

ISSN 1813-1905 (print)

ISSN 2312-1017 (online)



2(82) `2023

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

- Гончарова А.С., Гурова С.В., Ходакова Д.В., Кечерюкова Т.М., Максимов А.Ю., Лаптева Т.О., Романова М.В., Аллилуева Е.В.  
 Моделирование гипоксии печени в эксперименте in vivo  
 Полина М.Л., Михалева Л.М., Витязева И.И., Хамошина М.Б., Ордиянц И.М., Лебедева М.Г., Шеленина Л.А., Захарова П.Н., Дуглас Н.И.  
 Взаимосвязь типа микробиоты и иммунных ресурсов эндометрия бесплодных женщин в фазу имплантационного окна  
 Гурьевская О.А., Усманова И.Н., Лакман И. А., Туйгунов М.М., Хуснарязанова Р.Ф., Ушницкий И.Д., Борцова Ю.Л., Сенина В.О.  
 Некоторые особенности состава микробиоты поверхности сетки Уикхема и эрозивно-язвенных элементов у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта  
 Поцелуев Н.Ю., Нагорняк А.С., Жукова О.В., Шульц К.В., Казызаева А.С., Агабекян А.В., Пашков А.П.  
 Цитологические показатели клеток буккального эпителия относительно физической активности и соблюдения питьевого режима отдельных групп молодежи  
 [Доровских В.А.,] Симонова Н.В., Штарберг М.А., Панфилов С.В., Архипова М.И., Затворницкий В.А., Шаропова М.О.  
 Сравнительная оценка интенсивности оксидативного стресса в различных экспериментальных моделях  
 Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Лаптева Л.В.  
 Частота встречаемости функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у школьников г. Красноярск, согласно Римским критериям IV  
 Балашова Е.А., Гаврюшин М.Ю., Шадрин И.Л.  
 Физическое и половое развитие мальчиков с латентным дефицитом железа

## Методы диагностики и лечения

- Аветисов С.Э., Дзамикхова А.К., Шилова Т.Ю.  
 Результаты клинического применения методов динамической пневмоаппланации роговицы при миопии  
 Юсубов И.А.  
 Роль релaparоскопии в диагностике и лечении послеоперационного желчеистечения  
 Цеймах Е.А., Булдаков П.Н., Макин А.А., Ручейкин Н.Ю., Каркавин В.М., Дорохина С.А., Аверкина А.А.  
 Диагностика и лечение ранений сердца  
 Оконешникова А.К., Никифоров П.В., Федоров А.Г., Николаева Т.И., Тихонова М.И.  
 Оценка информативности трансторакальной трепанобиопсии легкого под контролем мультиспиральной компьютерной томографии внутригрудных образований в диагностике образований лёгкого  
 Шубин В.П., Пикунов Д.Ю., Логинова А.Н., Баринов А.А., Шельгын Ю.А., Цуканов А.С.  
 Роль молекулярно-генетического исследования в диагностике наследственного полипозного синдрома

## Original research

- 5 Goncharova A.S., Gurova S.V., Khodakova D.V., Kecheryukova T.M., Maksimov A.Yu., Lapteva T.O., Romanova M.V., Allilueva E.V.  
 Modeling of liver hypoxia in an in vivo experiment  
 8 Polina M.L., Mikhaleva L.M., Vityazeva I.I., Khamoshina M.B., Ordians I.M., Lebedeva M.G., Shelenina L.A., Zakharova P.N., Douglas N.I.  
 The relationship between the microbiota type and immune resources of the endometrium among infertile women in the implantation window phase  
 13 Guryevskaya O.A., Usmanova I.N., Lakman I.A., Tuigunov M.M., Khusnarizanova R.F., Ushnitsky I.D., Bortsova J.L., Senina V.O.  
 Some features of the microbiota composition of Wickham's striae surface and erosive-ulcerative elements in patients with oral lichen planus  
 17 Potseluev N.Yu., Nagornyak A.S., Zhukova O.V., Shults K.V., Kazyzaeva A.S., Agabekyan A.V., Pashkov A.P.  
 Cytological parameters of buccal epithelial cells regarding physical activity and compliance with the drinking regime of specific youth groups  
 21 [Dorovskikh V.A.,] Simonova N.V., Shtarberg M.A., Panfilov S.V., Arkhipova M.I., Zatvornitsky V.A., Sharapova M.O.  
 Comparative assessment of the intensity of oxidative stress in various experimental models  
 25 Shubina M.V., Tereshchenko S.Yu., Gorbacheva N.N., Lapteva L.V.  
 Prevalence of functional gastrointestinal diseases in schoolchildren of Krasnoyarsk by Roman IV criteria  
 29 Balashova E.A., Gavryushin M.Yu., Shadrina I.L.  
 Physical and sexual development of boys with latent iron deficiency

## Diagnostic and Treatment Methods

- 33 Avetisov S.E., Dzamikhova A.K., Shilova T.Y.  
 Results of clinical application of dynamic pneumoapplanation methods of the cornea in myopia  
 38 Yusubov I.A.  
 The role of relaparoscopy in the diagnosis and treatment of postoperative bile leaks  
 42 Zeimakh E.A., Buldakov P.N., Makin A.A., Rucheikin N.Yu., Karkavin V.M., Dorokhina S.A., Averkina A.A.  
 Diagnosis and treatment of heart injuries  
 45 Okoneshnikova A.K., Nikiforov P.V., Fedorov A.G., Nikolaeva T.I., Tikhonova M.I.  
 Evaluation of the informative value of transthoracic trepan lung biopsy under the control of multislice computed tomography of intrathoracic formations in the diagnosis of lung formations  
 49 Shubin V.P., Pikunov D.Yu., Loginova A.N., Barinov A.A., Shelygin Yu.A., Tsukanov A.S.  
 The role of molecular genetic research in the diagnosis of hereditary polyposis syndrome

### Здоровый образ жизни. Профилактика

Кононова С.К., Николаев В.М., Винокурова Д.М., Сидорова О.Г., Романова А.Н.  
Отношение молодых людей репродуктивного возраста к этически спорным вопросам пренатальной диагностики наследственных болезней

### Healthy Lifestyle. Prevention

53 Kononova S.K., Nikolaev V.M., Vinokurova D.M., Sidorova O.G., Romanova A.N.  
The attitude of young people of reproductive age to ethically controversial issues of the prenatal diagnosis of hereditary diseases

### Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

Богачевская С.А., Киселев С.Н., Капитоненко Н.А., Богачевский А.Н.  
Состояние системы непрерывного медицинского образования по результатам опросов специалистов здравоохранения Дальневосточного федерального округа

### Organization of Healthcare, Medical Science and Education

57 Bogachevskaya S.A., Kiselev S.N., Kapitonenko N.A., Bogachevsky A.N.  
The continuing medical education based on the results of the health professionals' survey in the Far Eastern Federal District

### Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Пряничников С.В.  
Особенности стресс-реализующих и регуляторных систем организма студентов-медиков в условиях высоких широт  
Данилов Н.А., Сухомьясова А.Л., Никифорова М.Е., Мунхалова Я.А., Климова Т.М., Часнык В.Г., Бурцева Т.Е.  
Эпидемиология врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Саха (Якутия)

### Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

61 Pryanichnikov S.V.  
Features of stress-implementing and regulatory systems of the body of medical students in high latitudes  
67 Danilov N.A., Sukhomyasova A.L., Nikiforova M.E., Munkhalova Ya.A., Klimova T.M., Chasnyk V.G., Burtseva T.E.  
Epidemiology of congenital dysfunction of the adrenal cortex in the Republic of Sakha (Yakutia)

### Актуальная тема

Конникова Э.Э., Борисов А.И., Таппахов А.А., Николаева Т.Я.  
Когнитивные нарушения после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц молодого возраста  
Ильина Н.А., Слепцова С.С., Слепцов С.С.  
Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг.  
Фёдоров А.И., Сухомьясова А.Л., Данилова А.Л., Слепцов А.Н., Филиппова В.В., Максимова Н.Р.  
Медико-географический анализ частых врождённых пороков развития у новорожденных в период с 2007 по 2020 г. в Республике Саха (Якутия)

### Topical Issue

70 Konnikova E.E., Borisov A.I., Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya  
Cognitive impairment after the novel coronavirus COVID-19 in young people  
73 Ilyina N.A., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S.  
Epidemiological characteristics of the novel coronavirus infection COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2020-2021.  
77 Fedorov A.I., Sukhomyasova A.L., Danilova A.L., Sleptsov A.N., Filippova V.V., Maksimova N.R.  
Medico-geographical analysis of frequent congenital malformations in newborns in the period from 2007 to 2020 in the Republic of Sakha (Yakutia)

### Арктическая медицина

Никанорова А.А., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г., Находкин С.С., Федорова С.А.  
Ассоциация полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* с уровнем ирисина в плазме крови у жителей Якутии

### Arctic Medicine

81 Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Nakhodkin S.S., Fedorova S.A.  
Association of the *PTGS2* polymorphism rs689466 with plasma irisin level in residents of Yakutia

### Научные обзоры и лекции

Нусугуров С.Д., Потапов А.Ф., Иванова А.А., Григорьев Т.А.  
Непреднамеренная интраоперационная гипотермия в онкологической хирургии и поддержание нормотермии как профилактика кардиальных осложнений: современное состояние проблемы

### Scientific Reviews and Lectures

84 Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A., Grigoriev T.A.  
Unintentional intraoperative hypothermia in oncological surgery and maintenance of normothermy as prevention of cardiac complications: current state of the problem



- Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. 90 Потеряева О.Н., Усынин И.Ф.  
Эндотелиопротекторные функции липопротеинов  
высокой плотности Endothelial protective functions  
of high density lipoproteins
- Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Иванова А.А. 96 Chulakova N.A., Potapov A.F., Ivanova A.A.  
Проадреномедуллин как биомаркер неблагоприятного  
течения новой коронавирусной инфекции COVID-19:  
мета-анализ и систематический обзор Proadrenomedullin as a biomarker  
of COVID -19 poor outcome:  
a meta-analysis and systemic review
- Павлова Н.И., Алексеев В.А. 102 Pavlova N.I., Alekseev V.A.  
Генетические факторы ожирения Genetic factors of obesity
- Гуляев А.А., Дробяскина К.А., Синякин И.А., Баталова Т.А. 106 Gulyaev A.A., Drobyaskina K.A., Sinyakin I.A., Batalova T.A.  
Нейровоспаление и функционирование головного мозга:  
возможные последствия у детей, инфицированных COVID-19 Neuroinflammation and brain functioning:  
possible implications in children infected with COVID-19
- Григорьева А.А., Охлупкова Е.Д. 112 Grigorieva A.A., Okhlopko E.D.  
Роль мелатонина в нарушениях психоэмоциональной сферы The role of melatonin in disorders of the psychoemotional sphere
- Точка зрения Point of View**
- Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Ушницкий И.Д. 115 Pinelis I.S., Pinelis Yu.I., Ushnitsky I.D.  
Характеристика психоэмоционального состояния пациентов,  
нуждающихся в пластических операциях Characteristics of the psychoemotional state of patients  
in need of plastic surgery
- Зайцева Н.В., Субботина А.А., Долгих О.В. 118 Zaitseva N.V., Subbotina A.A., Dolgikh O.V.  
Маркеры костного метаболизма и полиморфизм гена eNOS  
у детского населения региона Восточной Сибири  
с заболеваниями костно-мышечной системы Markers of bone metabolism and polymorphism of the eNOS gene  
in the children's population of the Eastern Siberia region  
with diseases of the musculoskeletal system
- Случай из практики Clinical Case**
- Будаев А.А., Бондарев В.Б., Боровкова Н.В., Файн А.М., 121 Budaev A.A., Bondarev V.B., Borovkova N.V., Fine A.M.,  
Макаров М.С., Ваза А.Ю., Евдокимова О.Л., Незнанова М.В.,  
Сторожева М.В., Миронов А.С., Николаев А.Ю.,  
Андреев Ю.В., Пономарев И.Н. Makarov M.S., Vaza A.Yu., Evdokimova O.L., Neznanova M.V.,  
Storozheva M.V., Mironov A.S., Nikolaev A.Yu.,  
Andreev Yu.V., Ponomarev I.N.  
Восстановление передней крестообразной связки  
криоконсервированным аллогенным трансплантатом  
сухожилия передней большеберцовой мышцы Reconstruction of the anterior cruciate ligament  
with cryopreserved allogeneous  
anterior tibia tendon graft
- Евсеева С.А., Никифорова М.Е., Иванова О.Н., Данилов Н.А., 125 Evseeva S.A., Nikiforova M.E., Ivanova O.N., Danilov N.A.,  
Желобцова А.Ф., Иванова И.С., Бурцева Т.Е. Zhelobtsova A.F., Ivanova I.S., Burtseva T.E.  
Клинический случай гамартомы серого бугра  
гипоталамуса у ребенка 7 лет A clinical case of hamartoma of the gray tubercle  
of the hypothalamus in a 7-year-old child
- Воропаева Е.Е., Алиева А.А., Ищенко Л.С., Хайдукова Ю.В., 127 Voropaeva E.E., Alieva A.A., Ishchenko L.S., Khaydukova Yu.V.,  
Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Василенко А.Ф. Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Vasilenko A.F.  
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременной  
женщины, осложнившаяся острым поперечным миелитом A new coronavirus infection COVID-19 in a pregnant woman  
complicated by acute transverse myelitis
- Кириллова Э.Н., Николаева Т.И., Мыреева С.А., Сосина Т.А. 131 Kirillova E.N., Nikolaeva T.I., Myreeva S.A., Sosina T.A.  
Органосохраняющее лечение при раке эндометрия ранней  
стадии с реализацией репродуктивной функции Organ-sparing treatment for early-stage endometrial cancer  
with reproductive function
- Саввина М.С., Аргунова В.М., Бурцева Т.Е., 135 Savvina M.S., Argunova V.M., Burtseva T.E.,  
Егорова В.Б., Шадрин В.П., Яковлев А.А. Egorova V.B., Shadrin V.P., Yakovlev A.A.  
Клинический случай мультисистемного  
воспалительного синдрома A clinical case of multisystem  
inflammatory syndrome





## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.С. Гончарова, С.В. Гурова, Д.В. Ходакова,  
Т.М. Кечерюкова, А.Ю. Максимов, Т.О. Лаптева,  
М.В. Романова, Е.В. Аллилуева

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.01

УДК 57.084.1

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИПОКСИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Проведено исследование влияния редукции кровотока портальной триады на уровень ферментов печени, ее состояние и выживаемость лабораторных мышей. Уровни аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в обеих группах с редукцией кровотока были статистически значимо выше, чем в контрольной, а также статистически значимо выше в группе с забором крови через 24 ч после реперфузии по сравнению с группой с забором крови через 2 ч после реперфузии. Гистологическое исследование показало признаки ишемического повреждения тканей, также наблюдалось увеличение количества сосудов в препаратах печени животных с редукцией кровотока по сравнению с контролем. Уровень выживаемости животных после выполнения процедуры составил более 80%, что является удовлетворительным, но, тем не менее, указывает на необходимость такого количества животных, которое позволит выполнить статистическую обработку результатов даже в случае гибели некоторых особей. Результаты исследования показали, что полученная модель является важным инструментом для исследований в области изучения патологических состояний печени, связанных с ишемическими и гипоксическими условиями.

**Ключевые слова:** гипоксия, оксигенация, печень, заболевания печени, модели *in vivo*.

**Введение.** Известно, что недостаточное снабжение тканей кислородом и возникающая вследствие этого гипоксия вносят значительный вклад в развитие многих заболеваний, а в некоторых случаях являются основной детерминантой формирования целого ряда патологических состояний [3, 7, 10]. Показано, что неадекватная оксигенация тканей приводит к окислительному стрессу, воспалительным процессам, дисфункции ключевых звеньев метаболизма липидов и белков [6, 9]. Недавние исследования продемонстрировали влияние гипоксии на формирование патологических состояний печени, таких как стеатоз, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома [9]. Помимо этого, в сфере онкологических исследований показана ключевая роль влияния гипоксической

микросреды на образование метастатической ниши, эпителиально-мезенхимального перехода, резистентности к терапии, возникновения более злокачественного фенотипа опухолевых клеток [8].

Для понимания особенностей протекания различных биологических процессов и влияния на них условий среды использование системы «соответствующая микросреда – культура клеток» является первым шагом к получению фундаментальных представлений о сложном взаимодействии между микроокружением и клетками [2, 5]. Однако, несмотря на то, что двумерная клеточная культура уже более века является важным инструментом, помогающим исследователям понять механизмы, лежащие в основе поведения клеток *in vivo* работы с 2D-культурами не в состоянии воспроизвести физиологию реальных тканей. Культивирование в виде монослоя приводит к изменению тканеспецифичной архитектуры (вынужденная поляризованная адгезия, уплощенная форма), трансформации механических и биохимических сигналов, возникновению двумерного контакта с соседними клетками [4]. В связи с этим для того, чтобы подтвердить явление или механизм, наблюдаемый *in vitro*, необходимо проведение исследования *in vivo* [1, 4]. Существует ряд различных экспериментальных подходов, которые могут быть применимы для управления состоянием оксигенации в исследованиях влияния гипоксии *in vivo*, включающих применение специальных камер и воздействие на животных газовой смесью, содержащей

пониженную концентрацию O<sub>2</sub>, температурную модификацию, воздействие фармакологическими препаратами или субстанциями, перекрытие притока крови к исследуемой зоне [5]. Для моделирования гипоксии печени в качестве одного из наиболее эффективных способов можно рассмотреть метод зажима кровеносных сосудов, а именно окклюзию портальной триады, включающую печеночную артерию, печеночную вену и желчный проток [11]. Однако упомянутый способ, несмотря на свою эффективность, является технически сложным. Кроме того, нами не были найдены литературные данные о том, какое время отсутствия полноценного кровотока в печени будет для животных не фатальным, так как если исследование не краткосрочное, то оно предполагает высокий уровень выживаемости лабораторных животных после процедуры, а также сохранение основных функций печени на время от нескольких дней до нескольких недель.

В связи с вышеизложенным целью данной работы было исследование влияния окклюзии портальной триады на состояние печени и выживаемость лабораторных мышей.

**Материалы и методы.** Для эксперимента использовали самок мышей линии Balb/c в возрасте 9-12 недель, средний вес которых составлял 25 г. Животные были получены из собственного разведения вивария Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Мышей содержали в открытых клетках конвенционального типа, корм и вода были предоставлены без ограничений.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону: **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. испытательным лабораторным центром, fateyeva\_a\_s@list.ru, **ГУРОВА Софья Валерьевна** – м.н.с., gurova.sophie@gmail.com, **ХОДАКОВА Дарья Владиславовна** – м.н.с., khodakovaDV@yandex.ru, **КЕЧЕРЮКОВА Тахмина Мажитовна** – врач по рентгеноваскулярным методам диагностики и лечения, ktecheryukova@mail.ru, **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., зам. генерального директора по перспективным научным разработкам, m.d.n.maksimov@yandex.ru, **ЛАПТЕВА Татьяна Олеговна** – зав. патологоанатомическим отделением, lto-96@yandex.ru, **РОМАНОВА Мария Владимировна** – м.н.с., m.v.mindar@gmail.com, **АЛЛИЛУЕВА Екатерина Владиславовна** – м.н.с., katherine\_bio@mail.ru.

Все манипуляции, проведенные в рамках исследования, были выполнены согласно этическим принципам, установленным Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г). Протокол исследования был одобрен локальным биоэтическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Редукцию кровотока печени выполняли при помощи методики, предложенной Zimmerman M. и соавт. (2012) [11]. Животным выполняли лапаротомию для обеспечения доступа к печени и ее кровеносным сосудам. Желудок и кишечник смещали каудально с помощью влажного ватного тампона, правую долю печени смещали ближе к диафрагме для четкого обзора портальной триады. После ее визуальной идентификации иглу с шовным материалом (полипропилен 4/0) подводили под портальной триадой, включающей печеночную артерию, печеночную вену и желчный проток. На каждом конце шовного материала фиксировали груз весом 3 г, подвешивали груз на специальном держателе, обеспечивая за счет натяжения шовного материала редукцию кровотока сосудов портальной триады. В качестве груза использовали пробирки типа Эппендорф, наполненные водой. Через 20 мин грузы снимали, операционную рану послойно ушивали непрерывным швом.

Эвтаназию выполняли при помощи декапитации с последующим забором биологического материала (кровь, ткань печени).

Все животные в эксперименте были разделены на следующие группы:

1-я группа (n=6) – контрольная, без каких-либо воздействий на животных; была выполнена эвтаназия в 1-й день эксперимента с последующим забором крови и печени;

2-я группа (n=6) – время редукции кровотока печени 20 мин; через 2 ч после завершения процедуры выполняли эвтаназию с последующим забором крови и печени;

3-я группа (n=6) – время редукции кровотока печени 20 мин; через 24 ч после завершения процедуры выполняли эвтаназию с последующим забором крови и печени;

4-я группа (n=6) – время редукции кровотока печени 20 мин; выполняли наблюдение в течение 14 дней для оценки переносимости процедуры, по завершении наблюдений выполняли эвтаназию без забора биологического материала.

Все хирургические манипуляции проводили с использованием анестезии – ветеринарных препаратов «Ксила» в дозе 20 мг/кг, «Золелил-100» в дозе 50 мг/кг.

Ферменты печени аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) определяли в плазме крови. АЛТ определяли с использованием автоматического биохимического анализатора VETSCANVS2, АСТ определяли с использованием автоматического биохимического анализатора VITROS 5600.

Печень фиксировали в 10%-ном формалине в течение 24 ч, после этого заключали в парафин, затем готовили гистологические микросрезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином согласно стандартной методике.

Полученные данные анализировали при помощи пакета программ STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего, сравнение выполняли с использованием критерия Стьюдента, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В ходе выполнения эксперимента по пережатии сосудов с использованием шовно-

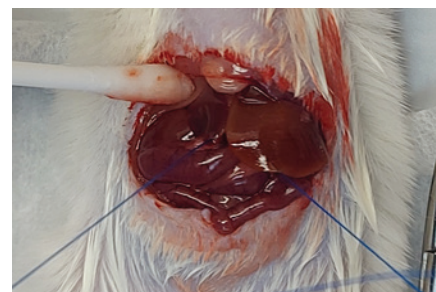


Рис. 1. Редукция кровотока печени мыши путем окклюзии портальной триады

го материала и подвесных грузов была достигнута редукция кровотока печени, что визуально подтверждалось изменением цвета печени (рис. 1).

