевания пациентка П. с ухудшением переведена в ОАРИТ с жалобами на одышку, выраженную слабость, десатурацию до 85%. Объем поражения легких по РКТ от 15.12.21 г. составил 72-76%, КТ 3/4, в анализах – лейкоциты $32,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 91,3 %, СОЭ 1,0 мм/ч, тромбоциты – 231, гликованный гемоглобин – 12,5%, глюкоза – 10,2 ммоль/л, СРБ – 3,4 мг/л, ферритин – 320 мкг/л, ЛДГ – 730 ед/л, креатинин – 97,0 мкмоль/л, мочевины – 7,6 ммоль/л. Состояние пациентки прогрессирующе ухудшалось, выросли признаки дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, в анализах лейкоцитоз до $27,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 85,2 %, повышение трансаминаз – АЛТ 67,4 ед/л, АСТ – 153,7 ед/л, мочевины 23,7 ммоль/л, креатинина – 801 мкмоль/л, ферритина – 406 мкг/л, ЛДГ – 1171 ед/л, СРБ – 7,2 мг/л глюкоза – 10 ммоль/л. По результатам компьютерной то-

мографии от 24.12.2021 в сравнении с КТ исследованием от 19.12.2021 отрицательная динамика, объем поражения составил более 75%, КТ-4. Выпот в левой плевральной полости.

Пациентка умерла 30.12.21 г., причиной смерти явилась дыхательная недостаточность, прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности.

Диагноз клинический посмертный:

Основное заболевание: U07.1 – COVID-19, вирус идентифицирован (07.12.2021 г.), тяжелая форма.

Осложнение: внебольничная двусторонняя вирусно-бактериальная полисегментарная пневмония тяжелой степени, КТ 3-4. ДН 2-3. ИВЛ от 25.12.2021. Синдром системной воспалительной реакции. Синдром полиорганной недостаточности. Отек легких, головного мозга.

Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2 типа, в стадии декомпенсации. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Диабетическая микро-, макроангиопатия. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек, 5 стадия, СКФ 4 мл/мин от 29.12.2021 г. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза (гипоксическая, диабетическая).

Сопутствующие заболевания: J12.8 – Другая вирусная пневмония. Атеросклероз аорты, аортального и митрального клапанов. Малый перикардит. Гипертоническая болезнь, 3 стадия. Артериальная гипертензия II степени, риск ССО4. Двухсторонний гидроторакс. Хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса 64%, 2а ст. Хронический бронхит, обострение. Ожирение I степени. Жировой гепатоз. Инфекция мочевыводящих путей.

Заключение. В представленном клиническом случае у пациентки имелись множествоотягощающих течение инфекционного процесса факторов. Это сахарный диабет 2 типа, ожирение, наличие очага хронической инфекции (хронический бронхит), артериальная гипертензия, диабетическая

нефропатия и пожилой возраст, что способствовало неблагоприятному течению новой коронавирусной инфекции.

Пациентам с сахарным диабетом следует более тщательно мониторировать уровень глюкозы в течение дня и продолжать прием рекомендованных врачом сахароснижающих препаратов. Наличие сахарного диабета – это весомый фактор риска быстрого прогрессирования и неблагоприятного прогноза новой коронавирусной инфекции COVID-19. Данная группа пациентов нуждается в первоочередной вакцинации от COVID-19 и пневмококковой инфекции, что значимо может снизить риск развития вирусно-бактериальной пневмонии.

Литература

1. Аметов А.С. Сложность выбора сахароснижающей терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией / А.С. Аметов, А.П. Мишарова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 9-14. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-9-14
2. Аметов А.С., Мишарова А.П. Difficulty of choosing sugarcoating therapy in patients with coronavirus infection / A.S. Ametov, A.P. Misharova // Endocrinology: news, opinions, training. 2020. Т. 9; No. 2. P. 9-14. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-9-14
3. Временные методические рекомендации / Е.Г. Камкин, Н.А. Костенко, Е.А. Каракулина [и др.] // Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021).
4. Kamkin E.G., Kostenko N.A., Karakulina E.A. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (27.12.2021).
5. Ceriello A. Management of diabetes today: an exciting confusion // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 162. Article ID 108129. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108129.
6. Hussain A., Bhowmik B., Cristina do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 162. Article ID 108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142
7. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. P. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // JAMA. 2020. Vol. 323, №13. P. 1239-1242.