Согласно литературным данным, использование системы подвесных грузов менее травматично, чем использование зажимов для сосудов, особенно при повторном наложении инструмента при выполнении многократных циклов ишемии-реперфузии для достижения вследствие этого эффектов гипоксии-реоксигенации, так как даже самые тонкие зажимы могут вызвать значительные повреждения [11]. Тем не менее, нами выявлен ряд особенностей, которые необходимо

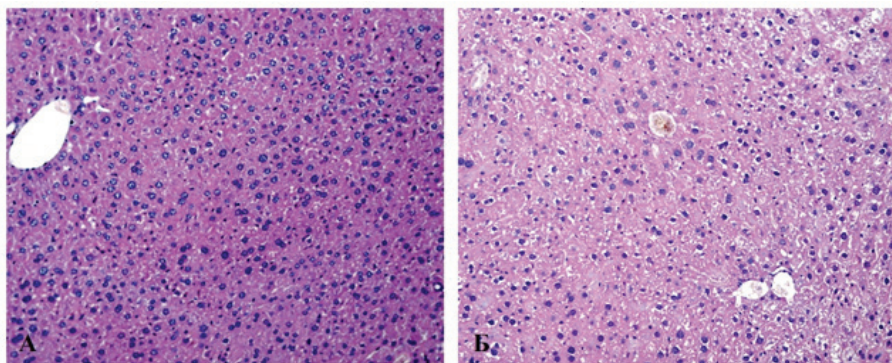


Рис. 2. Гистологические препараты печени мыши линии Balb/c: А – печень интактного животного; Б – печень животного после 20-минутной редукции кровотока. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 200$

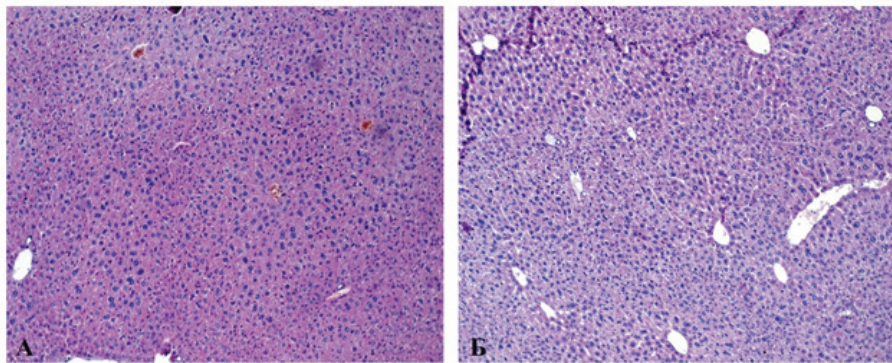
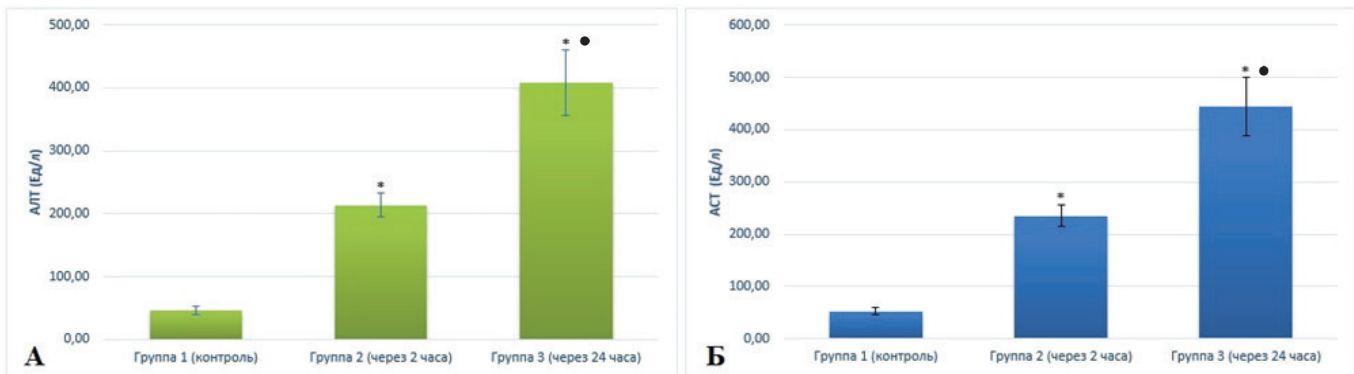


Рис. 3. Гистологические препараты печени мыши линии Balb/c: А – печень интактного животного; Б – печень животного после 20-минутной редукции кровотока через 24 ч после реперфузии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 100$





**Рис. 4.** Уровень ферментов печени в плазме крови мышей групп 1-3: А – уровни АЛТ; Б – уровни АСТ. \* Статистически значимые различия уровней ферментов между группами 2, 3 и группой 1 ( $p < 0,05$ ). • – статистически значимые различия уровней ферментов между группой 2 и группой 3 ( $p < 0,05$ )

учитывать в процессе выполнения процедуры, а именно, следует избегать слишком глубокого погружения иглы при подведении ее под портальную триаду из-за риска повреждения ниже лежащей поллой вены. Также существует риск повреждения триады режущими краями иглы, для предотвращения этого рекомендовано предварительно выделить и удерживать портальную триаду при помощи пинцета, подводя иглу с шовным материалом под него.

Необходимо отметить, что ишемия и гипоксия не являются синонимичными состояниями, поскольку не всегда верно, что ткани с хорошей перфузией являются нормоксическими или что ткани с плохой перфузией являются гипоксическими [3]. В связи с этим для подтверждения возникновения гипоксии в ответ на редукцию кровотока было выполнено гистологическое исследование ткани печени.

Гистологическое исследование печени интактных животных выявило архитектуру ткани без аномалий, признаков воспаления и некроза, а также без отеков гепатоцитов (рис. 2, А). В препаратах, полученных от животных с редукцией кровотока, отмечали признаки ишемического повреждения печени: ткань характеризовалась увеличением межклеточного пространства, заметным отеком гепатоцитов, уменьшением плотности цитоплазмы, большим количеством клеток с кариолизисом, фокальными участками некроза (рис. 2, Б).

Также на гистологическом препарате, полученном от животного с индуцированной гипоксией печени, отмечено значительно большее количество кровеносных сосудов (рис. 3,Б), чем на препарате, соответствующем интактному животному (рис. 3, А), что, вероятно, можно интерпретировать как явление, направленное на компенсацию

возникшего низкого уровня оксигенации ткани.

Результаты исследования показали, что уровни ферментов печени в обеих группах с редукцией кровотока были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), и статистически значимо выше в 3-й группе (через 24 ч после реперфузии) по сравнению со 2-й группой (через 2 ч после реперфузии) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Результаты исследования уровней ферментов печени показали, что уровень АЛТ у интактных мышей составил  $40,8 \pm 6,3$  Ед/л, во 2-й группе –  $213,3 \pm 18,7$  Ед/л, а в 3-й группе –  $408,3 \pm 52,9$  Ед/л, что соответственно было в 5,2 и 10,0 раз выше, чем у животных контрольной группы. Уровень АСТ у интактных мышей составил  $52,4 \pm 6,6$  Ед/л, во 2-й группе –  $235,3 \pm 20,7$  Ед/л, а в 3-й группе –  $443,8 \pm 56,4$  Ед/л, что соответственно было в 4,5 и 8,4 раза выше, чем в группе контроля. Повышенный уровень ферментов печени в плазме крови связан с ишемическим повреждением клеток, кроме того, было продемонстрировано, что в течение суток происходило нарастание количества АЛТ и АСТ в плазме крови экспериментальных животных.

Также нами была оценена выживаемость животных после выполнения процедуры окклюзии портальной триады. Одна особь из шести (4-я группа) пала на следующий день после выполнения манипуляций, остальные в течение всего срока наблюдений не проявляли признаков ухудшения самочувствия. С одной стороны, продемонстрированная выживаемость более 80% является удовлетворительным результатом, а с другой - указывает на необходимость тщательного планирования количества животных в дальнейших экспериментах с использованием этой методики, чтобы избежать

потерь, которые могут сделать невозможной статистическую обработку результатов.

**Заключение.** Полученные результаты продемонстрировали, что редукция кровотока портальной триады в течение 20 мин способствует выраженной гипоксии тканей печени, но в то же время характеризуется высокими показателями выживаемости животных, что позволяет оценивать этот метод в качестве незаменимого инструмента для исследований в области изучения патологий печени.

## Литература

1. Кит О.И., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А. Методы создания ортотопических моделей рака толстой кишки человека на иммунодефицитных животных // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65. №. 2. С. 303-307. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-2-303-307
2. Кит О.И., Goncharova A.S., Lukbanova E.A. Methods of creation of orthotopic models of human colon cancer in immunodeficient animals // Problems in Oncology. 2019.Vol. 65. №. 2. P. 303-307. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-2-303-307
3. Межевова И.В., Ситковская А.О., Кит О.И. Первичные культуры опухолевых клеток: современные методы получения и поддержания in vitro. Южно-Российский онкологический журнал // South Russian Journal of Cancer. 2020;1(3): 36- 49. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-4
4. Mezhevova I.V., Sitkovskaya A.O., Kit O.I. Primary tumor cell cultures: current methods of obtaining and subcultivation. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(3):36-49. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-4
5. Bonnitche P., Grieve S., Figtree G. Clinical imaging of hypoxia: current status and future directions // Free Radical Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 126. – P. 296-312. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.019
6. Halfway between 2D and animal models: are 3D cultures the ideal tool to study cancer-microenvironment interactions? / Horary-Véchet J., Rafii A., Touboul C., [et al] // International journal of molecular sciences. – 2018. – Vol. 19. – №. 1. – P. 181. DOI: 10.3390/ijms19010181

5. How to modulate tumor hypoxia for pre-clinical in vivo imaging research / De Bruycker S., Vangestel C., Staelens S., [et al] // Contrast Media & Molecular Imaging. – 2018. – Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/4608186

6. Hypoxia, oxidative stress, and inflammation: three faces of neurodegenerative diseases / Merelli A., Repetto M., Lazarowski A., [et al] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2021. – Vol. 82. – №. s1. – P. S109-S126. DOI: 10.3233/JAD-201074

7. Kindrick J.D., Mole D. R. Hypoxic regula-

tion of gene transcription and chromatin: Cause and effect // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – №. 21. – С. 8320. DOI: 10.3390/ijms21218320

8. Luo W., Wang Y. Hypoxia mediates tumor malignancy and therapy resistance // Hypoxia and Cancer Metastasis. – 2019. – P. 1-18. DOI: 10.1007/978-3-030-12734-3\_1

9. Mesarwi O.A., Loomba R., Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease // American journal of respiratory and critical care medicine. 2019.

Vol. 199. №. 7. P. 830-841. DOI: 10.1164/rccm.201806-1109TR

10. Oxygen homeostasis and cardiovascular disease: A role for HIF? / Li X., Zhang Q., Nasser M. I., [et al] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 128. – P. 110338. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110338

11. Use of a hanging-weight system for liver ischemia in mice / Zimmerman M., Tak E., Kaplan M., [et al] // JoVE (Journal of Visualized Experiments). – 2012. – №. 66. – P. e2550. DOI: 10.3791/2550

М.Л. Полина, Л.М. Михалева, И.И. Витязева,  
М.Б. Хамошина, И.М. Ордянец, М.Г. Лебедева,  
Л.А. Шеленина, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПА МИКРОБИОТЫ И ИММУННЫХ РЕСУРСОВ ЭНДОМЕТРИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН В ФАЗУ ИМПЛАНТАЦИОННОГО ОКНА

DOI 10.25789/УМЖ.2023.82.02

УДК 618.14

Изучены особенности микробиоты и иммунного профиля эндометрия женщин с бесплодием различного генеза в период «имплантационного окна».

Выявлены фенотипы эндометрия, отличные по иммунному профилю и профилю микробиоты внутри каждой группы (с бесплодием неясного генеза, трубно-перитонеального генеза, хроническим эндометритом, «тонким» эндометрием): «нормальный», диспластический, хронического воспаления.

При фенотипе хронического эндометрита выявлено достоверное преобладание цитокинов провоспалительного профиля Th1/Th1 в присутствии дисбиотического типа микробиоты. Особенности диспластического фенотипа эндометрия заключаются в «бедном» иммунном ответе (цитокинов, хемокинов, факторов роста) на фоне выраженной фибротической трансформации. Представления о фенотипе эндометрия (нормальный, диспластический, хроническое воспаление) выступают критерием готовности к имплантации blastocysts.

**Ключевые слова:** бесплодие, период «имплантационного окна», хронический эндометрит, иммуногистохимическое исследование, молекулярный фенотип, лактобациллярный и дисбиотический типы микробиоты

The features of the microbiota and the immune profile of the endometrium of women with infertility of different genesis during the "implantation window" period have been studied.

Endometrial phenotypes different in immune profile and microbiota profile within each group were identified (with infertility of unclear genesis, tube-peritoneal genesis, chronic endometritis, "thin" endometrium): "normal," dysplastic, chronic inflammation.

**ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** – к.м.н., врач-гинеколог Медицинского центра женского здоровья (Москва), ассистент кафедры Медицинского института Российского университета Дружбы народов, polina.ml@mail.ru; **МИХАЛЕВА Людмила Михайловна** – д.м.н., чл.-корр. РАН, проф., директор НИИ морфологии человека, зав. лаб.; **ВИТЯЗЕВА Ирина Ивановна** – д.м.н., зав. отд. Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии МЗ РФ (Москва); **ХАМОШИНА Марина Борисовна** – д.м.н., проф. Медицинского института РУДН; **ОРДЯНЕЦ Ирина Михайловна** – д.м.н., проф. Медицинского института РУДН; **ЛЕБЕДЕВА Марина Георгиевна** – к.м.н., доцент Медицинского института РУДН; **ШЕЛЕНИНА Людмила Александровна** – врач гинеколог Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы; **ЗАХАРОВА Пراسковья Николаевна** – аспирант Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

The phenotype of chronic endometritis is revealed a significant predominance of cytokines of the pro-inflammatory Th1/Th1 profile in the presence of a dysbiotic microbiota type. The features of the dysplastic endometrial phenotype consist in a "poor" immune response (cytokines, chemokines, growth factors) against the background of pronounced fibrotic transformation. Ideas about the endometrial phenotype (normal, dysplastic, chronic inflammation) are a criterion for readiness for blastocyst implantation.

**Keywords:** infertility, the period of the "implantation window", chronic endometritis, immunohistochemical study, molecular phenotype, lactobacillar and dysbiotic types of microbiota

С позиций молекулярных механизмов формирования восприимчивости к эмбриону, эндометрий, при всем множестве научных работ, остается самой неисследованной тканью женского организма. Оптимальная для локализации эмбриона, адгезии, инвазии и имплантации микросреда развивается с дифференцировкой стромальных клеток эндометрия в децидуальные и изменением количества и функциональной активности иммунных клеток [6, 14]. «Тонкие» механизмы неудач имплантации связывают со сложностями

аутокринной, паракринной и эндокринной передачи сигналов, включая половые стероиды, цитокины, хемокины, факторы роста и внутриклеточные коммуникации [16]. Сообщается, что более 80% повторных имплантационных потерь происходят на фоне аномального профиля цитокинов, однако сложные молекулярно-биологические события при нарушении взаимодействий blastocysts и эндометрия практически не изучены [13].

Изменение представлений о «стерильности» эндометрия на возможное

присутствие комменсалов и патогенов (Perez-Muñoz et al., 2017) позволило предположить их влияние на локальные иммунные факторы, однако подобные механизмы при «маточном факторе» бесплодия требуют убедительной доказательной базы [2, 5]. Сдвиги бактериального равновесия со снижением удельного веса предполагаемо «полезных» микроорганизмов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* связывают с нарушением модуляции децидуализации и имплантации, активацией сигнальных провоспалительных путей [2].

Хронический эндометрит (ХЭ) у 34-57,0% женщин с повторными неудачами имплантации рассматривают как потенциальный фактор изменения иммунной среды на фоне инфицирования штаммами грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* и *видам Mycoplasma* [3,11]. Иммунные характеристики эндометрия, особенности регуляции основных биологических эффектов, связанных с реализацией фертильности женщин с ХЭ, влияния состава микробиоты на компоненты цитокиновой сети исследованы недостаточно. Противоречивы представления о молекулярно-биологических способностях «тонкого» эндометрия, влияния на его «фертильный ресурс» активности популяций иммунных клеток и микробиоты в период «имплантационного окна».

**Цель исследования** - изучить особенности микробиоты и иммунного профиля эндометрия женщин с бесплодием маточного генеза в фазу «имплантационного окна».

**Материал и методы исследования.** Выполнено проспективное обследование 101 бесплодной женщины репродуктивного возраста, в том числе после неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения. Отбор и обследование женщин выполнен на базах Медицинского центра женского здоровья, гинекологического отделения 36-й ГКБ г. Москвы, отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России г. Москвы, Республиканской больницы №2 - Центре экстренной медицинской помощи г. Якутска. Контингент распределен по группам: с бесплодием неясного генеза (БНГ) (n=11); с ХЭ (n=22); трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) (n=50); с «тонким» эндометрием (n=8).

Контрольную группу составили 10 здоровых фертильных женщин.

На втором этапе по результатам комплексного обследования (гистероскопия, морфологическое и иммуногистохимическое) сформированы группы женщин с различными фенотипами эндометрия: хронического воспаления (n=32), диспластическим (n=47), нормы (n=22).

Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 40 лет; бесплодные женщины с верифицированными заболеваниями: ХЭ (морфологически или иммуногистохимически); с ТПБ (непроходимость маточных труб по данным гистеросальпингографии или хромотубации); с бесплодием на фоне наружного генитального эндометриоза (НГЭ); отсутствие фактора мужского бесплодия; отсутствие бесплодия или нарушения фертильности любого другого генеза; добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые воспалительные заболевания органов малого таза и инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, острый генитальный герпес), аутоиммунные, психические заболевания, использование внутриматочного девайса на момент исследования, отсутствие антибактериальной терапии не менее чем за месяц до включения в исследование.

Обследование бесплодных женщин проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (ред. от 11.06.2015 г. и от 01.02.2018 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование бесплодных женщин включало оценку жалоб, анамнеза, общих и гинекологический осмотр, стандартное лабораторное исследование.

При сонографических признаках ХЭ на 7-9 день менструального цикла (м.ц.) выполняли гистероскопию с забором биоптата для морфологического исследования, подтверждаемого выявлением плазматических клеток, маркированных CD 138+.

У всех пациенток выполняли аспирационную пайпель-биопсию эндометрия в период «имплантационного окна» (на 20-24-й м.ц., 6-8-й день после пика овуляции).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование эндоме-

трия выполняли по стандартной методике на базе ФГБНУ НИИ морфологии человека.

Полученные биоптаты фиксировали 10% забуференным раствором формалина в течение 24 ч, далее выполняли стандартную гистологическую проводку и заливку в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микроскопов Sacura и окрашены гематоксилином и эозином. Исследование препаратов проводили с помощью светового микроскопа с увеличением от x50 до x1000.

Интерпретацию результатов осуществляли с учетом стадии и фазы м.ц.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндометрия проводили в фазу «имплантационного окна» (ЛГ+7) для оценки экспрессии цитокинов, факторов роста: в железистом эпителии и стромальных клетках (*TNF-α*, *IL-10*, *NRF2*, *GM-CSF* и *CXCL16*), в железистом эпителии – *BCA1*, в строме – *TGF-β*.

Анализ результатов ИГХ-исследования проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окраски, подсчет *Histo-score* (HS) проводили по формуле:  $HS = \sum (P_i \times i)$ , где  $P_i$  – процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (от 0% до 100%),  $i$  – интенсивность окрашивания со значением 0 (отсутствие), 1 – слабое (светло-коричневое), 2 – умеренное (коричневое) и 3 – сильное (темно-коричневое). Максимальное количество баллов — 300. Анализ результатов ИГХ-исследования с АТ к *TGF-β1* проводили только в строме эндометрия полуколичественным методом путем оценки количества позитивных клеток независимо от интенсивности окрашивания.

Интерпретация данных: 0 (отсутствие позитивных стромальных клеток), 1+ (количество клеток до 24%), 2+ (от 25% до 49%) и 3+ (количество клеток от 50%).

Препараты изучали при помощи светового микроскопа «Leica DMLB» со стандартным набором оптики. Микрофотографирование производилось на микроскопе биологическом универсальном Leica DMLB с цветной цифровой камерой DFC420 при помощи стандартного программного средства Leica Application Suite v. 3.7.0.

Эталонными при анализе результатов иммуногистохимических исследований выступали данные здоровых фертильных женщин (контрольная группа, n=10).



Забор материала из полости матки для микробиологического исследования осуществляли двуполостным катетером для переноса эмбрионов в условиях асептики.

Исследование образцов эндометрия проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) (тесты Фемофлор 16, ООО «НПО 50 ДНК-Технология», Россия) для оценки содержания лактобактерий, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (хламидий, гонококков, *Mycoplasma genitalium*) в геном-эквивалентных единицах (ГЭ/мл) на приборе IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System («BIO-RAD», США).

Представлены образцы с титром бактерий, достаточным для идентификации (2 образца из группы с пролиферативным фенотипом не соответствовали условию, поэтому для анализа приведены 38 образцов). Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ РУДН, исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека».

Статистический анализ данных выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22.

Проверку нормальности распределения параметров проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Анализ качественных переменных выполняли путем построения таблиц сопряженности с применением критерия согласия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, при небольшом числе наблюдений (менее 5) использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25-й и 75-й процентиля).

Для анализа количественных признаков применяли U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях – поправку Бонферрони (применяли уровень статистической значимости  $p < 0,017$ ).

**Результаты и обсуждение.** По результатам комплексного исследования экспрессии в железистом эпителии и клетках стромы эндометрия цитокинов, хемокинов и факторов роста в период «имплантационного окна» в группах женщин с бесплодием различного генеза выделены фенотипы нормаль-

ного эндометрия, хронического воспаления, диспластический.

Молекулярные характеристики эндометрия, выделенные внутри групп: с ХЭ – истинного воспаления ( $n=12$ ), диспластический ( $n=10$ ), «тонкий» эндометрий (диспластический) ( $n=8$ ); с БНГ – диспластический ( $n=11$ ); с ТПБ – ХЭ ( $n=20$ ), вариант нормы ( $n=12$ ), идентичный по показателям в контрольной группе, диспластический ( $n=18$ ).

Заключение о диспластическом фенотипе эндометрия при гистероскопии было сделано на основании бледности и истончения, патоморфологических заключений о дистрофически-атрофических изменениях. Визуальные признаки ХЭ при гистероскопии (очаговая гиперемия, отек стромы, микрополипы) были подтверждены гистологически (воспалительная инфильтрация стромы лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами, в большинстве случаев диффузно, вокруг кровеносных сосудов и желез, реже – очагово), экспрессией маркера CD138+ [4].

Варианты микробиоты эндометрия женщин с различными молекулярными фенотипами представлены на рис. 1.

Достоверных различий при оценке критерия общей бактериальной массы (ОБМ) в группах не выявлено, несмотря на диапазон значений  $10^3$ - $10^7$  ГЭ/мл. При анализе состава и численности микроорганизмов выделены типы микробиоты: лактобациллярный (доля лактобактерий более 90% от ОБМ) и нелактобациллярный («смешанный» – при доле менее 90,0% и низком титре условно-патогенных микроорганизмов; дисбиотический – в присутствии только условно-патогенной флоры).

Лактобациллярный тип микробиоты выявлен у всех женщин с фенотипом «нормы» эндометрия, у половины – с диспластическим фенотипом и у трети – с ХЭ. Нелактобациллярный тип микробиоты при фенотипе хронического воспаления встречался

несколько чаще, чем при диспластическом, однако достоверных отличий не выявлено. Доминирование лактобациллярного типа над нелактобациллярным (снижение титра лактобактерий на фоне умеренного роста условно-патогенной флоры) имело место не только при «нормальном» фенотипе эндометрия, но и диспластическом (индекс соотношения – 1:0; 1,1 соответственно).

При диспластическом фенотипе эндометрия чаще встречался смешанный профиль микробиоты – в 2,5 раза чаще, чем при ХЭ, однако межгрупповых различий не выявлено. В группе с ХЭ статистически значимо чаще, чем при диспластическом типе, выявляли дисбиоз эндометрия ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2=14,1$ ), обусловленный преобладанием *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma* spp. и микстов *Atopobium vaginae/Enterobacteriaceae* в высоких титрах ( $10^5$ - $10^7$  ГЭ/мл), остальных микроорганизмов в титре  $10^{3-4}$  ГЭ/мл. Подобный микробный профиль при ХЭ отмечен и другими авторами [7].

Молекулярный фенотип «нормального» эндометрия представлен сбалансированной продукцией необходимых для имплантации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (рис. 2, а). Умеренное возрастание *TNF-а* необходимо для правильной дифференцировки и развития клеток трофобласта, формирования эмбрио-материнской иммунной толерантности, вневорсинчатой инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий [9]. Полагаем возможным утверждать о формировании рецептивного эндометрия в присутствии зубоитического профиля микробиоты и равновесной экспрессии подтипов *Th1*-провоспалительных клеток и *T*-регуляторных (*Treg*) клеток. Наши данные согласуются с утверждениями о благоприятном влиянии

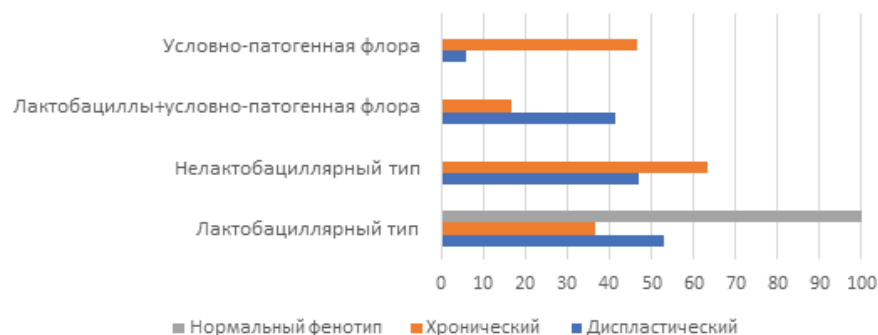
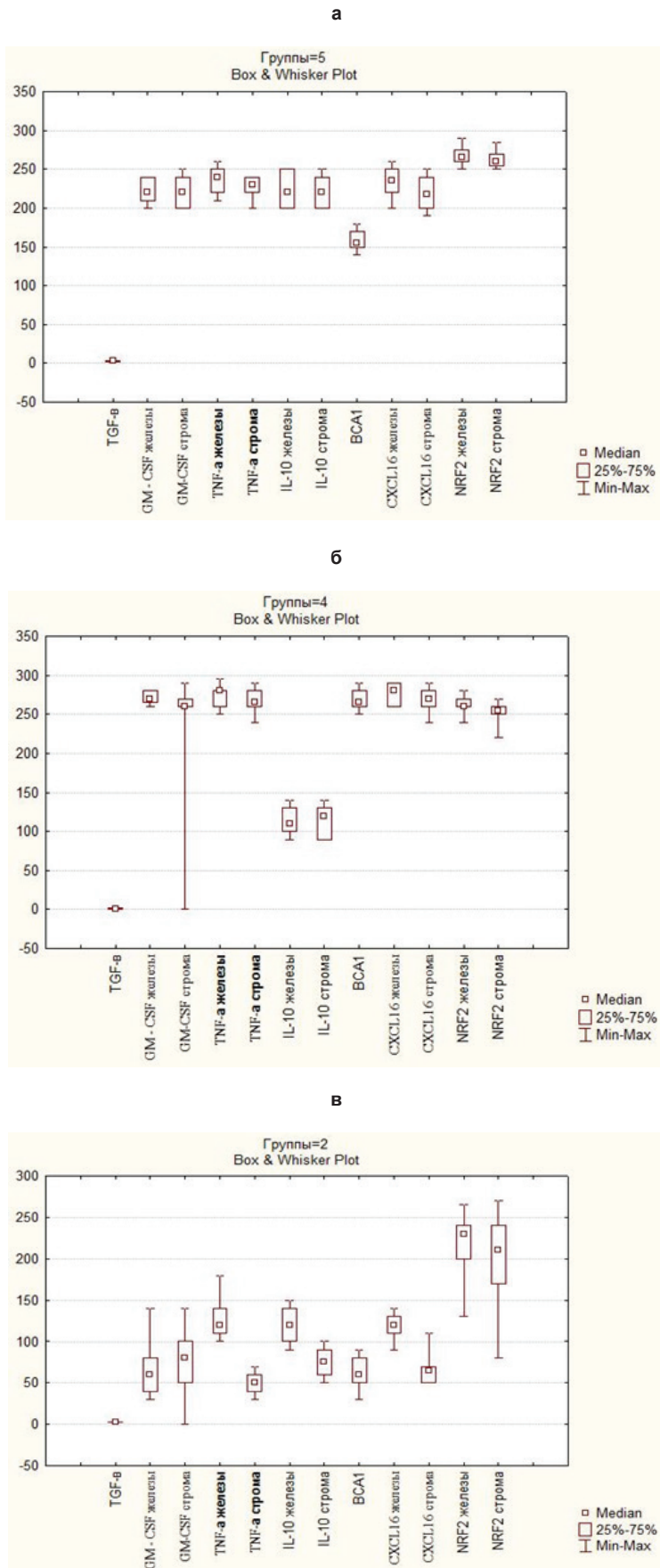


Рис. 1. Типы микробиоты при различных фенотипах и варианты при нелактобациллярном профиле



**Рис. 2.** Иммунный профиль при фенотипе нормального эндометрия (а), хронического эндометрита (б), диспластическом фенотипе (в)

преобладания *Lactobacillus spp.* на частоту наступления беременности [12].

Нивелирование молекулярно-биологических эффектов провоспалительного цитокинового «микроокружения» связывают с благоприятным влиянием на перфузию и рецептивность эндометрия умеренной экспрессии цитокина *IL-10* [20].

Воспалительный тип иммунорегуляции при ХЭ (рис. 2, б) определяла избыточность экспрессии в железистом эпителии эндометрия провоспалительных цитокинов в сравнении с противовоспалительными (повышение *TNF-α* – в 1,1 раза ( $p=0,00$ ), *GM-CSF* ( $p=0,00$ ), *CXCL16* ( $p=0,00$ ), *BCA1* – в 1,2 раза ( $p=0,00$ ), снижение *IL-10* – в 2 раза ( $p=0,00$ )). В клетках стромы эндометрия уровень экспрессии *GM-CSF* ( $p=0,00$ ), *TNF-α* ( $p=0,00$ ), *CXCL16* ( $p=0,00$ ) оказался достоверно выше, чем в контроле – в 1,2 раза, *IL-10* – в 1,8 раза ниже ( $p=0,00$ ), *NRF2* – несколько ниже ( $p=0,01$ ), *TGF-β* – наименьшим в сравнении с прочими группами (1 балл) ( $p=0,01$ ). Показатель иммунорегуляторного индекса *TNF-α/IL-10* в железистых клетках – 2,5 (при норме 1,1 в железистых клетках) указывает на молекулярные нарушения взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Полагаем, именно анализ иммунных «сетей» позволит уточнить механизмы развития бесплодия в присутствии дисбиотичного профиля эндометрия.

Формирование неблагоприятной для имплантации бластоцисты микро среды обусловлено индукцией микроорганизмами дисбиотичного типа избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов профиля Th1/Th17, нарушения ремоделирования ткани и инвазии трофобласта.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что anomальное иммунное микроокружение в период «имплантационного окна» при фенотипе ХЭ обусловлено усилением *GM-CSF* воспалительной реакции за счет повышенной продукции *TNF-α* и нарушения передачи его сигналов [10]. Возрастные уровни хемокина *CXCL13* (*BCA1*) полагают причиной рекрутирования в строму эндометрия плазматических клеток, маркировка которых CD138+ подтверждает хроническое воспаление. Низкий уровень экспрессии *TGF-β* и *IL-10* при ХЭ отражает количественный или функциональный дефицит противовоспалительного клона *Treg*-клеток на фоне нарушения ангиогенеза и фибротической трансформации эндометрия [20]. Реализация в «вос-

паленном» эндометрии молекулярно-биологических эффектов происходит на фоне снижения опосредованной *NRF2* антиоксидантной защиты в *Treg*-клетках [17].

Очевидно, изменение иммунного профиля эндометрия при дисбиотическом профиле микробиоты нарушает децидуализацию и архитектонику, детерминирует аномальную экспрессию рецепторов половых гормонов и неадекватную для имплантации микросреду [8].

Полагаем, в развитии молекулярных фенотипов эндометрия первостепенен не тип микробиоты (особенно, при смешанном), а индуцируемые микробными лигандами иммунные реакции, влияющие на различие экспрессии провоспалительных и противовоспалительных факторов, хемокинов и антимикробных метаболитов.

Основу патогенеза фенотипа хронического воспаления эндометрия составляют нарушения молекулярных взаимодействий иммунокомпетентных клеток, с превалированием провоспалительного *Th1*-подтипа. Наши данные позволяют утверждать, что дисбиотичный профиль эндометрия неизбежно меняет состав локальных иммунокомпетентных клеток, которые с рекрутируемыми в строму факторами нарушают экспрессию рецепторов к стероидным гормонам. Гиперэкспрессия провоспалительных маркеров (цитокинов, хемокинов и факторов роста) при ХЭ связывают с риском неудач имплантации [19].

Дистрофически-атрофические изменения, формирующие морфологическую основу диспластического фенотипа эндометрия, сочетались со смешанным типом микробиоты в 41,2% (снижение титра лактобактерий <90,0% на фоне прироста условно-патогенных микроорганизмов).

Молекулярный профиль диспластического фенотипа (рис. 2, в) был представлен снижением в железистых клетках экспрессии всех маркеров в сравнении с контролем: *GM-CSF* – в 3,7 раза ( $p=0,00$ ), *TNF- $\alpha$*  – в 2, *IL-10* – в 1,8, *CXCL16* – в 1,9, *BCA1* – в 2,6, *NRF2* – в 1,2 раза (при  $p=0,00$ ). Индекс *TNF- $\alpha$ /IL-10* был равен 1,0. В стромальных клетках эндометрия была снижена экспрессия *GM-CSF* – в 2,7 раза ( $p=0,00$ ), *TNF- $\alpha$*  – в 4,6, *IL-10* – в 2,9, *CXCL16* – в 3,4 раза ( $p=0,00$ ), наряду с максимальным в сравнении с остальными фенотипами показателем *TGF- $\beta$*  (3 балла) ( $p=0,01$ ). Соотношение *TNF- $\alpha$ /IL-10* составило 0,7.

Характер иммунного микроокру-

жения диспластического фенотипа в период «имплантационного окна» указывает на угнетение метаболической активности эндометрия, изменение синтеза белка, снижение антиоксидантного потенциала. Полагаем, нарушение восприимчивости эндометрия, обусловленное фибротической трансформацией в исходе многократных внутриматочных вмешательств, представляет интерес с позиций «старения» локальной иммунной системы. Сообщается, что причиной неудач имплантации может выступать преждевременное старение эндометрия вследствие локальных иммунных стрессов и воспалительного повреждения [1]. Возрастное «стареющих» децидуальных клеток на фоне неспособности к восстановлению пролиферативной активности приводит к избытку *TGF- $\beta$*  наряду с подавлением индукции дифференцировки *CD4*<sup>+</sup>*T*-клетки к *Th17* и снижением уровня *Treg*-клеток [15].

Вероятно, нарушение локально-иммунного надзора в период «имплантационного окна» сопряжено с активацией молекулярных сигнальных каскадов, связанных с нарушением имплантации. Угнетение экспрессии *NRF2* следует рассматривать как причину снижения антиоксидантных ферментов и развития хронической гипоксии эндометрия [17]. Снижение экспрессии иммунных факторов в период «имплантационного окна» позволяет утверждать о дефектах механизмов децидуализации стромы и секреторного потенциала желез, генов контроля процессов миграции, пролиферации, адгезии и клеточного метаболизма. Наиболее асинхронное периоду имплантации молекулярно-биологическое профилирование при диспластическом фенотипе эндометрия выявлено в присутствии нелактобациллярного (смешанного) типа микробиоты.

Гетерогенность типов микробиоты при метаболически «нересурсном» эндометрии, вероятно, коррелирует со степенью сохранности клеточного пласта и чувствительности рецепторов к стероидным гормонам, как и нарушение внутриклеточного метаболизма.

**Заключение.** Представлены фенотипы эндометрия бесплодных женщин, обусловленные, преимущественно, различным иммунным микроокружением в период «имплантационного окна». Гетерогенность иммунной инфильтрации эндометрия (цитокины, хемокины, факторы роста) и типа микробиоты (лактобациллярный, смешанный и дисбиотичный типы), выявленные при различных фенотипах (нормальный,

диспластический, хроническое воспаление) определяют «состоятельность» молекулярной среды для имплантации эмбриона. При фенотипе ХЭ дефектная децидуализация эндометрия связана с нарушением в период имплантации иммунного «ландшафта» и преобладанием провоспалительного цитокинового ответа. Нарушение имплантации при ХЭ обусловлено генерацией избыточной воспалительной реакции и сбоем рекрутирования иммунных клеток, необходимых для формирования иммунной толерантности, в присутствии патогенной бактериальной флоры (нелактобациллярного типа микробиоты). Особенности диспластического фенотипа эндометрия, сопряженные с пластическим дефицитом, заключаются в нарушении организованного взаимодействия иммунных клеток (цитокинов, хемокинов, факторов роста) на фоне выраженной фибротической трансформации.

## Литература

- Chen P., Yang M., Wang Y. et al. Aging endometrium in young women: Molecular classification of endometrial aging-based markers in women younger than 35 years with recurrent implantation failure // *J Assist Reprod Genet.* 2022. Vol. 39. N9. P.2143-2151. doi: 10.1007/s10815-022-02578-x
- Chen W., Wei K., He X. et al. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization with and Without Chronic Endometritis // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P.693267. doi: 10.3389/fcell.2021.693267
- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al.: Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Hum Reprod.* 2015. Vol. 30. P.323–330.
- Drizi A., Djokovic D., Laganà A.S., van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions // *Prz Menopauz.* 2020. Vol. 19. P. 90-100.
- Franasiak J.M., Scott R.T. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. P. 1364–1371. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012
- Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure // *Endocr Rev.* 2014. Vol. 35. P.851–905. doi: 10.1210/er.2014-1045
- Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C. et al.: Bacterial Vaginosis and Anaerobic Bacteria Are Associated with Endometritis // *Clinical Infectious Diseases.* 2004. Vol. 39. P.990–995.
- Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system // *Science.* 2012. Vol. 336. N 6086. P.1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490.
- Huang J., Qin H., Yang Y. et al. A Comparison of Transcriptomic Profiles in Endometrium During Window of Implantation Between Women With Unexplained Recurrent Implantation Failure and Recurrent Miscarriage // *Reproduction.* 2017. Vol. 153. N6. P.749–58. doi: 10.1530/REP-16-0574



10. Katz S., Zsiros V., Doczi N., Kiss A.L. Inflammation-induced epithelial-to-mesenchymal transition and GM-CSF treatment stimulate mesenteric mesothelial cells to transdifferentiate into macrophages // *Inflammation*. 2018. P. 825. doi: 10.1007/s10753-018-0825-4

11. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al.: Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure // *Am J Reprod Immunol*. 2017. Vol. 78. P.5. doi: 10.1111/aji.12719.

12. Kyono K., Hashimoto T., Kikuchi S. et al. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium // *Reprod. Med. Biol*. 2019. Vol.18. P.72–82. doi: 10.1002/rmb2.12250.

13. Lédée N., Petitbarat M., Chevrier L. et al.

The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2016. Vol. 75. P.388–401. 10.1111/aji.12483

14. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? // *Fertil Steril*. 2019. Vol.111. P. 611–617.

15. Li X., Cannon A.R., Hammer A.M. et al. IL-23 restoration of Th17 effector function is independent of IL-6 and TGF- $\beta$  in a mouse model of alcohol and burn injury // *J Leukoc Biol*. 2017. Vol.102. P.915–23. doi: 10.1189/jlb.3A1216-527R

16. Ohara Y., Matsubayashi H., Suzuki Y. et al. Clinical relevance of a newly developed endometrial receptivity test for patients with recurrent implantation failure in Japan // *Reprod Med Biol*. 2022. Vol.21. P.e12444. doi: 10.1002/rmb2.12444

17. Paul M.K., Bisht B., Darmawan D.O. et al.

Dynamic changes in intracellular ROS levels regulate airway basal stem cell homeostasis through Nrf2-dependent Notch signaling // *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 15. P. 199–214.

18. Vannuccini S., Clifton V.L., Fraser I.S. et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome // *Hum Reprod Update*. 2016. Vol. 22, N 1. P.104–115. doi: 10.1093/humupd/dmv044.

19. von Hundelshausen P., Agten S.M., Eckardt V. et al. Chemokine interactome mapping enables tailored intervention in acute and chronic inflammation // *Sci. Transl. Med*. 2017. N 9. P.384. eaah6650. doi: 10.1126/scitranslmed.aah6650

20. Yen M., Donma O., Yildizfer F. et al. Association of fetuin A, adiponectin, interleukin 10 and total antioxidant capacity with IVF outcomes // *Iran. J. Reprod. Med*. 2014. V.12. P.747–754.

О.А. Гурьевская, И.Н. Усманова, И.А. Лакман,  
М.М. Туйгунов, Р.Ф. Хуснаризанова, И.Д. Ушницкий,  
Ю.Л. Борцова, В.О. Сенина

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ПОВЕРХНОСТИ СЕТКИ УИКХЕМА И ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.03

УДК 616.716.4-005.273-07

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа:  
**ГУРЬЕВСКАЯ Ольга Анатольевна** – аспирант ИДПО, drguryevskaya@inbox.ru, SPIN - 5562-7134, ORCID:0000-0003-4580-9826,  
**УСМАНОВА Ирина Николаевна** – д.м.н., проф. ИДПО, irinausma@mail.ru, SPIN 1978-9470, ORCID: 0000-0002-1781-0291, **ТУЙГУНОВ Марсель Маратович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, tuygunov@mail.ru, SPIN 2506-9633, ORCID:0000-0002-5473-2034,  
**ХУСНАРИЗАНОВА Рауза Фазыловна** – к.б.н., доцент, roza.khusna@mail.ru, SPIN - 6490-5085, ORCID:0000-0002-1001-9587,  
**БОРЦОВА Юлия Львовна** – к.б.н., доцент, juliabaim@yandex.ru, SPIN-2728-3379, ORCID:0000-0002-5839-9793, **СЕНИНА Валерия Олеговна** – аспирант, lera.senina2012@yandex.ru, SPIN - 7669-5320, ORCID:0000-0002-5593-085X.

**ЛАКМАН Ирина Александровна** – к.т.н., доцент, зав. науч. лаб. Уфимского ун-та науки и технологий, Lackmania@mail.ru, SPIN - 4521-9097 ORCID:0000-0001-9876-920;  
**УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru, SPIN 9424-3807, ORCID 0000-0002-4044-3004.

Проведено сравнительное изучение профиля микробиоты поверхностей сетки Уикхема (типичная форма красного плоского лишая (КПЛ) (L43.80)) и эрозивно-язвенных элементов при эрозивно-язвенной форме (ЭЯФ) (L43.82) КПЛ с локализацией на слизистой оболочке щеки. В исследуемой микробиоте поверхности эрозивно-язвенных элементов выявлены значительные отличия от состава микробиоты поверхности сетки Уикхема, что связано с клиническими проявлениями КПЛ СОР. Данные о количественном и качественном составе микроорганизмов при ЭЯФ КПЛ значительно отличались от типичной формы КПЛ, что указывает на необходимость дальнейших исследований микробиоты при других формах КПЛ СОР. Выявленные изменения состава микробиоты при типичной форме КПЛ СОР могут служить потенциальным прогностическим критерием условной нормы, а при ЭЯФ - критерием, указывающим на прогрессирование и утяжеление клинической картины.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, типичная форма, эрозивно-язвенная форма, сетка Уикхема, эрозии, язвы, микробиота, Candida spp.

A comparative study of the microbiota profile of the Wickham mesh surfaces (a typical form of lichen planus (LP) (L43.80) and erosive-ulcerative elements in the erosive-ulcerative form (L43.82) of LP with localization on the buccal mucosa was carried out. In the studied microbiota of the surface of erosive and ulcerative elements, significant differences were revealed from the composition of the microbiota of the surface of the Wickham mesh, which is associated with clinical manifestations of the oral cavity mucous lining (LP OCML). The data on the quantitative and qualitative composition of microorganisms in the erosive-ulcerative form of LP were significantly different from the typical form of LP, which indicates the need for further studies of the microbiota in other forms of LP OCML. The revealed changes in the composition of the microbiota in the typical form of LP OCML can serve as a potential prognostic criterion for the conditional norm, and in the erosive-ulcerative form, as a criterion indicating the progression and aggravation of the clinical picture.

**Keywords:** lichen planus, typical form, erosive-ulcerative form, Wickham mesh, erosions, ulcers, microbiota, Candida spp.

**Введение.** Присутствие микробного фактора в развитии красного плоского лишая предусматривает качественные и количественные изменения состава грамположительных и грамотрицательных палочек, кокков в зависимости от формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта (КПЛ СОР). Согласно многочисленным исследованиям, микробное сообщество полости рта у пациентов с КПЛ СОР в значительном числе случаев подвергается дисбиозу. В патогенезе развития и утяжеления эрозивных форм КПЛ СОР запускаются сигнальные пути, участвующие в клеточных процессах, таких как кератинизация, воспаление и реакция Т-клеток [1-5, 7-9, 12-16, 18 - 21].

В многочисленных зарубежных исследованиях представлены данные о составе микробной флоры полости рта при красном плоском лишае, приводятся данные о присутствии на слизистой оболочке рта с неэрозивными (бессимптомными) поражениями в значительных количествах *Capnocytophaga sputigena*, *Eikenella corrodens*, *Lactobacillus crispatus*, *Mobiluncus curtisii*, *Neisseria mucosa*, *Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia* и *S. Agalactiae*, *Bacteroides ureolyticus*, *Dialister species*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Streptococcus agalactiae* [6], у пациентов с КПЛ в мазках со слизистой оболочки полости рта методом 16S-секвенирования отмечается увеличение численности *Neisseria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Rothia*, *Actinomyces* и *Capnocytophaga* [9, 10], а также приведены доказательства изменения общей структуры слюнного микробиома при КПЛ в виде высоких значений *Porphyromonas* и *Solobacterium* и низких - *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Cellulosimicrobium* и *Campylobacter*, *Streptococcus comprising* при эрозивно-язвенной форме [16].

Нарушение микробиоценоза полости рта у пациентов с КПЛ характеризуется высоким уровнем дрожжеподобных грибов содержания *Candida* и *Aspergillus*, *Alternaria* и *Sclerotiniaceae unidentified*, *Bovista*, *Erysiphe*, *Psathyrella* и др. *Aspergillus* был идентифицирован как "КПЛ-ассоциированный" грибок из-за его обнаружения с более высокой частотой при клиническом течении КПЛ по сравнению со здоровыми пациентами [17].

Рядом авторов приводятся доказательства взаимосвязи между клиническими проявлениями КПЛ и персистенцией инфекции в тканях полости рта, при этом роль грибково-бактериальных взаимодействий в патогенезе КПЛ

остается практически не изученной, что и обусловило цель и актуальность нашего исследования.

**Цель** данного исследования – сравнительное изучение профиля микробиоты слизистой оболочки щеки у пациентов с типичной формой КПЛ (L43.80) и эрозивно-язвенной формой (L43.82) КПЛ.

**Материал и методы.** В комплексном клиническом обследовании пациентов (n=111) с установленным диагнозом по МКБ-10 (L43.82) эрозивно-язвенная и типичная форма КПЛ (L43.80) СОР проведено сравнительное микробиологическое исследование некоторых представителей микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов и сетки Уикхема.

Исследованы мазки, полученные с поверхности сетки Уикхема и эрозивно-язвенных элементов, локализующихся на слизистой оболочке щеки. Отбор мазков проводили до проведения индивидуальной гигиены полости рта и приема пищи, доставляли в лабораторию в течение 2 ч. Выделение отдельных представителей изучаемого микробиоты проводили методом посева на традиционные, специальные и дифференциально-диагностические среды с последующей биохимической идентификацией с использованием сред серии HiCrome и Lachema. В силу немногочисленности видового разнообразия некоторые представители микробиоты не были идентифицированы до вида.

Создана электронная база данных, позволившая провести статистический анализ данных независимой выборки

в среде R Studio с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия в частоте встречаемости признака или его отсутствия определяли с помощью критерия  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йейтса. Во всех критериях нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась в пользу альтернативной, если *p*-уровень не превышал 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенного микробиологического исследования показали, что практически у всех обследованных лиц вне зависимости от формы КПЛ СОР в микробиоте поверхности сетки Уикхема или поверхности эрозий содержались представители грамположительных и грамотрицательных факультативно-анаэробных кокков и палочек, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida* в среднем количестве от 2 до 6 Lg КОЕ/ед.

Тем не менее, на основании сравнительного анализа представителей микробиоты показана значительная разница их количественного и качественного содержания. Отмечено преобладание представителей родов *Fusobacterium* ( $P < 0,01$ ) и *Candida* ( $P < 0,001$ ) у пациентов с эрозивно-язвенной формой (L43.82) КПЛ СОР, что дало основание выделить их в основную клиническую группу ( $n=86$ ), остальные пациенты с типичной формой (L43.80) КПЛ составили группу сравнения ( $n=25$ ) (рисунк).