М.С. Саввина, В.М. Аргунова, П.А. Слепцова,
С.И. Иннокентьева, С.Г. Боегорова, Д.Р. Данилова,
Т.Е. Бурцева, В.Б. Егорова, М.М. Костик, В.Г. Часнык

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.35

УДК 616–053.2(571.56)

В статье на примере клинического наблюдения представлены особенности течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у подростка, перенесшего новую коронавирусную инфекцию в бессимптомной форме. Особенностью проявления заболевания является длительное сохранение изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (расширение коронарных сосудов, сепарация листов перикарда).

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром (МВС-Д), лихорадка, токсическая эритема.

The article presents features of the multisystem inflammatory syndrome associated with COVID -19 in a teenager who had a new coronavirus infection in an asymptomatic form using the example of a clinical observation. The peculiarity of the disease expression is the long-term preservation of changes in the cardiovascular system (dilation of the coronary vessels, separation of the sheets of the pericardium).

Keywords: multisystem inflammatory syndrome (MIS-D), fever, toxic erythema.

Введение. С апреля 2020 г. в некоторых странах Европы и в США стали наблюдать детей, имеющих признаки болезни Кавасаки и синдрома токсического шока, вызывающие воспаление всего организма [7, 9]. Новому заболеванию дали название: детский мультисистемный воспалительный синдром (МВС-Д), ассоциированный с COVID-19. Это заболевание возникает после заражения COVID-19 и поражает в основном детей школьного возраста [4, 7, 10].

МВС-Д является воспалительной реакцией организма, возникающей примерно через 3–4 нед. после заражения коронавирусной инфекцией. Начальные признаки заболевания часто

проявляются в виде лихорадки, сыпи по всему телу, покраснения глаз, включают в себя боли в животе, диарею и рвоту. Также поражаются сердце, кровеносные сосуды, центральная нервная система, что требует оказания неотложной помощи [3, 10].

По данным литературы, почти у 100% больных МВС-Д наблюдается лихорадка, в одном ретроспективном исследовании 21 пациента сообщалось, что у всех наблюдались желудочно-кишечные симптомы, которые обычно возникали на ранних стадиях заболевания [6]. Респираторные симптомы, такие как кашель и ринорея, были относительно редкими. У половины заболевших отмечался кардиогенный шок [5, 8]. В другом исследовании сообщалось, что у 56% пациентов зарегистрирован синдром активации макрофагов (СМ), а Кавасаки-подобные симптомы были у 16–25% больных [11].

Патофизиология мультисистемного воспалительного синдрома во многом остается неясной. По всей видимости, в его основе лежит вирус-индуцированная гипериммунная реакция [2, 9, 10]. Важнейшую роль в патогенезе играют активация Т-лимфоцитов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкинов 1, 2, 6, 8, 10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке. Эти механизмы обуславливают развитие мультисистемного воспалительного ответа и объясняют большинство клинико-лабораторных признаков синдрома, таких

как лихорадку, гиперферритинемию, коагулопатию, повышение маркеров воспаления [1, 8].

Лечение. В соответствии с алгоритмом CDC (Centers for disease control and prevention) терапия зависит от клинических проявлений и тяжести заболевания. Антибиотики подбираются эмпирически, в начале заболевания они показаны всем пациентам [3]. Также назначают внутривенный иммуноглобулин из расчета 1–2 г/кг, ацетилсалициловую кислоту, низкомолекулярные гепарины, инфузионную терапию, в зависимости от тяжести состояния глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты [1, 3].

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента, находившегося на стационарном лечении в кардиоревматологическом отделении Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ», где проведено углубленное обследование и лечение по всем стандартам и клиническим рекомендациям.

Клинический случай. Пациент А., 14 лет, национальность - саха, поступил в кардиоревматологическое отделение Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ» на обследование и лечение. Жалобы при поступлении: на повышение температуры тела до 38,5–40 °С, сильные головные боли, боли по ходу позвоночника и в шейном отделе при сгибании головы, поворотах головы, боли в мышцах бедер, голеней и рук, высыпания по телу, быстрая утомляемость.

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, maya_savvina@mail.ru; **АРГУНОВА Вера Маична** – врач Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ», Якутск; **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – зав. отд. Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ», г. Якутск, cardiorevmatologsakha@mail.ru; **ИННОКЕНТЬЕВА Саргылана Ильинична** – врач Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ»; **БОЕСКОРОВА Саргылана Гаврильевна** – ординатор Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, lanaboeskorova@gmail.com; **ДАНИЛОВА Диана Руслановна** – студент 6 курса МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, bourtsevat@yandex.ru; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф. СПбГПМУ; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой СПбГПМУ.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов, вес при рождении 2880 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Развитие по возрасту. Перенесенные болезни: ОРЗ – редко, atopический дерматит, резидуальная энцефалопатия, рецидивирующая крапивница с ежегодными рецидивами, чаще в зимнее время. Наследственность, со слов, не отягощена.