Из всего многообразия качественного и количественного состава микробиоты сетки Уикхема и эрозивно-язвенных элементов рассмотрены



Частота встречаемости (%) некоторых представителей микробиоты поверхности сетки Уикхема и эрозивно-язвенных элементов пациентов с КПЛ СОР



представители 10 родов. При эрозивно-язвенной форме (ЭЯФ) L43.82 КПЛ СОР отмечается значительное преобладание *Candida spp.* ( $P < 0,001$ ), это способствовало возможности дополнительного разделения основной клинической группы на две клинические подгруппы - I основную клиническую группу с ЭЯФ КПЛ L43.82 ( $n=46$ ) с проявлениями дисбиоза II степени и II основную клиническую группу с ЭЯФ КПЛ L43.82 ( $n=40$ ) с проявлениями дисбиоза III степени.

При типичной (L43.80) форме КПЛ СОР частота обнаружения грамположительных и грамотрицательных факультативно-анаэробных кокков *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* составила 84,0 и 76,0% случаев, грамположительных и грамотрицательных факультативно-анаэробных палочек - соответственно 77,3 и 39,9%, дрожжеподобных грибов рода *Candida* - 4% случаев.

В исследуемой микробиоте соотношение между грамположительными и грамотрицательными кокками составило 1:0,9, между стрептококками к стафилококками - 1:1,10, грамположительными палочками и факультативно-анаэробными кокками *Lactobacillus spp.* и *Streptococcus spp.* - 0,81:1.

В 68,0% случаев микробиологических исследований выявлены молочнокислые микроорганизмы из сем. *Lactobacillus spp.* в количественном значении 6,5 Lg КОЕ/ед., в 4,0% случаев *Candida spp.* составил предел нормальных значений от 2,0 до 2,9 Lg КОЕ/ед. Содержание отдельных представителей грамположительных и грамотрицательных факультативно-анаэробных кокков и палочек *Staphylococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Streptococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* колебалось в пределах от 3,4 до 6,2 Ig КОЕ/мл в таблице.

В I и II основных клинических группах с эрозивно-язвенной формами (L43.82) КПЛ СОР частота обнаружения грамположительных факультативно-анаэробных кокков (*Streptococcus spp.*) составила соответственно 97,83 и 92,5% случаев, грамотрицательных факультативно-анаэробных кокков - 47,82 и 47,5%, частота выявления грамположительных факультативно-анаэробных палочек - 59,41 и 65,05%, грамотрицательных факультативно-анаэробных палочек - 50,72 и 49,17% случаев, дрожжеподобных грибов - 26,08% в количестве от 3 до 5 Lg КОЕ/ед. и 47,5% случаев от 5 до 7 Lg КОЕ/ед., что статистически значимо при  $p < 0,001$  (таблица).

### Показатели видового состава микробиоты поверхности сетки Уикхема и эрозивно-язвенных элементов исследуемых групп

Микроорганизм	Исследуемая группа $n=111$						Сравнительный анализ межгруппового отличия основных групп от группы сравнения Статистика $\chi^2$	
	Группа сравнения типичная форма КПЛ L43.80 ( $n=25$ )		I основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ L43.82 ( $n=46$ )		II основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ L43.82 ( $n=40$ )		p-уровень (в том числе с поправкой Йейтса)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I	II
Грамположительные факультативно-анаэробные кокки								
<i>Streptococcus spp.</i>	21	84,0	45	97,83	37	92,5	$\chi^2=2,854$ , $p=0,092$	$\chi^2=0,441$ , $p=0,507$
			$\chi^2=0,431$ , $p=0,512$					
<i>S. sanguis</i>	8	32,0	18	39,13	13	32,5	$\chi^2=0,355$ , $p=0,552$	$\chi^2=0,002$ , $p=0,967$
			$\chi^2=0,408$ , $p=0,523$					
<i>S. mutans</i>	7	28,0	13	28,26	10	25,0	$\chi^2=0,001$ , $p=0,982$	$\chi^2=0,072$ , $p=0,789$
			$\chi^2=0,116$ , $p=0,734$					
<i>S. pyogenes</i>	1	4,0	10	21,73	9	22,5	$\chi^2=3,893^*$ , $p=0,049$	$\chi^2=4,205^*$ , $p=0,041$
			$\chi^2=0,007$ , $p=0,933$					
Другие виды	5	20,0	4	8,69	5	12,5	$\chi^2=1,870$ , $p=0,172$	$\chi^2=0,665$ , $p=0,416$
			$\chi^2=0,330$ , $p=0,566$					
<i>Staphylococcus spp.</i>	6	24,0	24	52,17	19	47,5	$\chi^2=5,269^*$ , $p=0,022$	$\chi^2=3,590$ , $p=0,059$
			$\chi^2=0,187$ , $p=0,666$					
<i>S. aureus</i>	2	8,0	9	19,57	9	22,5	$\chi^2=0,889$ , $p=0,346$	$\chi^2=1,385$ , $p=0,240$
			$\chi^2=0,111$ , $p=0,739$					
<i>S. haemolyticus</i>	4	16,0	11	23,91	8	20,0	$\chi^2=0,663$ , $p=0,436$	$\chi^2=0,164$ , $p=0,686$
			$\chi^2=0,190$ , $p=0,663$					
Другие виды	0	0	4	8,69	2	5,0	$\chi^2=0,958$ , $p=0,328$	$\chi^2=0,158$ , $p=0,692$
			$\chi^2=0,061$ , $p=0,806$					
<i>Enterococcus spp.</i>	5	20,0	10	19,56	8	20,0	$\chi^2=0,029$ , $p=0,864$	$\chi^2=0,000$ , $p=1,000$
			$\chi^2=0,039$ , $p=0,844$					
Грамотрицательные факультативно-анаэробные кокки								
<i>Neisseria spp.</i>	19	76,0	22	47,82	17	45,5	$\chi^2=5,269^*$ , $p=0,022$	$\chi^2=6,987^{**}$ , $p=0,009$
			$\chi^2=0,245$ , $p=0,621$					
Грамположительные факультативно-анаэробные палочки								
<i>Actinobacillus spp.</i>	21	84,0	24	52,17	27	67,5	$\chi^2=7,069^{**}$ , $p=0,008$	$\chi^2=2,169$ , $p=0,141$
			$\chi^2=2,082$ , $p=0,150$					
<i>Lactobacillus spp.</i>	17	68,0	21	45,65	18	45,0	$\chi^2=3,252$ , $p=0,072$	$\chi^2=3,275$ , $p=0,071$
			$\chi^2=0,004$ , $p=0,952$					
<i>Corynebacterium spp.</i>	20	80,0	37	80,43	33	82,5	$\chi^2=1,749$ , $p=0,186$	$\chi^2=1,220$ , $p=0,270$
			$\chi^2=0,060$ , $p=0,807$					
Грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки								
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3	10,87	5	10,87	4	10,0	$\chi^2=0,021$ , $p=0,886$	$\chi^2=0,064$ , $p=0,801$
			$\chi^2=0,017$ , $p=0,896$					
<i>Fusobacteriia spp.</i>	2	8,0	24	52,17	20	50,0	$\chi^2=11,781^{***}$ , $p<0,001$	$\chi^2=10,317^{**}$ , $p=0,002$
			$\chi^2=0,348$ , $p=0,555$					
<i>L. buccalis</i>	23	92,0	41	89,13	35	87,5	$\chi^2=0,150$ , $p=0,699$	$\chi^2=0,324$ , $p=0,570$
			$\chi^2=0,055$ , $p=0,815$					
Дрожжеподобные грибы								
<i>Candida spp.</i>	1	4,0	12	26,08	19	47,5	$\chi^2=3,909^*$ , $p=0,049$	$\chi^2=11,700^{***}$ , $p<0,001$
			$\chi^2=4,255^*$ , $p=0,040$					

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены  $\chi^2$  статистики, рассчитанные с поправкой Йейтса.

\*, \*\*, \*\*\* - различия статистически значимы при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно.

В составе исследуемой микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов соотношение между грамположительными и грамотрицательными кокками практически одинаковое – 1:2,04 и 1:1,95, соотношение стрептококков к стафилококкам – соответственно 1:1,87 и 1:1,94, соотношение *Lactobacillus spp.* к *Streptococcus spp.* в среднем составило 0,47:1 и 0,49:1. В 45,33% случаев в составе микробиоты, полученной с поверхности эрозивно-язвенных элементов, выявлялись молочнокислые виды, формирующие семейство *Lactobacillus spp.* в количественном значении 5,0 Lg КОЕ/ед. (ниже группы сравнения в 1,5 Lg КОЕ/ед.), различия при  $p < 0,05$  определены только в количественном значении дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* (таблица).

У пациентов I основной клинической группы в составе исследуемой микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов выявление дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* составляет 26,08% случаев в количестве от 3,0 до 5,0 Lg КОЕ/ед. (количество выше группы сравнения в 3,0-4,0 раза), II основной клинической группы – 47,5% случаев в количестве от 4,0-6,0 Lg КОЕ/ед. (количество выше группы сравнения в 2,0-3,0 раза) (таблица).

В зависимости от формы КПЛ СОР и места получения материала для микробиологического исследования видовое разнообразие среди рода стрептококков и стафилококков представлено более чем 3 видами микроорганизмов.

Как следует из таблицы, основными значимыми микроорганизмами, выявляемыми с поверхности сетки Уикхема и эрозивно-язвенных элементов, являются представители, формирующие условно-патогенные микроорганизмы в виде дрожжеподобных грибов рода *Candida* (26,08%, 47,5%), а среди грамотрицательных факультативно-анаэробных палочек – *Fusobacteriia spp.* (52,17%, 50,0%).

Количественное содержание основных обитателей микробиоты в виде оральных стрептококков вне зависимости от формы красного плоского лишая и места забора материала для микробиологического исследования составило предел от  $10^5$  до  $10^9$  Lg КОЕ/ед.

При анализе состава микробиоты с поверхности сетки Уикхема (группа сравнения) представители сем. *Streptococcus spp.* встречались в количестве 4,9 Lg КОЕ/ед. в 84,0% случаев исследования, видовое соотношение

*S. sanguis: S. mutans* составило 1:1,14, при этом в 4,0% случаев обнаружено присутствие  $\beta$ -гемолитического стрептококка.

В I и II основных клинических группах пациентов с ЭЯФ КПЛ (L43.82) в исследуемой микробиоте с поверхности эрозивно-язвенных элементов слизистой оболочки щек *Streptococcus spp.* выявлен соответственно в 97,83 и 92,5% случаев в количестве 3,6 Lg КОЕ/ед. и 3,2 Lg КОЕ/ед. (ниже группы сравнения в 1,36 и в 1,53 раза). Видовое соотношение *S. sanguis: S. mutans* составило 1:1,38 и 1:1,3, *S. Pyogenes* обнаружен в 21,73 и 22,5% случаев микробиологических исследований, что значимо отличается в 5,43 и 5,63 раза от показателей группы сравнения L43.80 при  $p < 0,05$  согласно  $\chi^2$  - критерию.

У пациентов группы сравнения (L43.80) в мазках, полученных с поверхности слизистой оболочки щеки в области расположения сетки Уикхема, распространенность стафилококков составила 24,0% случаев в количестве 4,7 Lg КОЕ/ед., видовое соотношение *S. aureus: S. haemolyticus* составляет 0,5:1.

В I и II основных клинических группах с ЭЯФ КПЛ СОР (L43.82) в исследуемой микробиоте с поверхности эрозивно-язвенных элементов распространенность стафилококков в 2,17 и 1,97 раза выше группы сравнения, количество варьирует от 3,4 до 3,6 Lg КОЕ/ед., видовое соотношение *S. aureus: S. haemolyticus* 0,8:1 и 1,12:1, что различимо с группой сравнения L43.80 (показатели статистически значимы при  $p < 0,05$  для I основной клинической группы) (таблица).

Нами выявлены различия в составе некоторых представителей, формирующих микробиоту поверхности сетки Уикхема и поверхности эрозивно-язвенных элементов, а также представлена неоднородность их распределения среди пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая (L43.82) слизистой оболочки рта.

**Заключение.** В составе исследуемой микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов наблюдаются изменения ассоциативных межмикробных связей, сопровождающиеся значительным снижением общего количества представителей молочнокислых микроорганизмов *Lactobacillus spp.*, строгих анаэробов *Actinobacillus spp.*, на фоне некоторого повышения титров грамотрицательных факультативно-анаэробных палочек *Fusobacte-*

*riia spp.* и *L. Buccalis*, а также условно-патогенных дрожжеподобных грибов *Candida spp.*

Выявлено, что в составе исследуемой микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов у лиц I и II основных клинических групп с эрозивно-язвенной формой (L43.82) КПЛ СОР наблюдается значительное превалирование условно-патогенного дрожжеподобного гриба *Candida spp.*, которое в среднем превышало показатели группы сравнения с типичной формой (L43.80) красного плоского лишая слизистой оболочки рта почти в 6,52 и 11,9 раза ( $p < 0,05$ ). При этом статистическая значимость различий в показателях двух групп с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта (L43.82) составила  $p < 0,001$ .

Таким образом, выявленные особенности состава исследуемой микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов и сетки Уикхема дают возможность обосновать риски утяжеления патологического процесса на слизистой оболочке рта в зависимости от формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

## Литература

- Орехова Л.Ю., Осипова М.В., Ладько А.А. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Ч. I // Пародонтология. 2018. №4(23)(89). С.44-47.
- Орехова Л.Ю., Осипова М.В., Ладько А.А. Model of development, prevention and treatment of red squamous lesion of the oral mucosa. Part I // Parodontologiya. 2018. No. 23:4 (89). P. 44-47.
- Орехова Л.Ю., Осипова М.В., Ладько А.А. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Ч. II // Пародонтология. 2019. Т. 24, № 1-24 (90). С. 57-62.
- Орехова Л.Ю., Осипова М.В., Ладько А.А. Model of development, prevention and treatment of oral lichen planus. Part II // Parodontologiya. - 2019. Т. 24. No. 1-24 (90). P. 57-62.
- Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение // Казанский медицинский журнал. 2014. 5(95). С. 680-687.
- Chuykin S.V., Akmalova G.M. Oral mucosa lichen planus: clinical forms, treatment. Kazan Medical Journal. 2014. (95). P. 680-687.
- Characterization of intratissue bacterial communities and isolation of *Escherichia coli* from oral lichen planus lesions / Baek K, Lee J, Lee A. [et al.] // Sci Rep. 2020. 10. P.3495.
- Dysbiosis of oral buccal mucosa microbiota in patients with oral lichen planus / He Y., Gong D., Shi C., Shao F., Shi J., Fei J. // Oral Dis. 2017. 23. P. 74-82
- Dysbiosis of saliva microbiome in patients with oral lichen planus / Fei Yan Yu, Qian Qian Wang, Miao Li et.al. // BMC Microbiol. 2020. 3;20(1). P. 75

7. Genomic characterization of four *Escherichia coli* strains isolated from oral lichen planus biopsies / Min H., Baek K., Lee A. [et al.] // *Journal of Oral Microbiology*. 2021. No.13:1. P.1905958.
8. Immunohistochemical detection of *Mycoplasma salivarium* in oral lichen planus tissue / Mizuki H., Abe R., Kogi S., Mikami T. // *J Oral Pathol Med*. 2017. No. 46. P. 649-656.
9. Microbial community analysis of saliva and biopsies in patients with oral lichen planus / Wang X., Zhao Z., Tang N. [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. 2020. No.11. p. 1-12.
10. Microbiome landscape of lesions and adjacent normal mucosal areas in oral lichen planus patient / Chen J, Liu K, Sun X et al. // *Front Microbiol*. 2022. No. 20 (13). p. 992065.
11. Oral lichen planus: a microbiologist point of view / Villa T.G., Sánchez-Pérez A., Sieiro C. // *International Microbiology*. 2021. No.10. P. 1-15.
12. Oral Microbiome Research on Oral Lichen Planus: Current Findings and Perspectives / Jung W, Jang S. // *Biology (Basel)*. 2022. No.11(5). P. 723.
13. Study on the role of salivary flora and NF- $\kappa$ B inflammatory signal pathway in oral lichen planus / Deng S., Xu Y., Wang X. [et al.]. // *Inflammation*. 2020. No.43(3). p.994-1008.
14. The microbiology of oral lichen planus: Is microbial infection the cause of oral lichen planus? / K. Baek, Y. Choi // *Mol Oral Microbiol*. 2018. No.33. P. 22-28.
15. Yan Li, Kun Wang, Bo Zhang, Qichao Tu. [et.all]. / *Dysbiosis in Oral Lichen Planus // Atlas of Oral Microbiology: From Healthy Microflora to Disease* 2020. P. 315-332.
16. Wang, K., Lu, W., Tu, Q. et al. / Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. // *Sci Rep*. 2016. No. 6. P. 22943
17. Li, Y., Wang, K., Zhang, B. et al. / Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus. // *Int J Oral Sci*. 2019. No.11. P.13.
18. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. / *Oral lichen planus: a literature review and update*. // *Arch Dermatol Res*. 2016. No.308e. P. 539-51.
19. He Y, Gong D, Shi C, Shao F, Shi J, Fei J. / *Dysbiosis of oral buccal mucosa microbiota in patients with oral lichen planus* // [J]. *Oral Dis*. 2017. No.23(5). P. 674-82.
20. Du G-H, Wang Y-F, Chen J-J, Deng Y-W, Han X-Z, Tang G-Y. / *Potential association between Fusobacterium nucleatum enrichment on oral mucosal surface and oral lichen planus* // [J]. *Oral Dis*. 2020. No. 26(1). P. 122-30.
21. Liu C, Yao M, Stegen JC, Rui J, Li J, Li X. // *Long-term nitrogen addition affects the phylogenetic turnover of soil microbial community responding to moisture pulse* // *Sci Rep*. 2017. No.7. P. 17492

Н.Ю. Поцелуев, А.С. Нагорняк, О.В. Жукова,  
К.В. Шульц, А.С. Казызаева, А.В. Агабекян,  
А.П. Пашков

## ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОК БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНО- СТИ И СОБЛЮДЕНИЯ ПИТЬЕВОГО РЕЖИМА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП МОЛОДЕЖИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.04

УДК 613.31:616-018

Цель исследования - определить цитогенетические особенности клеток буккального эпителия у спортсменов в период между соревнованиями с обычным режимом тренировок, а также изучить режимы водопотребления в изучаемых группах и оценить связь с цитологическими и морфометрическими показателями. Оценка цитогенетических показателей выявила статистически значимые закономерности: клетки, включающие микроядра, встречались чаще в 3,85 раза в группе силовых видов спорта и в 4,3 раза – игровых видов, чем в контрольной группе. Частота клеток с протрузиями в целом соответствовала тенденции к отсутствию статистически достоверных различий между группами силовых и игровых видов и наличию достоверных различий по сравнению с контрольной группой.

**Ключевые слова:** буккальный эпителий, режим потребления воды, спортсмены, силовые и игровые виды спорта, цитогенетические изменения.

The purpose of the study was to determine the cytogenetic features of buccal epithelium cells in athletes in the period between competitions with a normal training regimen as well as to study water consumption regimes in the studied groups and assess the relationship with cytological and morphometric parameters. Evaluation of cytogenetic parameters revealed statistically significant patterns: cells containing micronuclei were found 3.85 times more frequently in the power sports group and 4.3 times more frequently in the game group than in the control group. The frequency of cells with protrusions generally corresponded to the trend towards the absence of statistically significant differences between strength and game sports and the presence of significant differences compared to the control group.

**Keywords:** buccal epithelium, water consumption regimen, athletes, power sports, team sports, cytogenetic changes.

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул: **ПОЦЕЛУЕВ Николай Юрьевич** – к.м.н., доцент, доцент, pocelueff@gmail.com, **НАГОРНЯК Алексей Сергеевич** – ст. препод., tezaurismosis@gmail.com, **ЖУКОВА Ольга Викторовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, **ШУЛЬЦ Ксения Викторовна** – ст. препод., **КАЗЫЗАЕВА Анна Сергеевна** – к.б.н., доцент, **АГАБЕКЯН Аветик Вагинакович** – ст. препод., **ПАШКОВ Артём Петрович** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой Алтайский гос. педагогич. ун-т.

**Введение.** Одной из актуальных задач медицины в настоящее время становится применение неинвазивных методов для ранней диагностики заболеваний. В качестве материала для неинвазивных методов используется и буккальный эпителий. По современным данным, буккальный эпителий является чувствительным «зеркалом», позволяющим выявить множество факторов, влияющих на здоровье человека. Исследование буккального

эпителия играет важную роль и в современных подходах к превентивной медицине, при оценке риска возникновения различных патологий, в том числе патологических состояний, связанных с питьевым режимом [1, 4].

Определена корреляционная связь между лабораторными показателями: холестерин у детей, страдающих ожирением, общий белок у здоровых детей и количество двуядерных клеток. Отмечается увеличение в 10 раз числа



клеток с конденсированным хроматином у детей с ожирением [1].

В ряде исследований показаны различия в частоте встречаемости различных цитогенетических нарушений у здоровых лиц различных национальностей, пола, возраста. В большей степени имеет место различное соотношение количества клеток с микроядрами, протрузиями типа «разбитое яйцо», ядер с перинуклеарными вакуолями, протрузии типа «с насечкой», протрузиями типа «язык» и прочими нарушениями в исследуемых выборках. По всей видимости, это связано с адаптационными способностями организма к новым условиям окружающей среды, индивидуальными особенностями организма, гормональной активностью, общей физической подготовкой, состоянием нервной системы, процессами гуморальной регуляции [3-5].

Значительное влияние на состояние ядер клеток буккального эпителия оказывают различные экотоксиканты, курение, алкоголь и негативные факторы трудового процесса. Так, пестициды вызывают активацию процессов пролиферации и деструкции [6], практически всегда отмечается статистически значимое увеличение количества микроядер у работников вредных производств и жителей регионов с химическими производствами [7-9].

Изучена динамика изменений в клетках буккального эпителия у спортсменов силовых видов спорта на различных этапах соревновательного процесса. Выявлены корреляционные связи между уровнем различных видов агрессии и иных показателей психофизиологического состояния спортсменов, предложены сложные модели регуляции данных изменений [10]. Полученные результаты можно считать маркерами эффективности подготовки к соревнованиям, а малая инвазивность микроядерного теста позволяет контролировать эти процессы в динамике.

Исходя из вышеобозначенных тенденций, нами была поставлена **цель исследования** - определить цитогенетические особенности клеток буккального эпителия у спортсменов силовых видов спорта (самбо) и игровых видов спорта (волейбол) в период между тренировками, провести сравнение с контрольной группой молодых людей, не занимающихся спортом, а также изучить режимы водопотребления в изучаемых группах и оценить связь с

цитологическими и морфометрическими показателями.

**Материалы и методы исследования.** Были сформированы 3 однородные группы для сравнительной оценки цитогенетических показателей буккального эпителия. Всего в исследовании приняли участие 27 спортсменов силовых видов спорта (дзюдо), 25 спортсменов игровых видов спорта (волейбол) и 45 представителей контрольной группы.

Во все группы были включены лица мужского пола в возрасте 19-25 лет. Перед началом исследования все респонденты утверждали, что не имеют вредных привычек, хронических заболеваний, жалоб со стороны зубочелюстной системы. Все респонденты также утверждали, что находились на территории г. Барнаула в течение последнего года или более, а также, что тренируются в период между соревнованиями в обычном режиме, который включает 3 тренировки в неделю продолжительностью 2 астрономических часа каждая.

Представители контрольной группы соответствовали обозначенным критериям, но не занимались профессионально спортом и не посещали тренажерный зал на постоянной основе, однако как студенты высшего учебного заведения один раз в неделю посещали занятия по общефизической подготовке в составе основной группы здоровья (2 академических часа).

Скрининговое анкетирование о питьевом режиме включало вопросы про особенности водопотребления («водопроводная», «бутилированная»), знание о питьевом режиме («знаю и соблюдаю», «не знаю», «знаю и не соблюдаю») и признаках обезвоживания («ощущаю жажду по утрам постоянно», «ощущаю жажду по утрам периодически», «не ощущаю жажду по утрам»). Дальнейшее сравнение режимов водопотребления проводилось между спортсменами в целом и контрольной группой.

Буккальный эпителий соскребался деревянным шпателем со слизистой поверхности ротовой полости и наносился на предметное стекло, с дальнейшей фиксацией над пламенем спиртовой горелки и окраской метиленовым синим. Визуальная микроскопия проводилась при увеличении 100x10, цифровая микроскопия и морфометрия - с использованием видеоокуляра ToprCam 3,2 Мпикс, просматривалось не менее 1000 клеток в каждом препарате.

Исходя из объемов выборки, для оценки соответствия нормальности распределения данных использовался тест Шапиро-Уилка. Для обнаружения отсутствия или наличия различий между показателями в изучаемых группах применялся критерий Краскела-Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий проводились апостериорные межгрупповые сравнения с помощью критерия Манна-Уитни. При простом парном сравнении уровень значимости принимался равным  $p = 0,05$ , в случаях проведения парных сравнений между тремя группами критический уровень значимости принимался равным  $p = 1 - 0,95^{1/3} = 0,017$ . В тексте и таблицах данные представлены в виде медианы и значений первого и третьего квартилей в скобках. Расчёты проводились в IBM SPSS Statistics 23.0.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе исследования проводилась скрининговая оценка питьевого режима на основе анкетирования. Оказалось, что в группе спортсменов 71% употребляет бутилированную воду и лишь 29% водопроводную, в контрольной группе эти значения соответствуют 57% и 43% соответственно. На вопрос о соблюдении питьевого режима ответы в группе спортсменов распределились следующим образом: «знаю соблюдаю» - 89%, «не знаю» - 2, «знаю не соблюдаю» - 9%; в контрольной группе: «знаю соблюдаю» - 11%, «не знаю» - 56, «знаю не соблюдаю» - 33%. В группе спортсменов ответы на вопрос о признаках обезвоживания были следующие: «ощущаю жажду по утрам постоянно» - 12%, «ощущаю жажду по утрам периодически» - 31, «не ощущаю жажду по утрам» - 57%; в контрольной группе: «ощущаю жажду по утрам постоянно» - 22%, «ощущаю жажду по утрам периодически» - 40, «не ощущаю жажду по утрам» - 38%.

Далее нами сравнивались значения площади цитоплазмы и ядра в клетках буккального эпителия спортсменов всех категорий и контрольной группы. Морфометрия в группе спортсменов показала, что медиана площади цитоплазмы соответствует 3621,3 (2911,2-4887,3)  $\mu\text{м}^2$ , а площадь ядра 61,3 (56,8-66,6)  $\mu\text{м}^2$ . В контрольной группе медиана площади цитоплазмы соответствует 3017,8 (2613,7-4113,3)  $\mu\text{м}^2$ , а площадь ядра 58,9 (53,1-68,3)  $\mu\text{м}^2$ . Статистически достоверно установлено, что медиана площади цитоплазмы в группе спортсменов больше, чем в контрольной группе, что может быть обусловлено лучшими условиями со-

блюдения питьевого режима. Статистически значимых различий между медианами площади ядра не установлено.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте педагогической работы тренерского персонала, рассчитывающего на высокие достижения, в том числе и с помощью борьбы с обезвоживанием и своевременным восполнением недостаточности микроэлементов, однако для уточнения роли бутилированной воды требуются дополнительные исследования о составе и используемых добавках, таких как цинк, селен, йод, фтор и т.д.

Данные в контрольной группе свидетельствуют о необходимости активизации санитарно-просветительной работы среди разных групп молодежи, не связанных со спортом, организации лекций, школ здорового питьевого режима.

Ранее проведенные исследования органично дополняют полученные результаты, так, в работах [11, 14] показано, что общее потребление воды мужчинами в день было примерно на 0,25 л меньше рекомендуемого адекватного потребления, в то время как потребление женщинами было примерно таким же, как адекватное потребление. В среднем мужчины и женщины в возрасте 60 лет и старше, чернокожие мужчины и женщины не испаноязычного происхождения, мужчины и женщины латиноамериканского происхождения, мужчины и женщины с низкой физической активностью и мужчины с умеренной физической активностью потребляли воду меньше адекватной дневной нормы, что также свидетельствует об опосредованном положительном влиянии физической нагрузки на поддержание постоянства внутренней среды организма спортсменов. Также интерес для практического внедрения представляют исследования [12, 13, 15], где установлено, что увеличение потребления воды может способствовать профилактике избыточного веса. Можно сказать, что баланс между адекватной физической активностью, полноценным питьевым режимом и образом жизни является эффективным механизмом здоровьесбережения во всех возрастных группах.

На втором этапе исследования перед проведением межгрупповых сравнений нами была проведена оценка типа распределения для каждого из изучаемых параметров, так как выборка не превышала 50 случаев для каждой из групп, был использован тест

Таблица 1

Цитогенетические показатели обследуемых, ‰

Клетки	Группа 1 - силовые виды спорта (n=27)	Группа 2 - игровые виды спорта (n=25)	Группа 3 - контрольная (n=45)
С микроядрами	7,36 (4,5-7,9)	8,22 (6-10)	1,91*** (0-2,75)
С протрузиями	2,82 (1-3)	2,22 (1-4)	1,73*** (1-2)
С протрузиями типа «пузырек»	2,09** (0-3)	1,44 (0-3)	1,18 (1-2)
С протрузиями типа «разбитое яйцо»	0,18 (0-1)	0,22 (0-1)	0,09*** (0-1)
С протрузиями типа «язык»	0,55 (0-1)	0,56 (0-1)	0,45 (0-1)
С ядром атипичной формы	1,45* (1-2)	3,44* (2-4)	0,45* (0-1)
Интегральный показатель цитогенетического действия	10,18 (5,5-12,5)	10,44 (7-11)	3,64*** (1-6)

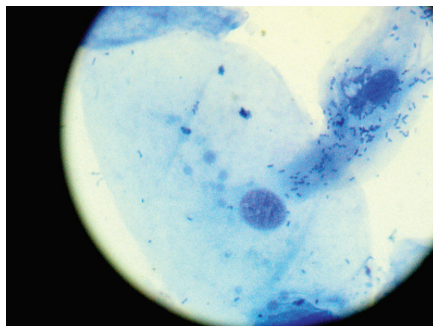
Примечание. Изменения достоверны: \* между всеми группами при попарном сравнении (1-2, 2-3, 1-3), \*\* в парах групп 1-2 и 1-3, \*\*\* в парах групп 1-3 и 2-3. Во всех случаях при  $p < 0,017$ .

Шапиро-Уилка для всех значений кроме частоты клеток с ядром атипичной формы ( $p=0,057$ ) и частоты клеток с протрузиями типа «язык» ( $p=0,066$ ) он принимал значения  $p < 0,05$ , что свидетельствует об отличных от нормального типов распределения в изучаемых выборках. Таким образом, далее нами для установления различий между изучаемыми группами использовались непараметрические критерии.

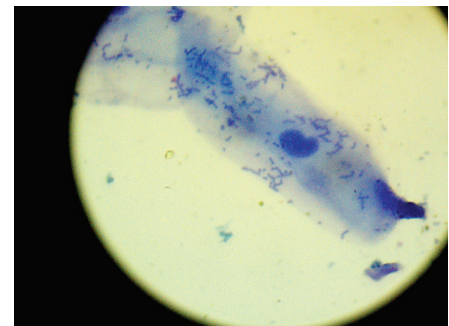
Оценка цитогенетических показателей выявила статистически значимые закономерности (табл. 1): клетки, включающие микроядра, встречались в 3,85 раза чаще в группе силовых видов спорта и в 4,3 раза чаще в игровых, чем в контрольной. Частота клеток с протрузиями в целом соответствовала тенденции к отсутствию статистически достоверных различий

между силовыми и игровыми видами спорта и наличию достоверных различий по сравнению с контрольной группой. Внутри данного показателя выделяется ряд признаков, так, частота клеток с протрузиями типа «пузырек» встречается чаще в группе силовых видов, чем в игровых и контрольной группах. Частота клеток с протрузиями типа «разбитое яйцо» в 2 раза чаще в силовой группе и в 2,4 раза чаще в игровой группе, чем в контрольной. При попарном сравнении частоты клеток с ядром атипичной формы оказалось, что такие изменения в большей степени характерны для представителей игровых видов спорта (чаще в 7,64 раза, чем в контрольной группе, и в 2,37 раза чаще, чем в силовых видах). Интегральный показатель цитогенетического действия соответствовал

а



б



Микроскопическая картина аномалий буккального эпителия типа «множество микроядер» (а), типа «ядро атипичной формы» (б)



Таблица 2

## Показатели пролиферации обследуемых, %

Клетки	Группа 1 - силовые виды спорта (n=27)	Группа 2 - игровые виды спорта (n=25)	Группа 3 - контрольная (n=45)
Клетки с двумя и более ядрами	2,00 (1-2,5)	3,67** (2-5)	1,82 (0,5-2)
Клетки со сдвоенными ядрами и круговыми насечками	2,00*** (0-3,5)	1,44 (0-3)	1,18 (0-1,5)
Интегральный показатель пролиферации	4,00* (2-6)	5,11* (3-8)	3,00* (1-4,5)

Примечание. Изменения достоверны: \* между всеми группами при попарном сравнении (1-2, 2-3, 1-3), \*\* в парах групп 1-2 и 2-3, \*\*\* в парах групп 1-2 и 1-3. Во всех случаях при  $p < 0,017$ .

Таблица 3

## Ранняя и поздняя деструкция клеточного ядра обследуемых, %

Клетки	Группа 1 - силовые виды спорта (n=27)	Группа 2 - игровые виды спорта (n=25)	Группа 3 - контрольная (n=45)
С перинуклеарной вакуолью	0,36 (0-0,5)	2,00** (0-3)	0,36 (0-0,5)
С конденсацией хроматина	4,64* (1-7)	19,00* (2-33)	1,73* (1-2,5)
С вакуолизацией ядра и началом кариолизиса	7,64 (4,5-10)	8,89 (3,25-9,33)	4,00 (1,5-6)
С карнопикнозом	4,73 (2-9)	5,89 (5-8)	2,55 (1-4,5)
С кариорексисом	3,36 (1,5-4)	4,22 (1-4,5)	2,36 (0,5-4)
С полным кариолизисом	60,73 (38,5-75)	68,44 (41-134,5)	51,73 (21-63,75)
Апоптотический индекс	73,82 (51-83)	99,56 (35-154,5)	58,73 (25,5-71)

Примечание. Изменения достоверны: \* между всеми группами при попарном сравнении (1-2, 2-3, 1-3), \*\* в парах групп 1-2 и 2-3. Во всех случаях при  $p < 0,017$ .

общей тенденции и в целом показал, что статистически значимые различия выявляются между контрольной группой и силовой и игровой группами. Также можно отметить, что в группах спортсменов, как силовых видов, так и игровых, чаще встречались редкие аномалии типа «множество микроядер» (рисунок, а) и «ядро атипичной формы» (рисунок, б), статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой установить не удалось из-за низкой частоты наблюдения данных изменений. Полученные результаты в целом согласуются с уже имеющимися исследованиями и обусловлены в первую очередь реактивными процессами в организме - систематическим повышением уровня кортизола, медиаторов воспаления,

изменением циркадных ритмов в связи с участием в соревнованиях в различных часовых поясах и климатических зонах, однако достаточно высокие значения частоты встречаемости микроядер во всех группах, включая контрольную, требуют дополнительной оценки факторов окружающей среды и оценки роли питания, питьевого режима, экологических факторов.

Оценка особенностей показателей пролиферации клеток буккального эпителия позволила определить, что основные различия были представлены (табл. 2) увеличением частоты встречаемости клеток с двумя и более ядрами в группе игровых видов спорта, клеток со сдвоенными ядрами и круговыми насечками в группе силовых видов (чаще в 2,01 раза, чем

в контрольной группе, и в 1,84 раза, чем в игровых видах), что в итоге обусловило статистически достоверные различия между всеми изучаемыми группами. Таким образом, интегральный показатель пролиферации выше всего в группе игровых видов, на втором месте силовая группа и на последнем контрольная. Данные изменения могут отражать постоянные процессы, происходящие в организме спортсменов, - повышенный уровень тестостерона, хронический стресс, часть изменений также обусловлена фоновым уровнем факторов окружающей среды.

Оценка показателей ранней и поздней деструкции клеточного ядра (табл. 3) не выявила существенных различий, лишь частота клеток с перинуклеарной вакуолью статистически значительно выше в группе игровых видов спорта, чем в силовых и в контрольной (в 5,56 раза), данные изменения можно объяснить активной подготовкой к участию в соревнованиях регионального уровня.

Оценивая полученные результаты, представляется актуальным выявление роли отдельных микроэлементов, таких как калий, кальций, магний в формировании показателей умственной и физической работоспособности, коррекции цитогенетических, пролиферативных апоптотических изменений в ядрах клеток буккального эпителия. Путями дополнительного восполнения недостатка микроэлементов могут являться как изменения пищевого поведения, так и употребление специализированных бутилированных вод, обогащенных эссенциальными веществами.

**Выводы.** 1. Определены особенности водопотребления спортсменов игровых и силовых видов спорта по сравнению с контрольной группой и связанные изменения в цитологических показателях.

2. Спортсмены в условиях подготовки к соревнованиям находятся в условиях стресса и риска повышения уровня нестабильности генома, определяемого цитогенетическими и пролифератическими показателями.

3. Контроль цитологических показателей буккального эпителия представляется перспективным методом оценки эффективности тренировок.

4. Оценка цитологического пейзажа представителей контрольной группы необходима для уточнения вклада иных факторов риска геномной нестабильности, обусловленных региональными особенностями.

5. Необходимо проведение дополнительных исследований на больших объемах выборок для построения предсказательных моделей типа «экологические факторы риска - социальные факторы риска - образ жизни - цитогенетические изменения».

## Литература

1. Гунина Л.И., Рыбина И.С. Лабораторные маркеры контроля и управления тренировочным процессом спортсменов: наука и практика. Litres, 2022.
2. Зайдуллин И.И. Использование микронуклеусного теста для оценки состояния пародонта у работников, подвергающихся воздействию вредных веществ // Гигиена и санитария. 2020;99(9):956-960.
3. Илюшина Н.А. Цитоморфологический анализ эксфолиативных клеток буккального эпителия у работников, имеющих контакт с пестицидами // Vestnik (Toxicological Review). 2021;29(4):22-29.
4. Кардакова В.М. Молекулярно-генетический анализ скорости-силовых качеств у дзюдоистов города Перми // Фундаментальные и прикладные исследования в биологии и экологии. 2021:24-27.
5. Кардакова В.М. Молекулярно-генетический анализ скорости-силовых качеств у дзюдоистов города Перми // Basic and applied research in biology and ecology. 2021:24-27.
6. Касимова С.К. Цитогенетические нарушения в клетках буккального эпителия студентов разных этнических групп // Современные проблемы науки и образования. 2020;6:186.
7. Касимова С.К. Цитогенетические нарушения в клетках буккального эпителия студентов разных этнических групп // Modern problems of science and education. 2020;6:186.
8. Кветной И.М. Буккальный эпителий как объект для изучения сигнальных механизмов «программирования» ожирения у детей // Медицина: теория и практика. 2019;4(S):245-246.
9. Кветной И.М. Буккальный эпителий как объект для изучения сигнальных механизмов «программирования» ожирения у детей // Medicine: science and practice. 2019;4(S):245-246.
10. Ковтун О.П. Взаимосвязь цитологических особенностей буккального эпителия и биохимических параметров у школьников с ожирением // Вопросы детской диетологии. 2021;19(1):72-78.
11. Ковтун О.П. Взаимосвязь цитологических особенностей буккального эпителия и биохимических параметров у школьников с ожирением // Issues of child dietology. 2021;19(1):72-78.
12. Морозова Е.Н. Морфологические особенности буккального эпителия у студентов негроидной расы, имеющих различный уровень гигиены полости рта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018;12(4):71-76.
13. Морозова Е.Н. Морфологические особенности буккального эпителия у студентов негроидной расы, имеющих различный уровень гигиены полости рта // Journal of new medical technologies 2018;12(4):71-76.
14. Парфентьева О.И. Т-аллель UCP3 (RS1800849) ассоциирован со сниженным накоплением жировой массы независимо от уровня физической активности // Человек. Спорт. Медицина. 2022;22(1):29-34.
15. Парфентьева О.И. Т-аллель UCP3 (RS1800849) is associated with reduced accumulation of fat mass, regardless of the level of physical activity // Human. Sport. Medicine. 2022;22(1):29-34.
16. Daniels MC, Popkin BM. Impact of water intake on energy intake and weight status: a systematic review. Nutr Rev, 68 (2010), pp. 505-521.
17. Kant AK, Graubard BI, Atchison EA. Intakes of plain water, moisture in foods and beverages, and total water in the adult US population-nutritional, meal pattern, and body weight correlates: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2006. Am J Clin Nutr 90(3):655-63. 2009.
18. Muckelbauer R, Sarganas G, Grüneis A, Müller-Nordhorn J. Association between water consumption and body weight outcomes: a systematic review. //Am J Clin Nutr. 2013 Aug;98(2):282-99. doi: 10.3945/ajcn.112.055061. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23803882.
19. Promotion and provision of drinking water in schools for overweight prevention: randomized, controlled cluster trial. Muckelbauer R, Libuda L, Clausen K, Toschke AM, Reinehr T, Kersting M. Pediatrics, 123 (2009), pp. e661-e667.
20. Nurlybayeva K.A. Cytomorphological assessment of buccal epithelium of the cheeks of children of some industrial cities of the Karaganda region // Bulletin of Karaganda University. Series: Biology. Medicine. Geography. 2018;4:80-85.
21. Rosinger A, Herrick K. Daily water intake among U.S. men and women, 2009–2012. NCHS data brief, no 242. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2016.

**В.А. Доровских, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, С.В. Панфилов, М.И. Архипова, В.А. Затворницкий, М.О. Шарапова**

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: **ДОРОВСКИХ Владимир Анатольевич** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-5418-2466>, **СИМОНОВА Наталья Владимировна** – д.б.н., проф., [simonova.agma@yandex.ru](mailto:simonova.agma@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>, **ШТАРБЕРГ Михаил Анатольевич** – к.м.н., с.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, [shtarberg@mail.ru](mailto:shtarberg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4656-638X>, **ПАНФИЛОВ Степан Владимирович** – аспирант, [panfilstep59@gmail.com](mailto:panfilstep59@gmail.com), **АРХИПОВА Мария Игоревна** – ассистент кафедры, [i\\_love\\_grinch@mail.ru](mailto:i_love_grinch@mail.ru), **ЗАТВОРНИЦКИЙ Виталий Алексеевич** – ассистент кафедры, [amursmadk21@mail.ru](mailto:amursmadk21@mail.ru), **ШАРАПОВА Марина Олеговна** – студентка, [amursmadk21@mail.ru](mailto:amursmadk21@mail.ru).

Обобщен многолетний опыт применения различных моделей формирования окислительного стресса в теплокровном организме – процессы перекисного окисления липидов индуцировали воздействием низких и высоких температур, ультрафиолетового облучения, переменного магнитного поля низкой частоты. Интенсивность процессов липопероксидации в различных моделях оценивали по степени накопления диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и уровню церулоплазмина, витамина Е, активности каталазы в крови лабораторных животных на 7-й, 14-й, 21-й дни экспериментов. Результаты сравнительной оценки интенсивности окислительного стресса в различных экспериментальных моделях показали, что наиболее выраженные изменения в антиоксидантном статусе вызывают охлаждение животных и воздействие ультрафиолетовых лучей. Тепловое воздействие на крыс и влияние переменного магнитного поля низкой частоты вызывают менее выраженные, но более стабильные в динамике от 7-го к 21-му дню изменения в состоянии прооксидантной/антиоксидантной системы, что аналогично моделям с использованием гипотермии и ультрафиолета позволяет констатировать формирование окислительного стресса.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.05

УДК 616-092.9:59.085

**Ключевые слова:** экспериментальные модели, гипотермия, гипертермия, ультрафиолетовое облучение, переменное магнитное поле низкой частоты, оксидативный стресс, продукты липопероксидации, антиоксидантная система, крысы.

The long-term experience of using various models of the formation of oxidative stress in a warm-blooded organism is summarized - the processes of lipid peroxidation were induced by exposure to low and high temperatures, ultraviolet irradiation, and a low-frequency alternating magnetic field. The intensity of lipid peroxidation processes in various models was assessed by the degree of accumulation of diene conjugates, lipid hydroperoxides, malondialdehyde and the level of ceruloplasmin, vitamin E, and catalase activity in the blood of laboratory animals on the 7th, 14th, and 21st days of experiments. The results of a comparative assessment of the intensity of oxidative stress in various experimental models showed that the most pronounced changes in the antioxidant status are caused by the cooling of animals and exposure to ultraviolet rays, and the latter model triggers a shift in the balance to the prooxidant side by the end of the first week of the experiment, which is confirmed by the accumulation of lipid peroxidation products by 48-61% and a decrease in the activity of the components of the antioxidant system by 31-33% compared with the control. Thermal exposure to rats and the effect of a low-frequency alternating magnetic field causes less pronounced, but more stable changes in the dynamics from 7 to 21 days in the state of the prooxidant/antioxidant system, which, similarly to models using hypothermia and ultraviolet light, allows us to ascertain the formation of oxidative stress.

**Keywords:** experimental models, hypothermia, hyperthermia, ultraviolet irradiation, low-frequency variable magnetic field, oxidative stress, lipid peroxidation products, antioxidant system, rats.

На сегодняшний день не вызывает сомнений факт доминирующей роли оксидативного стресса в патогенезе многих заболеваний и патологических состояний, в связи с чем фармакологи с конца прошлого века активно занимаются поиском эффективных лекарственных средств, предупреждающих и/или нивелирующих последствия чрезмерной интенсивности процессов липопероксидации [3, 5, 6, 11, 12]. Естественно, что при апробации фармакокорректоров на доклиническом этапе встает вопрос о способе моделирования окислительного стресса [1, 4, 8]. Известны различные модели стресса с использованием ксенобиотиков, температурных воздействий, ионизирующей и ультрафиолетовой радиации и т.д. [2, 7, 9, 10]. В связи с многообразием существующих моделей оксидативного стресса вполне логично, что перед исследователем встает вопрос, касающийся выбора адекватной модели. На протяжении нескольких десятилетий на кафедре фармакологии Амурской ГМА Минздрава России успешно использовались модели окислительного стресса, индуцированного холодовым воздействием (с 80-х гг. прошлого века), тепловым воздействием (с 2000-х гг.), ультрафиолетовым облучением (с 2007 г.), переменного магнитного поля низкой частоты (с 2020 г.). Накопленный опыт эффективности данных экспериментальных моделей стал поводом к изложению в настоящей работе результатов, отражающих сравнительные аспекты индукции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) *in vivo* в динамике, для облегчения проблемы выбора модели начинающим исследователям.

**Цель** исследования – сравнительная оценка интенсивности оксидативного стресса в различных экспериментальных моделях.

**Материал и методы.** Опыты про-

водили на белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г, полученных из питомника ЦНИЛ АГМА, г. Благовещенск. Животных содержали в виварии при естественном освещении в условиях контролируемой температуры ( $22 \pm 2$  °C) и влажности ( $65 \pm 10\%$ ) воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму. Эксперименты проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Все проведенные исследования одобрены локальным этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии, соответствуют нормативным требованиям проведения доклинических экспериментальных исследований.