Анамнез болезни: заболел остро, отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, на туловище – сплошь яркая эритема, кожный зуд. Температура не купировалась в течение 3 дней, осмотрен участковым педиатром Горной ЦУБ, рекомендовано стационарное лечение с диагнозом: мульти-системный воспалительный синдром, токсическая эритема. ИФА на SARS-CoV-2 от 18.12.2020: IgM – 3,1 (норма < 1,0 Ед/мл); IgG – 13,6 (норма < 10,0 Ед/мл). Назначено лечение: цефотаксим, инфузионная терапия солевыми растворами, антигистаминная терапия, кортикостероиды, симптоматическое лечение. На 4-е сут заболевания на фоне лечения улучшения не отмечалось. После консультации направлен в кардиоревматологическое отделение Педиатрического центра ГАУ «РБ№1-НЦМ».

При поступлении: состояние тяжелое, самочувствие снижено, правильного телосложения, умеренного питания. На кожных покровах шеи, груди, живота, верхних и нижних конечностей – эритематозная разлитая пятнистая сыпь, не возвышающаяся над кожей (рисунок). Пальпируются мелкие подчелюстные и паховые лимфоузлы, безболезненные. Язык с выраженными сосочками. Дыхание везикулярное. Сердечные тоны ясные, ритмичные, негрубый систолический шум с максимумом во 2-м-3-м межреберье слева от грудины. Живот мягкий, безболезненный. Гиперэстезия. Артериальное давление 90/60, ЧСС 76 ударов в мин, ЧД – 18 в мин.

Результаты исследований. Общий анализ крови от 25.12.2020: нейтрофилез – $10,2 \times 10^9/\text{л}$ и повышение СОЭ – 45 мм/ч. В биохимическом анализе крови от 29.12.2020: признаки цитолиза и повышение уровня мочевины (табл. 1). Иммунологический анализ крови от 21.12.2020: СРБ – 59,3 мг/дл (норма – до 1,0), АСЛО – 150 МЕ/мл (норма – до 150,0).

В динамике на ЭХО-КГ наблюдается увеличение фракции выброса. Сепарация листков перикарда сохраняется (табл.2).



Высыпания у пациента с мультисистемным воспалительным синдромом

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови в динамике

Показатель сыворотки крови	19.12.2020	29.12.2020	11.01.2021	Референсные значения
АЛТ (ед/л)	12,56	138,10	33,30	0-27
АСТ (ед/л)	25,26	61,10	19,90	0-29
Мочевина (ммоль/л)	4,61	8,40	5,80	1,8-6,4
Билирубин общий (мкмоль/л)	9,11	6,00	10,70	3,4-17,1
Креатинин (мкмоль/л)	60,66	51,64	47,81	27-62
Альбумин (г/л)	43,26	36,20	38,20	38-54
Белок общий (г/л)	72,30	77,60	72,10	60-80
Глюкоза (ммоль/л)	7,01	4,11	4,73	3,3-5,6
ГГТП (гамма-глутамил-транспептидаза) (ед/л)		27,90	25,80	0-45
Фосфор (ммоль/л)		1,49	1,65	0,87-1,45
Лактатдегидрогеназа (ед/л)		175,70	139,40	0-250
КФК (ед/л)		20,30	9,99	0-270
Кальций общий (ммоль/л)		2,34	2,41	2,1-2,55
Натрий (ммоль/л)		135,50	138,10	138-145
Калий (ммоль/л)		4,49	4,05	3,4-4,7

Таблица 2

Комплексное УЗИ сердца (М-и В-режим, ЦДК, доплерография)

Дата	Заключение
19.12.2020	Регургитация МК 1-й степени. Полости сердца не расширены. ФВ 76%. Сепарация листков перикарда по задней стенке левого желудочка 3 мм
21.12.2020	Расширение коронарных артерий. Эктопическое крепление хорд ПСМК с минимальной регургитацией. Регургитация на ТК 1-й степени. Сепарация листков перикарда. Полости сердца не расширены. ФВ 69,7%
28.12.2020	Эктопическое крепление хорд митрального клапана с минимальной регургитацией. Регургитация трикуспидального клапана 1-й степени. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Градиент давления на перешейке аорты 14,0-15,0 мм рт.ст. Полости сердца не расширены. ФВ 69%. Расщепление листков перикарда по задней стенке левого желудочка до 3 мм, в области верхушки – до 4,9 мм, по передней стенке правого желудочка – до 2,5 мм
12.01.2021	Расширение коронарных артерий. Эктопическое крепление хорд ПСМК с минимальной регургитацией. Сепарация листков перикарда. Полости сердца не расширены. ФВ 71%