Оксидативный стресс у лабораторных животных моделировали путем следующих воздействий:

1) холодовое воздействие – ежедневное охлаждение крыс (длительность экспозиции 3 ч) в условиях климатокamеры «Fentron» (Германия) при температурном режиме  $-15$ °C в течение 21 дня;

2) тепловое воздействие – ежедневное перегревание крыс (длительность экспозиции 45 мин) в условиях термостата воздушного лабораторного ТВЛ-К (Санкт-Петербург) при температурном режиме  $+40 \pm 1-2$ °C в течение 21 дня;

3) ультрафиолетовое облучение – ежедневное облучение крыс (длительность экспозиции 3 мин) в условиях ультрафиолетовой камеры [1] в течение 21 дня;

4) переменное магнитное поле низкой частоты (ПМП НЧ) – ежедневное

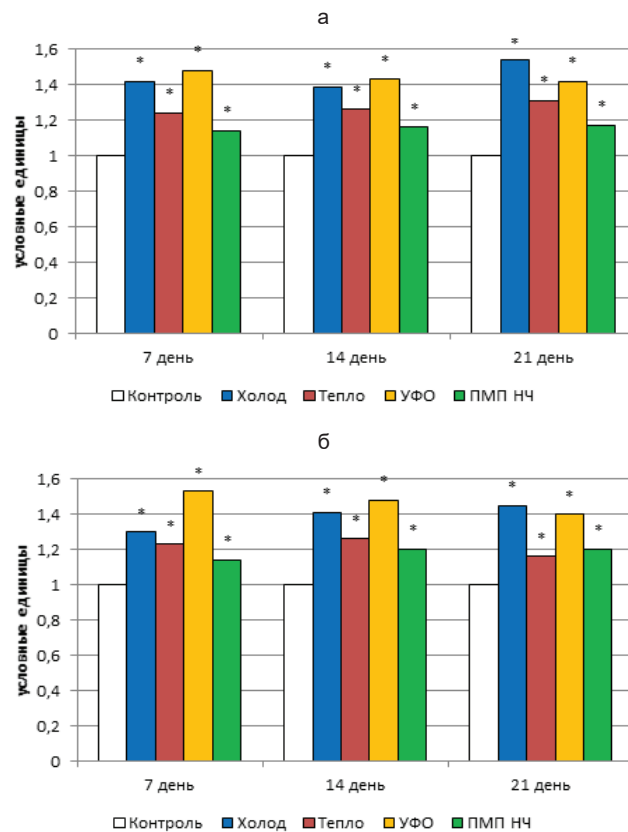
воздействие на крыс ПМП НЧ (длительность экспозиции 3 ч), создаваемого системой колец Гельмгольца (диаметр 1 м), запитанной от источника переменного тока частотой 50 Гц, с индукцией магнитного поля 0,4 мТл, в течение 21 дня.

Время экспозиции для каждого экспериментального воздействия апробировалось многократными исследованиями на предварительном этапе с целью подбора оптимальной длительности экспозиции, индуцирующей сдвиг равновесия в системе ПОЛ/АОС в прооксидантную сторону с формированием оксидативного стресса. Все воздействия на животных осуществляли с соблюдением адекватных условий влажности и вентиляции. Контролем в каждой экспериментальной модели являлись интактные животные, находящиеся в стандартных условиях вивария. Забой животных проводили путем декапитации на 7-й, 14-й, 21-й дни экспериментов по 10-12 крыс из контрольных и подопытных групп. После декапитации животных кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин, полученную сыворотку крови хранили при температуре  $-20$  °C до момента исследования. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГЛ) по методикам, разработанным И.Д. Стальной, малонового диальдегида (МДА) по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой, основных компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмину по методике В.Г. Колба [3], витамина Е по методике Р.Ж. Киселевич, каталазы по методике в модификации Е.А. Бородин в крови крыс. Данные методики отражены в ранее опубликованных нами работах [5, 7, 9, 10]. В работе использовали приборы: спектрофо-

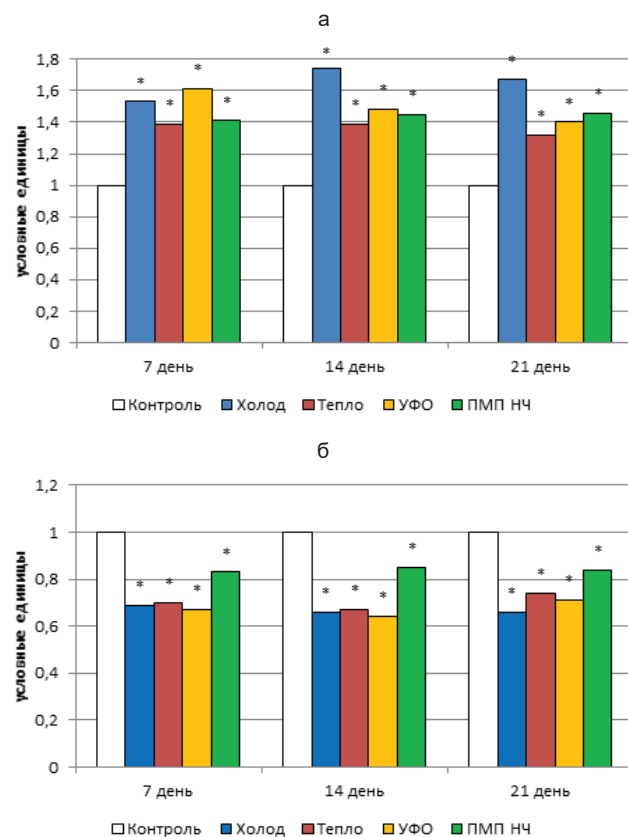
тометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO, фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . При представлении данных результаты, полученные в контрольных группах (интактные крысы), условно приняты за единицу (100%), графическое изображение динамики компонентов ПОЛ/АОС у подопытных животных (подвергавшихся различным воздействиям) отражает процентное отклонение от контроля.

**Результаты и обсуждение.** Холодовое воздействие на крыс индуцирует повышение активности процессов липопероксидации с накоплением продуктов ПОЛ и снижением активности компонентов АОС в крови охлаждаемых животных: увеличивается содержание ДК на 42%, 39%, 54% к концу первой, второй и третьей недель эксперимента соответственно относительно интактных крыс (рис. 1, а), ГЛ – на 30%, 41%, 45% соответственно (рис. 1, б), МДА – на 53%, 74%, 67% (рис. 2, а); на этом фоне снижается концентрация церулоплазмينا на 31%, 34%, 34% соответственно (рис. 2, б), витамина Е – на 23%, 19%, 28% (рис. 3, а), каталазы – на 16%, 20%, 37% (рис. 3, б). При использовании тепловой модели эксперимента рост продуктов липопероксидации относительно контроля (интактные животные) составил 24% (7-й день), 26% (14-й день), 31% (21-й день) в отношении ДК (рис. 1, а), 23%, 26%, 16% соответственно в отношении ГЛ (рис. 1, б), 39%, 39%, 32% в отношении МДА (рис. 2, а), что сопровождалось снижением уровня церулоплазмينا на 30%, 33%, 26% соответственно (рис. 2, б), витамина Е – на 27%, 30%, 28% (рис. 3, а), каталазы – на 19%, 29%, 24% (рис. 3, б). Ультрафиолетовое облучение (УФО) лабораторных животных приводит к накоплению ДК на 48%, 43%, 42% к концу первой, второй и третьей недель опыта (рис. 1, а), ГЛ – на 53%, 48%, 40% соответственно (рис. 1, б), МДА – на 61%, 48%, 40% (рис. 2, а); в этих условиях уменьшается содержание церулоплазмينا на 33%, 36%, 29% соответственно (рис. 2, б), витамина Е – на 31%, 31%, 27% (рис. 3, а), каталазы – на 31%, 32%, 30% (рис. 3, б) в сравнении с аналогичными параметрами у животных группы контроля. Воздействие ПМП НЧ на крыс сопровождается увеличением содержания

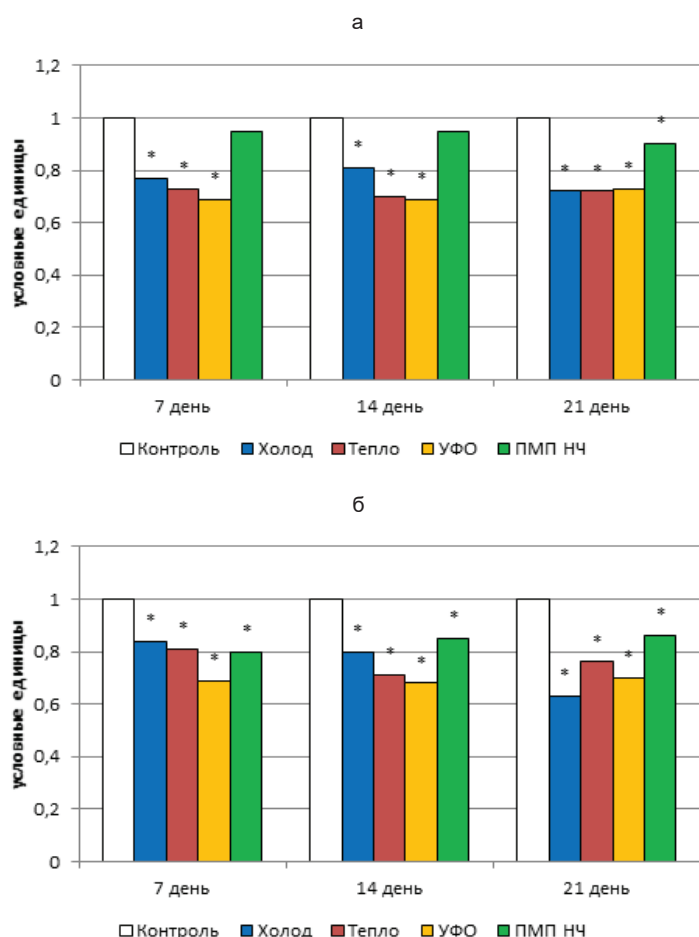


**Рис. 1.** Динамика диеновых конъюгатов (а) и гидроперекисей липидов (б) у интактных (контроль) и подвергавшихся различным воздействиям лабораторных животных. На рис. 1-3: \* - значимость различий по отношению к контролю при  $p < 0,05$



**Рис. 2.** Динамика малонового диальдегида (а) и церулоплазмينا (б) у интактных (контроль) и подвергавшихся различным воздействиям лабораторных животных





**Рис. 3.** Динамика витамина Е (а) и активности каталазы (б) у интактных (контроль) и подвергавшихся различным воздействиям лабораторных животных

ДК на 14%, 16%, 17% к концу первой, второй и третьей недель эксперимента соответственно относительно интактных крыс (рис. 1, а), ГЛ – на 14%, 14%, 20% соответственно (рис. 1, б), МДА – на 46%, 45%, 46% (рис. 2, а); уменьшение содержания церулоплазмينا составило 17%, 15%, 16% на 7-й, 14-й, 21-й дни опыта (рис. 2, б), витамина Е – 10% к концу эксперимента (на 7-й и 14-й дни была зарегистрирована лишь тенденция к понижению) (рис. 3, а), каталазы – 20%, 15%, 14% (рис. 3, б).

В результате сравнительной оценки различных моделей формирования оксидативного стресса у лабораторных животных можно констатировать более раннее реагирование (уже к концу первой недели опыта) системы ПОЛ/АОС со сдвигом в прооксидантную сторону при воздействии ультрафиолетовых лучей на теплокровный организм, что связано, на наш взгляд, во-первых, с механизмом действия лучей ультрафиолетового спектра и образованием свободных радикалов из валентно-насыщенных молекул липидов в биологических системах на

начальной стадии зарождения цепей в условиях УФО; во-вторых, с родом лабораторных животных (крысы), для которых воздействие ультрафиолета является наиболее выраженным стресс-фактором в сравнении с другими исследуемыми нами воздействиями. В свою очередь, холодное воздействие приводит к стабильному накоплению продуктов липопероксидации на фоне снижения активности АОС к концу третьей недели эксперимента, что превосходит по значениям параметров предыдущую модель и можно использовать в достаточных по длительности экспериментах, например, при изучении антиоксидантной активности фитопрепаратов, стойкий эффект от применения которых развивается, как правило, через 3-4 недели. Важно отметить отсутствие значительных колебаний от 7-го к 21-му дню всех определяемых показателей при использовании тепловой модели, диапазон которых составил от 0 до 10%, и ПМП НЧ, где изменения вошли в диапазон от 0 до 6%, что свидетельствует о стабильных и однонаправлен-

ных процессах, происходящих *in vivo*, однако концентрация продуктов ПОЛ/компонентов АОС при гипертермии была в 1,5-2 раза выше аналогичных параметров в условиях магнитной индукции.

Таким образом, в зависимости от цели моделирования оксидативного стресса в теплокровном организме рекомендуем ультрафиолетовое облучение лабораторных животных при необходимости создания экспериментальной модели в более короткие сроки, холодное воздействие – при необходимости сохранения сдвига ПОЛ/АОС в прооксидантную сторону в течение трех и более недель; стабильные изменения в системе ПОЛ/АОС в моделях гипертермии и магнитной индукции более адекватны при апробации различных доз новых антиоксидантов или зарегистрированных лекарственных средств, исследуемых на наличие антиоксидантной активности.

#### Выводы

1. Моделирование оксидативного стресса воздействием ультрафиолетовых лучей на лабораторных животных позволяет к концу первой недели эксперимента индуцировать повышение интенсивности процессов липопероксидации с накоплением продуктов ПОЛ на 48-61% и снижением активности компонентов АОС на 31-33% в сравнении с контролем, что превосходит аналогичные параметры на 7 день в моделях гипо-, гипертермии и магнитной индукции.

2. Холодовое воздействие на крыс сопровождается более выраженным к концу третьей недели сдвигом в системе ПОЛ/АОС в прооксидантную сторону, что подтверждается увеличением концентрации продуктов липопероксидации на 45-67% и уменьшением уровня компонентов АОС на 28-37% относительно интактных животных.

3. Индукция процессов ПОЛ в условиях *in vivo* гипертермией и ПМП НЧ приводит к более стабильному в динамике от 7-го к 21-му дню опыта состоянию системы ПОЛ/АОС, по которому, при оценке значений основных параметров, можно констатировать сформировавшийся оксидативный стресс.

#### Литература

1. Доровских В.А., Симонова Н.В. Способ и устройство для экспериментального моделирования активации процессов перекисного окисления липидов биологических мембран // Патент на изобретение RU 2348079 С1, опубликовано 27.02.2009, Бюллетень №6.



Dorovskikh V.A., Simonova N.V. Method and device for experimental modeling of activation of lipid peroxidation processes in biological membranes // Patent RU 2348079 C1, published on February 27, 2009, Bulletin No. 6.

2. Косолапов В.А., Трегубова И.А. Моделирование стресса в эксперименте // Лекарственный вестник. 2022;23(2):17–19.

Kosolapov V.A., Tregubova I.A. Simulation of stress in experiment // Medicinal Bulletin. 2022;23(2):17–19.

3. Красавина Н.П., Намаконова В.С., Целуйко С.С. Регенерационная активность эпителия дыхательных путей крыс при общем охлаждении организма на фоне введения арабиногалактана // Амурский медицинский журнал. 2021;1(31):67-71.

Krasavina N.P., Namakonova V.S., Tseluiko S.S. Regeneration activity of the epithelium of the respiratory tract of rats during the general cooling of the body against the background of the introduction of arabinogalactan // Amur Medical Journal. 2021;1(31):67-71. DOI: 10.24412/2311-5068-2021-1-67-71

4. Моделирование гипогравитации в условиях холодного воздействия и их влияние на эпителий слизистой оболочки трахеи крыс / С.С. Целуйко, А.Н. Одириев, М.М. Горбунов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020;75:60-67.

Modeling of hypogravity under conditions of cold exposure and their influence on the epithelium of the mucous membrane of the rat trachea // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2020;75:60-67. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-60-67

5. Настой лекарственных растений и окислительный стресс в условиях холодного воздействия / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, О.Н. Ли [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013;48:76-80.

Infusion of medicinal plants and oxidative stress under conditions of cold exposure / N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh, O.N. Li [et al.] // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2013;48:76-80.

6. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. 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., Selizarova N.O., Okovityi S.V. 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. <https://doi.org/10.17116/patol20218303162>

7. Ремаксол в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных холодным воздействием / В.А. Доровских, О.Н. Ли, Н.В. Симонова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2015;4(52):21-24.

Remaxol in the correction of lipid peroxidation of biomembranes induced by cold exposure / V.A. Dorovskikh, O.N. Li, N.V. Simonova [et al.] // Yakut medical journal. 2015;4(52):21-24.

8. Целуйко С.С. Регенеративная биомедицина: стратегия от эксперимента к клиническим исследованиям / С.С. Целуйко // Амурский медицинский журнал. 2020;1(29):29-34.

Tseluiko S.S. Regenerative biomedicine: strat-

egy from experiment to clinical research / S.S. Tseluiko // Amur Medical Journal. 2020;1(29):29-34.

9. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением карбамазепина 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>

10. Эффективность янтарной кислоты и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, А.В. Кропотов [и др.] // Амурский медицинский журнал. 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.] // Amur Medical Journal. 2018;4(24):50-53. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.50-53>

11. Brewers' rice modulates oxidative stress in azoxymethane-mediated colon carcinogenesis in rats / B.L. Tan, M.E. Norhaizan, K. Huynhet [et al.] // World Journal of Gastroenterology. 2015;21(29):8826–8835.

12. Oxidative stress and cell signaling / G. Poli, G. Leonarduzzi, F. Biasiet [et al.] // Current Medicinal Chemistry. 2004;11(9):1163–1182.

М.В. Шубина, С.Ю. Терещенко, Н.Н. Горбачева, Л.В. Лаптева

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ШКОЛЬНИКОВ Г. КРАСНОЯРСКА, СОГЛАСНО РИМСКИМ КРИТЕРИЯМ IV

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.06

УДК 616.3-008.1

Проанализирована частота встречаемости функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) у подростков 11-18 лет в школе и в условиях специализированного гастроэнтерологического отделения стационара, выявленная путем анкетирования по русскоязычной версии вопросника QPGS-RIV (Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms, Rome IV Version). В результате частота встречаемости ФЗ ЖКТ в школе составила: функциональной диспепсии (ФД) - 5,3%, синдрома раздраженного кишечника (СРК) - 0,6, функциональной абдоминальной боли (ФАБ) - 0,2, абдоминальной мигрени (АМ) - 1,0 и функционального запора (ФЗ) - 5,3%. В структуре рецидивирующих болей в животе у детей в стационаре ФД составила 73,6%, СРК - 22,6, ФАБ - 3,8 %, у 17 % детей отмечалось сочетание ФД и СРК. По сравнению с предыдущей версией, по новым критериям на первый план вместо СРК вышел диагноз ФД (за счет уменьшения критерия частоты болевого синдрома, а также за счет включения в этот диагноз постпрандиального дистресс-синдрома, а частота выявления СРК снизилась втрое (за счет появления новых ограничивающих критериев).

**Ключевые слова:** подростки, рецидивирующая боль в животе, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, частота встречаемости, ROME IV.

ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, г. Красноярск: **ШУБИНА** Маргарита Валерьевна – м.н.с., [marg-shubina@mail.ru](mailto:marg-shubina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6724-1058>, **ТЕРЕЩЕНКО** Сергей Юрьевич – д.м.н., проф., руковод. отд., [legise@mail.ru](mailto:legise@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, **ГОРБАЧЕВА** Нина Николаевна – с.н.с., [n-n-gorbacheva@yandex.ru](mailto:n-n-gorbacheva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>, **ЛАПТЕВА** Людмила Владимировна – к.м.н., в.н.с. [yara3011@yandex.ru](mailto:yara3011@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0898-7201>

The frequency of occurrence of functional diseases of the gastrointestinal tract (FD GIT) in adolescents aged 11-18 years at school and in a specialized gastroenterological department of a hospital, identified by questioning the Russian version of the QPGS-RIV questionnaire (Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms, Rome IV Version), was analyzed. As a result, the frequency of occurrence of FD of the gastrointestinal tract at school was as follows: functional dyspepsia (FD) - 5.3%, irritable bowel syndrome (IBS) - 0.6, functional abdominal pain (FAP) - 0.2, abdominal migraine (AM) - 1.0 and functional constipation (FC) - 5.3%. In the structure of

recurrent abdominal pain (RAP) in children in the hospital, FD was 73.6%, IBS - 22.6, FAP - 3.8%, 17% of children had a combination of FD and IBS. Compared with the previous version, according to the new criteria, the diagnosis of FD came to the fore instead of IBS (due to a decrease in the frequency for the frequency of pain syndrome, as well as due to the inclusion of postprandial distress syndrome - PDS in this diagnosis), and the frequency of detection of IBS decreased threefold (for due to the emergence of new limiting criteria).

**Keywords:** adolescents, recurrent abdominal pain, functional diseases of the gastrointestinal tract, frequency.

**Введение.** В мае 2016 г. были введены новые Римские критерии функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) IV пересмотра (ROME IV) (табл. 1).

Существенные изменения коснулись в основном функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Теперь, как и у взрослых, ФД у детей разделена на две самостоятельные формы: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастральной боли (СЭБ). Критерии для диагностики СРК были исправлены: если в прошлой версии помимо абдоминальных болей должно было присутствовать еще два условия: улучшение после стула и изменение частоты или консистенции стула, то сейчас достаточно только одного из них; вместе с тем, появились и новые критерии СРК, которых не было в прошлой версии: это отсутствие ассоциации с едой (т.е. боли при СРК не должны возникать во время приема пищи

или сразу после еды); и отсутствие или нечастое облегчение после приема лекарств от запора; а для девочек еще и отсутствие связи с менструацией.

Учитывая все изменения, внесенные в Римские критерии ФЗ ЖКТ, а также отсутствие на данный момент конкретных эпидемиологических данных о ФЗ ЖКТ у детей в России (в официальных статистических отчетах большинства стационаров на первом месте стоят такие диагнозы, как хронические гастриты и гастродуодениты [1]), **целью** нашего исследования было: определить частоту встречаемости ФЗ ЖКТ у школьников, согласно новым Римским критериям IV пересмотра, а также выяснить структуру рецидивирующей болезни живота (РБЖ) у детей, поступающих на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение.

**Материалы и методы.** Для установления частоты встречаемости ФЗ ЖКТ у детей, согласно ROME IV, было

обследовано 500 школьников (217 мальчиков и 283 девочки) в возрасте 11-18 лет в средней школе № 153 г. Красноярска. Все дети заполняли скрининговые анкеты на выявление жалоб со стороны ЖКТ за последний месяц: боли в верхней части живота, изжога, дискомфорт после обычной порции пищи, невозможность доесть обычную порцию пищи, боли в нижней части живота и вокруг пупка, интенсивные боли вокруг пупка за последний год, заставляющие прервать все дела, тошнота, отрыжка, частота стула. При выявлении какой-либо жалобы с частотой 4 и более дня в месяц, ребенку предлагалось заполнить русскую версию QPGS-RIV для определения конкретного ФЗ ЖКТ.

Для выяснения нозологической структуры РБЖ (в соответствии с ROME IV) у детей в стационаре был обследован 141 ребенок (60 мальчиков и 81 девочка) в возрасте 11-18 лет, поступивший на стационарное лечение

Таблица 1

Диагностические критерии основных нозологических причин рецидивирующих болей в животе (РБЖ) у детей\*

Функциональная диспепсия	Синдром раздраженного кишечника	Функциональная абдоминальная боль	Абдоминальная мигрень
Симптомы должны беспокоить не реже, чем 1 раз в неделю за последние 2 месяца			• 2 эпизода и более за последние 6 месяцев
<p>1. <i>Постпрандиальный дистресс-синдром:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дискомфорт, ощущение переполнения желудка, тошнота или вздутие живота после обычной порции пищи</li> <li>• Невозможность доесть свою обычную порцию из-за ощущения переполнения желудка</li> </ul> <p>2. <i>Синдром эпигастральной боли:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Боль выше пупка и/или ощущение жжения за грудиной</li> <li>• Отсутствие связи (облегчения, появления или усиления симптомов) с актом дефекации, а также ассоциации с изменением частоты и формы (консистенции) стула</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абдоминальная боль, сопровождаемая одной (или более) из особенностей по меньшей мере в 25% случаев ее возникновения: <ul style="list-style-type: none"> <li>а) связь (облегчение, появление или усиление боли) с актом дефекации;</li> <li>б) ассоциация с изменением частоты стула</li> <li>в) ассоциация с изменением формы (консистенции) стула</li> </ul> </li> <li>• Возникновение не связано только с приемом пищи или менструацией</li> <li>• Редкое (в 25% случаев и реже) облегчение боли после приема слабительных при запоре</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абдоминальная боль</li> <li>• Отсутствие связи (облегчения, появления или усиления) с актом дефекации, а также ассоциации с изменением частоты и формы (консистенции) стула</li> <li>• Пациент не соответствует критериям других функциональных расстройств ЖКТ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пароксизмальные эпизоды интенсивной острой околопупочной боли с продолжительностью час и более</li> <li>• Межприступные периоды обычного состояния здоровья длятся от нескольких недель до нескольких месяцев</li> <li>• Болевые эпизоды сопровождаются нарушением нормальной активности ребенка (не может играть, заниматься повседневными делами)</li> <li>• Болевые приступы сопровождаются как минимум двумя из следующих особенностей: <ul style="list-style-type: none"> <li>а) анорексия</li> <li>б) тошнота</li> <li>в) рвота</li> <li>г) головная боль</li> <li>д) фотофобия</li> <li>е) бледность</li> </ul> </li> </ul>
• После соответствующей медицинской оценки симптомы не могут быть отнесены к другому состоянию здоровья.			

\*Все критерии разработаны для возрастной группы 4-18 лет на основе педиатрического раздела Римских критериев IV.

в гастроэнтерологическое отделение Клиники НИИ медицинских проблем Севера в г. Красноярске.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в программе STATISTIKA 7 с использованием теста Difference test between two proportions. Качественные признаки представлены в виде P (ДИ)%, где P – процентная доля, ДИ – 95% доверительный интервал.

**Результаты и обсуждение.** По определению J. Arpley и N. Naish, клинически значимой рецидивирующей болью в животе является боль, соответствующая следующим критериям: «3 и более эпизодов абдоминальной боли за последние 3 месяца, нарушающих повседневную активность ребенка». В то время как в критериях Ф3 ЖКТ, выделенных на совещании экспертов в Риме (ROME IV, 2016 г. [9]), присутствует только признак частоты РБЖ («не реже, чем 1 раз в неделю за последние 2 месяца»), а степень интенсивности болевого синдрома не учитывается при постановке таких диагнозов, как ФД, СРК и функциональная абдоминальная боль (ФАБ).

По результатам нашего исследования в школьной выборке критериям J. Arpley и N. Naish соответствовали только 9,7 (6,5-14,4)% детей. Еще меньше детей отмечали частоту РБЖ, удовлетворяющую критериям ROME IV, т.е. «чаще, чем 1 раз в неделю в течение 2 месяцев» – 4,3 % (2,8-6,5)%. В стационаре количество таких детей было значительно больше: по критериям J. Arpley и N. Naish – 29,1 (22,2-37,1)%, по римским критериям – 35,7 (28,3-44,0)% (табл. 2). Причем в стационаре, по сравнению со школой, частота РБЖ, установленная по критериям ROME IV, была несколько выше, чем по критериям J. Arpley и N. Naish. При сравнении с данными зарубежных исследователей можно отметить, что частота встречаемости РБЖ (по критериям J. Arpley и N. Naish) у российских подростков почти не отличается от данного показателя в других странах (8,4 (5,7-11,8)%) [5]. Также обращает на себя внимание то, что девочки в 2 раза чаще страдают РБЖ, как соответствующей определению J. Arpley и N. Naish, так и удовлетворяющей критериям ROME IV. О превышении частоты РБЖ у девочек по сравнению с мальчиками сообщают и другие исследователи [4].

Результаты анализа нозологической структуры выборки детей с РБЖ, а также определения общей частоты встречаемости ФД, СРК и ФАБ в соот-

**Частота РБЖ у подростков г. Красноярска по критериям J. Arpley и N. Naish и ROME IV, % (95% ДИ)**

РБЖ	Общая выборка	Мальчики	Девочки	P	Возраст 11-14 лет	Возраст 15-18 лет	P
Школьная выборка							
По критериям J. Arpley и N. Naish*	N=216	N=91	N=125		N=125	N=91	
	9,7 (6,5-14,4)	6,6 (3,1-13,7)	12,0 (7,4-18,9)	0,187	8,8 (0,5-15,1)	11,0 (6,1-19,1)	
По критериям ROME IV	N=491	N=214	N=277		N=300	N=189	
	4,3 (2,8-6,5)	1,4 (0,5-4,0)	6,5 (4,2-10,0)	0,036	5,7 (3,6-8,9)	2,1 (0,9-5,3)	0,056
Стационарная выборка							
	N=141	N=60	N=81		N=64	N=77	
По критериям J. Arpley и N. Naish*	29,1 (22,2-37,1)	15,0 (8,2-26,2)	39,5 (29,6-50,4)	0,002	31,3 (21,2-43,4)	27,3 (18,6-38,2)	
По критериям ROME IV	35,7 (28,3-44,0)	23,3 (14,5-35,5)	44,4 (34,1-55,3)	0,011	29,7 (19,9-41,8)	40,3 (30,0-51,5)	

\*Определение РБЖ по J. Arpley и N. Naish было несколько изменено (учитывались боли с частотой 1 и более раз в месяц, ограничивающие повседневную активность, вместо 3 эпизодов за последние 3 месяца, ограничивающих повседневную активность, т.е. без учета временного фактора).

ветствии с критериями ROME IV представлены в табл. 3.

Как видно из полученных данных, у школьников частота встречаемости Ф3 ЖКТ составляет от 0,2 (0,05-1,1) % для ФАБ до 5,3 (3,7-7,7) % для ФД. Как и следовало ожидать, у детей в гастроэнтерологическом стационаре жалобы значительно чаще соответствуют определенному диагнозу по критериям ROME IV. При этом преобладающей патологией и в школьной, и в стационарной выборке является ФД. Это противоречит результатам нашего предыдущего исследования [2], а также подобных исследований зарубежных авторов с использованием для оценки нозологической структуры Ф3 ЖКТ прежней версии римских критериев ROME III, согласно которым ве-

дущей причиной РБЖ у детей являлся СРК [3]. Данное обстоятельство в основном связано с двумя причинами. Первая заключается в том, что расширились критерии для постановки диагноза ФД (за счет присоединения к нему ПДС и снижения порога частоты возникновения болей), а вторая состоит в том, что сузились критерии для постановки диагноза СРК (за счет появления новых более дифференцированных требований к этому диагнозу). Действительно, прирост ФД произошел в основном за счет ПДС, частота которого составила 4,5 (3,0-6,7) % в школе и 36,4 (28,9-44,7) % в стационаре, в то время как СЭБ сохранился на прежнем низком уровне как в школе (1,2 (0,6-2,6) %), так и в стационаре (3,6 (1,6-8,1) %). Вместе с

**Таблица 3**

**Общая частота встречаемости Ф3 ЖКТ и нозологическая структура РБЖ в школьной и стационарной выборке, согласно критериям ROME IV, % (95% ДИ)**

Ф3 ЖКТ	Школьная выборка		Стационарная выборка	
	общая школьная выборка	дети с РБЖ по критериям ROME IV	общая стационарная выборка	дети с РБЖ по критериям ROME IV
	N=500	N=27	N=140	N=53
ФД	5,3 (3,7-7,7)	59,2 (40,6-75,5)	38,6 (30,9-46,9)	73,6 (60,3-83,5)
СРК	0,6 (0,6-1,8)	11,1 (4,0-28,2)	8,6 (5,0-14,4)	22,6 (13,5-35,6)
ФАБ	0,2 (0,05-1,1)	0	1,4 (0,4-5,0)	3,8 (1,2-12,7)
ФД+СРК	0,4 (0,1-1,5)	7,4 (2,3-23,5)	6,4 (3,5-11,8)	17,0 (9,3-29,3)



этим повысились требования к СРК. В частности, из определения СРК было исключено понятие дискомфорта, добавлены новые условия отсутствия связи с приемом пищи и менструацией, а также отсутствие облегчения после принятия слабительных средств. Данная ситуация была отмечена и в первом популяционном исследовании в англоязычных странах, где использовались критерии ROME IV, по результатам которого распространенность СРК у взрослых сократилась вдвое, по сравнению с критериями ROME III: с 11 до 6,1% в США; с 11,7 до 5,8% в Канаде и с 10,6 до 5,5% в Великобритании [8].

Частота ФАБ у школьников в соответствии с критериями ROME IV снизилась с 2,9 (2,0-4,2)% в 2008 г. [3] до 0,2 (0,05-1,1)%, а в стационаре с 2,3 (0,8-6,6) [3] до 1,4 (0,4-5,0)%, что и следовало ожидать, учитывая, что для ФАБ, как и для СРК, в критериях ROME IV были добавлены дополнительные условия отсутствия связи с приемом пищи и менструацией. Кроме того, возможно, что дети, которые соответствовали критериям ФАБ по прошлой версии вопросника, перешли в группу с ФД.

Частота ФЗ с переходом на критерии ROME IV, напротив, повысилась с 4,5 (2,9-6,7) до 5,3 (3,6-7,7)% в школе и с 12,1 (7,7-18,6) до 22,1 (16,1-29,7)% в стационаре. Возможно, на это повлияло то, что теперь часть детей с симптомами, характерными для СРК, у которых отмечается улучшение после приема слабительных, перешли в эту группу. По данным зарубежных исследований, частота ФЗ, определенная по критериям ROME III, варьировала в широких пределах: 15,3% [6], 0,7-29,6% [7]; а по новым критериям ROME IV, ненамного отличалась от наших результатов: 7,9-8,6% [8].

Частота абдоминальный мигрени (АМ) среди школьников, определенная по ROME IV, при сравнении с результатами, полученными по ROME III, осталась на прежнем уровне, составив 1,0% с преобладанием у девочек, и совпадала с результатами зарубежных исследований [6]. Однако в стационаре АМ значительно сократилась

с 8,1% по критериям ROME III до 2,9 (1,2-7,1)% по ROME IV, что можно объяснить повышением в 2 раза критерия частоты приступов, необходимого для постановки диагноза АМ по новой версии ROME IV, по сравнению с ROME III (раньше достаточно было 2 эпизодов за год, теперь 2 за полгода).

#### Заключение.

1. Частота встречаемости РБЖ у российских подростков 11-18 лет не отличается от данного показателя в зарубежных исследованиях и составляет от 4,3 (2,8-6,5)% по критериям ROME IV до 9,7 (6,5-14,4)% по определению J. Arley и N. Naish с преобладанием у девочек.

2. Частота встречаемости ФД, СРК, ФАБ, АМ и ФЗ по критериям ROME IV у школьников составляет 5,3%, 0,6%, 0,2%, 1,0% и 5,3% соответственно.

3. У детей в гастроэнтерологическом отделении стационара в большинстве случаев определяются ФД (73,6%) и СРК (22,6%) по критериям ROME IV. При этом у 17,0% отмечается сочетание данной патологии.

4. Согласно критериям ROME IV, в отличие от предыдущей версии, значительно изменилась нозологическая структура РБЖ: на первый план вышел диагноз ФД (за счет включения в этот диагноз ПДС), а частота выявления СРК снизилась втрое (за счет появления новых ограничивающих критериев).

5. Особое внимание необходимо уделить высокой частоте ПДС среди подростков, который отмечается почти у половины детей с РБЖ в школьной выборке (44,4 (27,5-62,8)% и в 66,7 (53,3-77,8)% случаев РБЖ в стационаре, так как именно ПДС свидетельствует о нарушении эвакуации из желудка, застойных явлениях в кишечнике и тем самым создает условия для развития язвенной болезни и ГЭРБ.

#### Литература

1. Лазарева Л.А., Гордеева Е.В. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения // Международный исследовательский журнал. 2017; 01(55); 1:133-135.

Lazarev LA, Gordeeva EV. Incidence analysis of children and adolescents with diseases of the digestive system. *International Research Journal*. 2017; 01(55); 1:133-135. DOI: 10.23670/IRJ.2017.55.104

2. Рецидивирующая боль в животе у детей школьного возраста: распространенность и структура жалоб в соответствии с критериями Rome III / С.Ю. Терещенко [и др.] // Вопросы детской диетологии. 2008; 6; 3:27-32.

Recurrent abdominal pain in school-age children: the prevalence and structure of complaints in accordance with the Rome III criteria. / SYu Tereshchenko, [et al.] // *Questions of children's dietetics*. 2008; 6; 3:27-32.

3. Терещенко С.Ю. Синдром раздраженного кишечника у детей: диагностика и современные подходы к терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3; 3:47-53.

Tereshchenko SYu. Irritable bowel syndrome in children: diagnosis and modern approaches to therapy. *Pediatric pharmacology*. 2006; 3; 3:47-53.

3. Терещенко С.Ю., Цуканов В.В., Кашеева М.В., Горбачева Н.Н. Рецидивирующая боль в животе у детей школьного возраста: распространенность и структура жалоб в соответствии с критериями Rome III. *Вопросы детской диетологии*. 2008; 6; 3:27-32.

Tereshchenko SYu, Tsukanov VV, Kashcheeva MV, Gorbacheva NN. Recurrent abdominal pain in school-age children: the prevalence and structure of complaints in accordance with the Rome III criteria. *Questions of children's dietetics*. 2008; 6; 3:27-32.

4. Brun Sundblad GM, Saartok T, Engstrom LM. Prevalence and co-occurrence of self-rated pain and perceived health in school-children: Age and gender differences. *Eur J Pain*. 2007;11;2:171-180. DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.02.006

5. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100; 8:1868-1875. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41893.x

6. Devanarayana NM, Mettananda S, Liyanarachchi C, Meremikwu M, Benninga MA. Abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: symptomatology and association with stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2011;53:659-665. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000994

7. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best practice and research. Clinical gastroenterology*. Elsevier Ltd. 2011;25 (1):3-18. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010

8. Palson O, Van Tilburg M, Simren M., Sperber Ami D, Whitehead W. Mo1642 population prevalence of ROME IV and ROME III irritable bowel syndrome (IBS) in the United States (US), Canada and the United Kingdom (UK). *Gastroenterology*. 2016;150:739-740. DOI: 10.1016/S0016-5085(16)32513-6

9. Schmulson M.J., Drossman D.A. What is new in ROME IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017; 23; 2:151-163.

Е.А. Балашова, М.Ю. Гаврюшин, И.Л. Шадрин

## ФИЗИЧЕСКОЕ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ МАЛЬЧИКОВ С ЛАТЕНТНЫМ ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.07

УДК: 616.155.194.8:616-095

Цель исследования – изучить возможное влияние латентного дефицита железа (ЛДЖ) на физическое и половое развитие мальчиков-подростков. Физическое развитие мальчиков с ЛДЖ, оцененное по традиционным антропометрическим параметрам, не отличалось от развития здоровых детей и не коррелировало с уровнем сывороточного ферритина. Избыточная масса тела и ожирение, определенные методом биоимпедансометрии, но не по ИМТ, ассоциированы с более высоким уровнем сывороточного ферритина. Дефицит железа ассоциирован с более низкими темпами полового развития у мальчиков.

**Ключевые слова:** биоимпедансометрия, дефицит железа, подростки, половое развитие, физическое развитие.

The aim of the study was to analyze the possible impact of iron deficiency without anemia on physical and sexual development of adolescent boys. Physical development of adolescent boys with iron deficiency without anemia did not differ from that of their healthy peers. Iron deficiency without anemia did not altered physical development of adolescent boys. Obesity or excess weight is associated with a higher serum ferritin level, which should be considered when diagnosing iron deficiency. Iron deficiency is associated with slower sexual development in boys.

**Keywords:** bioelectrical impedance, iron deficiency, adolescents, sexual development, physical development.

**Введение.** Дефицит железа является одним из наиболее распространенных нарушений обмена веществ. По результатам мета-анализа, в мире среди детей первых 5 лет жизни, являющихся основной группой риска по развитию данного состояния, 16,42% страдает железодефицитной анемией (ЖДА) и еще 17,95% - латентным дефицитом железа (ЛДЖ) [15]. Частота железодефицитных состояний (ЖДС) у подростков значимо ниже, кроме того, уже начиная с подросткового возраста выявляются существенные гендерные отличия. Например, по данным Захаровой И.Н. и соавт., дефицит железа у девушек-подростков встречается в 1,6 раза чаще, чем у юношей [8], а при исследовании эпидемиологии ЖДА в Ставропольском крае обнаружено, что в возрастной группе 12-18 лет 70% пациентов, получавших стационарное лечение с диагнозом ЖДА, составляли девочки [7]. Тем не менее некоторые исследования позволяют предполагать достаточно высокую частоту ЛДЖ у мальчиков подросткового возраста. Например, по результатам исследования Шаруха Г.В. и соавт., частота ЛДЖ у мальчиков в возрасте до 14 лет со-

ставляет 20,6% и возрастает до 32,1% в подростковом возрасте [2].

Дефицит железа, развивающийся в так называемые первые 1000 дней жизни, то есть в период с зачатия до 2 лет жизни, оказывает множественные негативные эффекты на здоровье детей, включая изменения иммунологической реактивности и повышенную инфекционную заболеваемость [19], задержку когнитивного [12] и психомоторного развития [26], а также задержку линейного роста и массы тела [10]. В то же время влияние дефицита железа, особенно в форме ЛДЖ, развивающегося в подростковом возрасте, на физическое развитие мало изучено. Влияние дефицита железа на репродуктивное здоровье достаточно полно изучено у девушек: ЛДЖ приводит к снижению овариального резерва [4], также в высоком проценте случаев (43%) он выявляется у женщин с бесплодием [6]. Исследования полового развития и репродуктивной функции у юношей преимущественно проводятся на популяции пациентов с перегрузкой железа [16, 22], тогда как влияние ЖДС практически не изучено.

**Цель исследования:** изучить возможную взаимосвязь латентного дефицита железа у мальчиков-подростков с физическим и половым развитием.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе ФГКОУ «Самарский кадетский корпус Министерства внутренних дел Российской Федерации» методом сплошной выборки в рамках планового профилактического осмотра. При проведении исследова-

ния было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Критерии включения в исследование: возраст на момент проведения исследования от 12 до 15 полных лет, согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения – отказ от участия в исследовании, острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся гипертермией, в течение всего периода исследования, диарея в течение 7 дней до лабораторного исследования, прием лекарственных препаратов, выраженные отеки конечностей, невозможность проведения общего анализа крови и/или биохимического анализа крови (образование сгустка, гемолиз, недостаточный объем материала для исследования).

Измерение окружностей (окружность головы, грудной клетки, бедер, плеча) производилось мягкой сантиметровой лентой [9]. Рост стоя и сидя измерялся ростомером, масса тела – электронными напольными весами с точностью до 100 г. Измерение толщины кожно-жировых складок в 4 точках проводилось пластиковым калипером с округлением до ближайших 0,5 см [1]. Избыточная масса тела констатировалась при индексе массы тела (ИМТ), превышающем средние значения более чем на 1 SD, ожирение – при ИМТ > +2SD, дефицит массы тела при ИМТ меньше средних значений на 2 SD. Биоимпедансный анализ проводился утром через 2,5-3 ч после завтрака, с помощью анализатора внутренних

**БАЛАШОВА Елена Анатольевна** – д.м.н. доцент, проф. Самарского ГМУ, e.a.balashova@samsmu.ru, ORCID 0000-0001-5766-6741, **ГАВРЮШИН Михаил Юрьевич** – к.м.н. доцент, зам. директора Ин-та профилактической медицины СГМУ, ORCID 0000-0002-0897-7700, **ШАДРИНА Инна Лерьевна** – ассистент кафедры СГМУ; зам. гл. врача Самарской городской б-цы №7, ORCID 0000-0002-6000-1959.

сред организма ABC-02 «Медасс» (Россия) на частоте зондирующего тока 50 кГц по октаполярной схеме [1]. Оценка процента жировой массы проводилась в соответствии с данными McCarthy H. et al. [11], избыточное содержание жировой ткани устанавливалось выше 85-го центиля для соответствующего возраста, ожирение – выше 95-го центиля, дефицит жировой ткани – ниже 2-го центиля. Оценка показателей полового развития проведена детским эндокринологом по методике Таннер в ходе планового осмотра [5].

Состояние запасов железа и красной крови у подростков оценивалось путем подсчета показателей общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i («Sysmex», Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии и определения уровня сывороточного ферритина (СФ) на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus («Roche», Швейцария) иммунотурбидиметрическим методом. Уровень С-реактивного белка для исключения ложноотрицательных результатов под влиянием воспаления определялся количественным методом. Анемией считалось снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л, дефицит железа устанавливался при уровне СФ менее 15 нг/мл при нормальном уровне СРБ [25]. Железодefицитная анемия устанавливалась при сочетании анемии и дефицита железа, ЛДЖ – при наличии дефицита железа и отсутствии анемии.

**Статистическая обработка.** Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности количественных

показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** В связи с ограниченным числом детей, обучающихся в кадетском корпусе, и малым размером группы подростков с ЖДС, выявленных при первоначальном обследовании, набор подростков в исследование проведен двукратно: в период с 18.03.2021 по 30.04.2021

и с 08.11.2022 по 16.12.2022 методом сплошной выборки в рамках планового профилактического осмотра. Лабораторное обследование с целью определения обеспеченности железом проведено 265 подросткам. ЖДС обнаружены у 51 подростка (19,2% обследованных), из которых ЖДА выявлена в 5 случаях. В связи с недостаточным количеством детей с ЖДА исключены из дальнейшего анализа и основную группу составили 46 подростков с ЛДЖ. В контрольную группу вошли 99 подростков с нормальными запасами железа и показателями общего анализа крови. Средний возраст подростков составил 14,8 (0,9) года, возраст в группах сравнения не отличался: в основной группе 14,6 (0,9) года, в контрольной группе 14,8 (0,7) года (p=0,278).

Основные антропометрические показатели в группах сравнения не отличались (табл. 1).

У большинства обследованных детей ИМТ был в пределах нормы: 63,0% (29) в основной и 58,6% (58) в контрольной группе (p=0,609). Из-

Таблица 1

Антропометрические параметры у детей групп сравнения

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
*Рост, см	166,4 (8,0)	166,3 (9,4)	0,978
*ИМТ	21,6 (2,1)	21,3 (3,1)	0,464
*Масса тела, кг	59,6 (8,0)	59,2 (11,0)	0,781
**Окружность талии, см	71,0 (70,0; 76,0)	71,0 (65,0; 75,0)	0,196
*Окружность бедер, см	90,5 (4,9)	89,7 (6,3)	0,389
**Окружность запястья, см	16,4 (16,0; 17,0)	16,0 (15,5; 16,5)	0,128
*Окружность грудной клетки при максимальном выдохе, см	89,2 (7,4)	87,9 (7,4)	0,331
*Окружность грудной клетки при максимальном вдохе, см	82,1 (6,2)	81,3 (6,9)	0,485
*Окружность плеча при максимальном напряжении мышц, см	28,7 (3,1)	27,9 (3,2)	0,200
*Окружность плеча в расслабленном состоянии, см	25,7 (2,3)	25,4 (2,7)	0,373
*Окружность головы, см	55,5 (1,5)	55,4 (1,6)	0,829

\* Нормальное распределение, M (m). t критерий Уэлча;

\*\* распределение, отличное от нормального, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). U критерий Манна-Уитни.

Таблица 2

Результаты калиперометрии детей групп сравнения

Толщина складки, мм	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
В области двуглавой мышцы	8,0 (4,0; 9,0)	7,0 (4,0; 9,0)	0,625
В области трехглавой мышцы	10,0 (8,0; 12,0)	10,0 (6,0; 11,0)	0,703
В области угла лопатки	10,0 (8,0; 12,0)	10,0 (8,0; 12,0)	0,885
В области паховой складки	8,0 (7,0; 10,0)	8,0 (7,0; 10,0)	0,409

Примечание. Распределение, отличное от нормального, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). U критерий Манна-Уитни.



быточная масса тела обнаружена у 28,3% (13) и 32,3% (32) детей групп сравнения соответственно, у 1 ребенка основной группы (2,2%) и 4 детей контрольной группы (4,0%) выявлено ожирение. Дефицит массы тела по ИМП установлен у 6,5% (3) и 5,1% (5) детей групп сравнения.

Также не отличалась толщина подкожно-жировой складки, измеренная при помощи калипера (табл. 2). Среднее значение в основной группе составило 7,5 мм (6; 9,5), тогда как в контрольной группе – 9,0 мм (6,75; 10,5) ( $p=0,228$ ).

Ни для одного из перечисленных антропометрических параметров не обнаружено корреляции с уровнем сывороточного ферритина.