Рентгенография грудной клетки от 19.12.2020: очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено. Электроэнцефалография от 28.12.2020: очаговой и эпилептической активности не выявлено. МРТ головного мозга от 21.12.2020: патологических изменений в головном мозге не выявлено.

На основании клинико-анамнестических данных, лабораторных и инструментальных исследований установлен основной диагноз: мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (М 35.8). Осложнения: Тоскическая эритема. Состояние после перенесенной острой коронавирусной инфекции (бессимптомно).

Проведено лечение: внутривенные иммуноглобулины («Привиджен»), цефотаксим, дексаметазон, клексан, аспирин, диакарб, аспаркам.

Выписан с улучшением на 25-й день болезни. Состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Температура тела 36,1 °С, ЧСС – 80 ударов в мин, ЧД – 20 в мин, АД – 112/60 мм рт.ст. Кожные покровы чистые, лимфоузлы не пальпируются, зев спокоен, язык чистый. Дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритмичные, негрубый систолический шум. Рекомендовано наблюдение у участкового педиатра по месту жительства. Диспансерный учет – не менее 5 лет. Обследование у кардиолога через месяц.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует тяжелое течение мультисистемного воспалительного синдрома у подростка, перенесшего

новую коронавирусную инфекцию в бессимптомной форме. Особенностью проявления заболевания является длительное сохранение изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (расширение коронарных сосудов, сепарация листков перикарда).

Таким образом, поражение сердца при мультисистемном воспалительном синдроме является главным признаком заболевания [2]. Основываясь на диагностических критериях, важно своевременно распознать заболевание, дифференцировать от болезни Кавасаки, назначить адекватную терапию для предотвращения серьезных осложнений.

Литература

1. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией / Ю.С. Александрович, Е.Н. Байбарина, А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, №2. – 103-118 с.
2. Aleksandrovich Yu.S., Baibarina E.N., Baranov A.A. [et al.]. Conducting of children with a disease caused by a new coronavirus infection. *Pediatric pharmacology*. - 2020. - Т. 17, No. 2. - P. 103-118.
3. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантемирова, Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – 17(3). – 219-229 с.
4. Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyanikov D.Yu. [et al.]. Children's multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection (COVID-19): current information and clinical observation. *Pediatric pharmacology*. – 2020. – 17(3). – 219-229 p.
5. Вовлечение сердца в мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей: ретроспективные данные многоцентровой когорты / М.М. Костик, Л.В.

Берель, И.С. Аврусин [и др.] // *Front. Pediatr.* – 2022. – 10:829420.

Kostik M.M., Bregel L.V., Avrusin I.S. [et al.]. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children: retrospective data from a multicenter cohort // *Front. Pediatr.* – 2022. – 10:829420.

4. Кубанов А.А. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого / А.А. Кубанов, Д.Г. Дерябин // *Вестник РАМН*. – 2020. – 75(2). – 115-117 с.

Kubanov A.A., Deryabin D.G. A new look at the pathogenesis of COVID-19: the disease is a generalized viral vasculitis, and the resulting damage to the lung tissue is a variant of angiogenic pulmonary edema // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. – 2020. – 75(2). – 115-117 p.

5. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V. [et al.]. Special article-acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2020. - 63: 682. - 9 p.

6 Figueiredo Neto J.A., Marcondes-Braga F.G., Moura L.Z. Coronavirus disease 2019 and the myocardium. *Arg. Braz. cardiol.* - 2020. - 114: 1057. - 7 p.

7. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. - 2020. - 395: 497-506 p.

8. Pouletty M., Borocco C., Ouldali N. [et al.]. Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicenter cohort // *Ann. Rheum. Dis.* - 2020. - 79. - 999-1006 p.

9. Riphagen S., Gones X., Gonzales-Martinez C. [et al.]. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. - 2020. - Vol. 395 (10237). - 1607-1608 p.

10. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. [et al.]. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe // *Circulation*. – 2021. – 143. – 21-32 p.

11. Whittaker E. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 // *JAMA*. - 2020. - 324: 259-69 p.