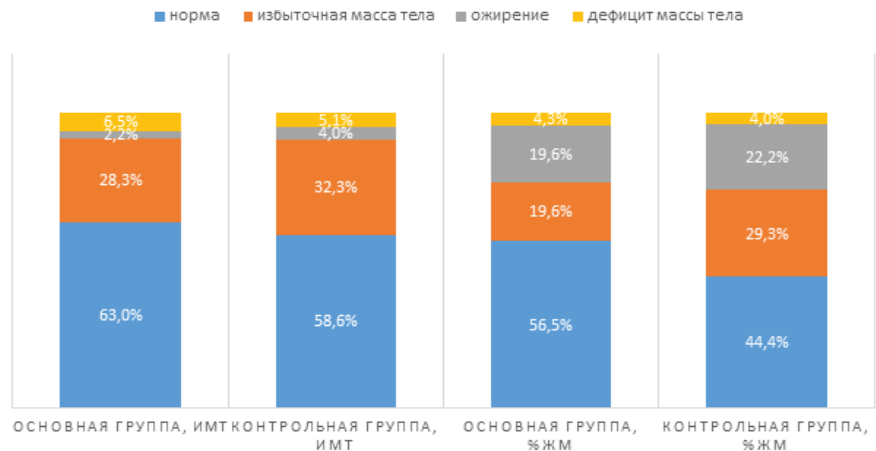
По результатам анализа биоимпедансометрии, средние значения объема жировой массы, ее процента, а также объем висцерального жира в группах не отличались. Так, жировая масса в основной группе составляла 12,7 (3,4), тогда как в контрольной группе – 13,0 (4,8),  $p=0,675$ , процент жировой массы 21,4 (5,4) и 21,5 (5,8) соответственно ( $p=0,874$ ).

Интересно отметить, что при использовании в качестве критерия избыточной массы тела не ИМТ, а процента жировой массы по данным биоимпедансометрии, значительно изменяется доля детей, которым может быть диагностирована избыточная масса тела и ожирение (рисунок), однако различия между группами остаются незначимыми ( $p=0,534$ ).

Из других показателей биоимпедансометрии в группах сравнения не отличались объем и процент активной клеточной массы и скелетной мышечной массы (табл. 3).

Несмотря на отсутствие различий в распространенности железодефицитных состояний в группах, мы проанализировали уровень сывороточного ферритина с учетом установленной избыточной массы тела и ожирения. В связи с вышеописанными отличиями в результатах оценки физического развития при определении антропометрических показателей и при проведении биоимпедансометрии, подгруппы сформированы двумя способами – по ИМТ и по проценту жировой ткани (табл. 4). Дети с дефицитом массы исключены.

Оказалось, что при учете процента жировой массы, определенной методом биоимпедансометрии, уровень сывороточного ферритина достоверно выше у детей с избыточной массой тела и, особенно, с ожирением.



Распределение детей групп сравнения по массе тела, оцененной по ИМТ и по % жировой ткани при биоимпедансометрии

Таблица 3

### Сравнение отдельных показателей биоимпедансометрии у детей групп сравнения

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
Активная клеточная масса	25,4 (4,8)	25,2 (5,3)	0,826
% активной клеточной массы	53,9 (3,2)	54,4 (3,2)	0,415
Скелетная мышечная масса	27,3 (4,1)	26,8 (4,1)	0,494
% скелетной мышечной массы	58,0 (1,9)	58,3 (4,2)	0,619

Примечание. Нормальное распределение, M (m).

Таблица 4

### Уровень сывороточного ферритина у детей в зависимости от массы тела, оцененной по ИМТ и по проценту жировой ткани при биоимпедансометрии (без учета первоначального разделения на подгруппы)

Разделение на подгруппы по ИМТ			
	Избыточная масса тела и ожирение, n=50	Норма, n=87	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	30,7 (19,3; 45,7)	28,7 (17,2; 43,3)	0,617
	Ожирение, n=5	Норма, n=87	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	40,6 (36,7; 50,0)	28,7 (17,2; 43,3)	0,247
Разделение на подгруппы по % жировой массы при биоимпедансометрии			
	Избыточная масса тела и ожирение, n=69	Норма, n=70	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	35,15 (20,8; 48,6)	18,8 (16,4; 20,0)	<0,001
	Ожирение, n=31	Норма, n=70	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	40,8 (19,4; 56,3)	18,8 (16,4; 20,0)	0,012

Примечание. Распределение, отличное от нормального, Me (Q1; Q3). U критерий Манна-Уитни

Таблица 5

### Корреляция уровня СФ, мкг/л, с массой тела и отдельными показателями биоимпедансометрии, характеризующими жировой обмен

Масса тела, кг	ИМТ	Жировая масса	Висцеральный жир	% жировой массы	% скелетной мышечной массы
$r_s = 0,118$ $p = 0,165$	$r_s = 0,037$ $p = 0,665$	$r_s = 0,210$ $p = 0,013$	$r_s = 0,208$ $p = 0,014$	$r_s = 0,239$ $p = 0,005$	$r_s = -0,136$ $p = 0,111$

Примечание. Rho коэффициент Спирмена, значимые различия при  $p < 0,05$ .

Литературные данные по вопросу взаимосвязи ожирения и дефицита железа можно характеризовать как неоднородные. С одной стороны, существуют исследования, в ходе которых не выявлено никакой взаимосвязи этих состояний [23, 24], с другой стороны, мета-анализ подтвердил связь ЖДА и ожирения у детей (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,4-3,2) [21]. Объяснением таких различий может быть механизм развития дефицита железа при ожирении через хроническое воспаление, которое модулирует уровень гепсидина, что, в свою очередь, приводит к сниженной абсорбции железа в кишечнике [18]. Так как сывороточный ферритин является острофазовым показателем, его уровень также повышается при воспалении и тем самым маскирует существующий дефицит железа. Поэтому использование других параметров, отражающих запасы железа в организме и независимых от воспаления, например, растворимых трансферриновых рецепторов, или коррекция референсных значений для сывороточного ферритина на воспаление могут дать более достоверные результаты [23], а для определения избыточной массы тела и ожирения предпочтительно использование метода биоимпедансометрии.

Дальнейшее изучение возможной ассоциации с уровнем сывороточного ферритина показало корреляцию для показателей, характеризующих жировой обмен по результатам биоимпедансометрии, но не ИМТ (табл. 5).

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, которые также не выявили связи ИМТ и отдельных антропометрических параметров с дефицитом железа [17].

Половое развитие всех мальчиков соответствовало возрастной норме, что объясняется широкими возрастными пределами начала пубертата: у мальчиков они составляют 9-14 лет [3]. Тем не менее оказалось, что, несмотря на отсутствие различий возраста обследованных детей, темпы полового развития в основной группе были ниже, чем в контрольной. Так, лобковое оволосение в основной группе оценено на 2,5 (2; 3), тогда как в контрольной группе – на 3 (3; 4) балла ( $p=0,009$ ), а развитие гениталий на 3 (2; 4) и 4 (3; 5) балла соответственно ( $p=0,022$ ). По степени аксиллярного оволосения достоверных различий не получено ( $p=0,296$ ). Кроме того, выявлена корреляция между уровнем полового развития и уровнем сывороточного ферритина у мальчиков-под-

ростков: для лобкового оволосения  $r_s = 0,186$ ,  $p = 0,028$ , для развития гениталий –  $r_s = 0,224$ ,  $p = 0,008$ .

В целом исследования по данному вопросу чаще сосредоточены на тяжелой перегрузке железом – известно крайне негативное влияние инфузионно-зависимой талассемии и наследственного гемохроматоза на половое развитие и репродуктивную функцию [14]. В то же время известна и критическая роль железа в сперматогенезе, числе и функциональной активности сперматозоидов [13, 20]. Кроме того, тестостерон является естественным регулятором обмена железа через ингибирование синтеза гепсидина [14], в связи с этим ЛДЖ может быть не причиной, а следствием некоторого запаздывания пубертата у мальчиков и отсутствия выраженного стимулирующего влияния увеличенной концентрации половых гормонов.

**Заключение.** Физическое развитие детей с ЛДЖ, оцененное по традиционным параметрам, не отличается от развития здоровых и не коррелирует с уровнем сывороточного ферритина. Избыточная масса тела или ожирение, определенные методом биоимпедансометрии, ассоциированы с более высоким уровнем сывороточного ферритина, вероятно, за счет присутствия хронического воспаления легкой степени. В связи с этим для оценки запасов железа у мальчиков с висцеральным ожирением использование референсных значений СФ, применяемых при воспалении – 30 мкг/л, может повысить точность диагностики. Необходимо дальнейшее изучение особенностей обмена железа у детей и подростков с ожирением для разработки практических рекомендаций по их ведению. Дефицит железа ассоциирован с более низкими темпами полового развития у мальчиков, что определяет необходимость проведения скрининга на ЖДС и последующей профилактики у мальчиков в период пубертата.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Самарской области в рамках Губернского гранта в области науки и техники.*

## Литература

1. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Николаев Д.В. [и др.] М.: Наука; 2009. 392 с.  
Bioimpedance analysis of human body composition / Nikolaev D.V. [et al.]. Moscow, 2009. 392 p.
2. Возрастная оценка состояния латентного дефицита железа у детей в Тюменской об-

ласти / Г.В. Шарухо [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2009. Т. 10, № 2(57). С. 46-48.

Age estimation of the latent deficiency iron condition of the children in Tyumen region / Sharuko G.V. [et al.] // Medical science and education of Ural. 2009. Vol. 10. 2(57). P. 46-48.

3. Дурманов Н.Д., Филимонов А.С. Диагностика и коррекция нарушений обмена железа в спорте высших достижений: Методические рекомендации для врачей клубов. М. [б/и]. 2010. 84 с.

Durmanov N.D., Filimonov A.S. Diagnosis and Correction of Iron Metabolism Disorders in Elite Sports: Guidelines for Club Doctors. Moscow. 2010. 84 p.

4. Ербактанова Т.А. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Тюменской области на фоне латентного дефицита железа: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: Автореф. дисс....канд.медицин. наук / Тюмень. 2014. 22 с.

Yerbaktanova T.A. Reproductive health of adolescent girls in the Tyumen Region against the background of latent iron deficiency: dis. ... of PhD in Medicine: 14.01.08, 14.01.01: defense of the thesis 05.06.2014. Tyumen. 2014. - 23 p.

5. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. 3-е изд., доп. и перераб. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2009. 1008 с.

Mazurin A.V., Voroncov I.M. Propedeutics of childhood diseases. 3d ed., Saint Petersburg; 2009. 1008 p.

6. Мельников В.М., Самыкина О.В., Скворчевская С.А. Распространенность латентного дефицита железа у женщин с бесплодием города Самары [электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8349> (дата обращения: 23.02.2023).

Melnikov V.M., Samykina O.V., Skvorchevskaja S.A. The prevalence of latent iron deficiency in infertile women of Samara City [electronic resource]. Modern problems of science and education. 2013. 1. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8349>

7. Самкина О.Н., Водовозова Э.В., Леденева Л.Н. Эпидемиология железодефицитной анемии у детей, проживающих в Ставропольском крае в период с 2012 по 2016 годы, по данным онкогематологического отделения ГБУЗ СК «КДКБ» // Евразийское Научное Объединение. 2018. № 1-2(35). С. 113-116.

Samkina O.N., Vodovozova Je.V., Ledeneva L.N., Rogov A.V. Epidemiology of iron deficiency anemia in children of Stavropol Region according to data of oncohematology department GBUZ SK "KDKB". Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 4(63): 188.

8. Факторы риска развития железодефицитных состояний у подростков города Москвы / Захарова И.Н. [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 5. С. 609-613. DOI 10.15690/pf.v12i5.1464.

Risk factors of development of iron-deficiency conditions in Moscow adolescents / Zakharova I.N. [et al.] // Pediatric pharmacology. 2015. 12 (5): 609-613. doi: 10.15690/pf.v12i5.1464.

9. Физическое развитие детей и подростков школьного возраста: учебное пособие / Гаврюшин М.Ю. [и др.] М.: Издательство «Перо». 2019. 83 с.

Gavryushin M.Y. [et al.] Physical development of children and adolescents of school age: textbook. Moscow, 2019. – 83 p.

10. Antenatal Iron-Folic Acid Supplementation Is Associated with Improved Linear Growth and Reduced Risk of Stunting or Severe Stunting in

South Asian Children Less than Two Years of Age: A Pooled Analysis from Seven Countries / Nisar YB. [et al.] // *Nutrients*. 2020. Vol. 12(9). P. 2632. doi:10.3390/nu12092632.

11. Body fat reference curves for children / McCarthy HD. [et al.] // *Int J Obes*. 2006. Vol. 30. P. 598–602. doi: 10.1038/sj.ijo.0803232

12. Chronic Iron Deficiency and Cognitive Function in Early Childhood / Gingoyon A. [et al.] // *Pediatrics*. 2022. Vol. 150(6). P. e2021055926. doi:10.1542/peds.2021-055926

13. Effects of Iron Supplementation on Testicular Function and Spermatogenesis of Iron-Deficient Rats / Tsao CW. [et al.] // *Nutrients*. 2022. Vol. 14 (10). P. 2063. doi: 10.3390/nu14102063.

14. Gabrielsen JS., Lamb DJ., Lipshultz LI. Iron and a Man's Reproductive Health: the Good, the Bad, and the Ugly // *Curr Urol Rep*. 2018. Vol. 19 (8). P. 60. doi: 10.1007/s11934-018-0808-x.

15. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and Associated Factors of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia Among Under-5 Children: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Glob Pediatr Health*. 2022. 9. 2333794X221110860. doi:10.1177/2333794X221110860.

16. Hypogonadism in male thalassemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment / De Sanctis V. [et al.] // *Acta Biomed*. 2018. Vol. 89 (2-S). P. 6–15. doi:10.23750/abm.v89i2-S.7082

17. Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients / Arshad M. [et al.] // *Rom J Intern Med*. 2017. Vol. 55 (1). P. 3–7. doi: 10.1515/rjim-2016-0046.

18. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome / González-Domínguez A. [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21 (15). P. 5529. doi: 10.3390/ijms21155529.

19. Kumar V, Choudhry VP. Iron deficiency and infection // *Indian J Pediatr*. 2010. Vol. 77(7). P. 789–793. doi:10.1007/s12098-010-0120-3

20. Nutrition, genetic variation and male fertility / Vanderhout SM. [et al.] // *Transl Androl Urol*. 2021. Vol. 10 (3). P. 1410–1431. doi:10.21037/tau-20-592

21. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis / Malden S. [et al.] // *Obes Rev*. 2021.

Vol. 22 (3). P. e13129. doi: 10.1111/obr.13129.

22. Pubertal Development and its Determinants in Adolescents With Transfusion-Dependent Thalassemia / Singh P. [et al.] // *Indian Pediatr*. 2021. Vol. 58 (7). P. doi:635–638. doi.org/10.1007/s13312-021-2258-7

23. Relationship between Obesity and Iron Deficiency in Healthy Adolescents / Ortiz Pérez M. [et al.] // *Child Obes*. 2020. Vol. 16 (6). P. 440–447. doi: 10.1089/chi.2019.0276.

24. The Hepcidin and 25-OH-Vitamin D Levels in Obese Children as a Potential Mediator of the Iron Status / Aka S. [et al.] // *Clin Lab*. 2021. Vol. 67 (5). P. 10.7754/Clin.Lab.2020.200813. doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200813.

25. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control [electronic resource]. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>

26. Zheng J, Liu J, Yang W. Association of Iron-Deficiency Anemia and Non-Iron-Deficiency Anemia with Neurobehavioral Development in Children Aged 6–24 Months // *Nutrients*. 2021. Vol. 13(10). P. 3423. doi:10.3390/nu13103423

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С.Э. Аветисов, А.К. Дзамихова, Т.Ю. Шилова

# РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ДИНАМИЧЕСКОЙ ПНЕВМОАПЛАНАЦИИ РОГОВИЦЫ ПРИ МИОПИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.08

УДК 617.753.2

Внедрение в клиническую практику методов исследования, основанных на динамической пневмоаппланации роговицы, существенно расширило возможности клинической (прижизненной) оценки «биомеханики» глазных структур при миопии. В настоящем обзоре в обобщенном плане представлены результаты применения методов пневмоаппланации для оценки биомеханических показателей при исходной миопии и после ее лазерной коррекции.

**Ключевые слова:** роговица, биомеханические свойства, методы пневмоаппланации, миопия.

The introduction into clinical practice of research methods based on dynamic corneal pneumoapplanation significantly expanded the possibilities of clinical (in vivo) assessment of the "biomechanics" of eye structures in myopia. This review summarizes the results of using pneumoapplanation methods to assess biomechanical indices in initial myopia and after its laser correction.

**Keywords:** cornea, biomechanical properties, pneumoapplanation methods, myopia.

Размеры и форма фиброзной (корнеосклеральной) оболочки глаза являются основными компонентами формирования рефракционных нарушений. Миопический дефокус может

быть связан в первую очередь с увеличением переднезадней оси (ПЗО), а также усилением рефракции роговицы. При этом нестабильность ПЗО с тенденцией к увеличению из-за нарушения механических свойств склеры является, согласно трехфакторной теории патогенеза миопии Э.С. Аветисова, анатомической причиной прогрессирующей миопии [1]. Исходя из этого, основное направление биомеханических исследований фиброзной оболочки глаза при миопии связано с оценкой различных показателей склеры. На основании комплекса исследований (механические тесты in vitro, измерение ригидности глазного яблока, опре-

деление коэффициента деформации и акустической плотности склеры, офтальмомеханография) установлено, «что при прогрессировании миопии сокращается диапазон упругих деформаций склеры и увеличивается вклад вязкого компонента, что в результате приводит к необратимому растяжению склеральной оболочки и к увеличению ПЗО глаза» [2]. При высокой миопии склера характеризуется снижением прочности и модуля упругости преимущественно в экваториальной и задней областях, причем эти изменения сначала происходят в экваториальной зоне с последующим изменением задней части склеры.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова»: **АВETИCOB Сергей Эдуардович** – д.м.н., проф., акад. РАН, научн. руководитель; зав. кафедрой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-7115-4275, **ДЗАМИХОВА Асият Касумовна** – аспирант, [asiat.abukerimova@yandex.ru](mailto:asiat.abukerimova@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-2245-6346. **ШИЛОВА Татьяна Юрьевна** – д.м.н., проф., ООО «Клиника современной офтальмологии», ORCID: 0000-0002-6164-5393.



Внедрение в клиническую практику методов исследования, основанных на динамической пневмоаппланации роговицы, существенно расширило возможности клинической (прижизненной) оценки «биомеханики» глазных структур при миопии. В настоящем обзоре в обобщенном плане представлены результаты применения методов пневмоаппланации для оценки биомеханических показателей при исходной миопии и после ее лазерной коррекции.

**Современные технологии двунаправленной пневмоаппланации роговицы.** Первым прибором, в котором было использовано воздействие струи воздуха для динамической деформации роговицы, стал прибор ORA (Ocular Response Analyzer, США). Биомеханические параметры, генерируемые стандартным программным обеспечением ORA, – роговичный гистерезис (CH) и фактор резистентности роговицы (CRF). CH – условная величина, отражающая вязко-эластические свойства роговицы, в то время как CRF характеризует сопротивление собственно роговичной ткани, которое существовало бы при нулевом офтальмотонусе [6, 39, 45-46].

К альтернативному методу измерения биомеханических характеристик с помощью пневмоаппланации роговицы относят технологию Corvis ST (Oculus, Германия). В этом приборе используют высокоскоростную камеру Scheimpflug для фиксации поперечного среза роговицы (4330 кадров в секунду) во время деформации в режиме реального времени с последующим программным анализом для получения различных биомеханических показателей, наиболее применяемых из которых, по данным литературы, являются следующие [2, 4, 17, 22-23, 35, 40, 42]:

- Applanation-1 Time (A1T), ms – время первой аппланации;
- Applanation-2 Time (A2T), ms – время второй аппланации;
- Applanation-1 Length (A1L), mm – диаметр «сплюсненной» зоны роговицы при первой аппланации;
- Applanation-2 Length (A2L), mm – диаметр «сплюсненной» роговицы при второй аппланации;
- Applanation-1 Velocity (A1V), m/s – скорость движения роговицы внутри при первой аппланации (показатель косвенно отражает вязкость роговицы);
- Applanation-2 Velocity (A2V), m/s – скорость движения роговицы наружу к исходному положению

при второй аппланации (чем выше данный показатель, тем выше степень упругости роговицы);

- Highest Concavity Peak Distance (HCPD), mm – диаметр максимальной вогнутости, т. е. расстояние между двумя наивысшими точками роговицы при наибольшей ее вогнутости (показатель косвенно отражает жесткость роговицы);
- Highest Concavity Radius (HCR), mm – радиус кривизны вогнутого участка роговицы при наибольшей деформации;
- Deformation amplitude (DA), mm – амплитуда деформации, значение смещения вершины роговицы при ее максимальном «вдавливании» относительно исходной формы (MDA – максимальная амплитуда деформации);
- Central corneal thickness (CCT),  $\mu\text{m}$  – толщина роговицы в центральной зоне;
- Deformation Amplitude Ratio (DA Ratio) – показатель отношения между амплитудой деформации на вершине роговицы и амплитудой деформации в параоптической зоне с радиусом 2 мм.

Согласно теоретическим исследованиям, о снижении жесткости роговицы могут свидетельствовать следующие изменения указанных показателей [27, 51]:

- снижение времени (A1T) и длины первой аппланации (A1L);
- увеличение скорости первой аппланации (A1V) и амплитуды деформации (DA) при первой аппланации;
- увеличение амплитуды деформации (DA) и максимальной амплитуды деформации (MDA);
- короткое пиковое расстояние (HCPD) и увеличение радиуса вогнутости (HCR);
- увеличение времени второй аппланации (A2T), уменьшение диаметра второй аппланации (A2L) и скорости второй аппланации (A2V);
- снижение амплитуды деформации (DA) при второй аппланации.

Отмечено, что радиус наибольшей вогнутости (HCR), скорость второй аппланации (A2V) и ее диаметр (A2L) имеют большие различия с точки зрения коэффициента вариации, в то время как максимальная амплитуда деформации (MDA) является стабильным показателем [5, 49].

Следует отметить, что помимо биомеханических параметров оба указанных прибора позволяют определять ряд показателей, отражающих уровень внутриглазного давления.

**Результаты динамической пневмоаппланации роговицы при исходной миопии.** В серии исследований с помощью ORA была показана четкая зависимость значимого уменьшения CH и CRF от увеличения ПЗО (т.е. степени миопии) [6-7, 10-11, 28, 36]. При этом разница CH коррелировала с межочулярной разницей в величине ПЗО между двумя глазами каждого пациента [13]. Исходя из этого, было высказано предположение о том, что глаза с более низким значением CH и более легко деформируемой фиброзной оболочкой подвержены большему риску удлинения ПЗО. Снижение показателя CH большинство авторов объясняют тем, что развитие миопии связано с уменьшением толщины склеры и экстрацеллюлярного матрикса, увеличением фермента матриксной металлопротеиназы, разрушающего коллаген. Кроме того, при развитии миопии было обнаружено уменьшение диаметра фибрилл коллагена и содержания протеогликансинтеза, что приводит к дополнительному снижению толщины склеры и растяжению склеральной ткани. Подобные изменения могут происходить и в роговице при развитии миопии, при этом «биомеханика» роговицы отражает ее вискоэластические свойства и механическую прочность фибрилл стромального коллагена, взаимодействующих с экстрацеллюлярным протеогликановым матриксом [36, 52].

В то же время в других исследованиях указанной выше зависимости выявлено не было, что, возможно, связано с характеристиками клинического материала (диапазон возраста, степень миопии, этническая принадлежность). Так, при средней величине миопии  $2,35 \pm 2,49$  дптр не выявлено зависимости CH от показателя рефракции. Среднее значение CH и CRF составило  $11,78 \pm 1,55$  (диапазон, 6,93-16,53) и  $11,81 \pm 1,71$  (диапазон, 7,83-16,83) мм рт. ст. соответственно. Указанные показатели существенно не различались в зависимости от возраста, пола или расы (в исследование были включены представители Индии, Сингапура и Китая) [24]. В другой работе при миопии в диапазоне от (-) 9,00 до (-) 19,00 дптр не было обнаружено корреляции между биомеханическими показателями двунаправленной пневмоаппланации роговицы и степенью миопии. При этом средние значения отличались у женщин и мужчин: CRF – 10,326 и 9,810 мм рт.ст (P=0,0266); CH – 10,421 и 9,727 мм рт.ст (P=0,0031) соответственно. Кроме этого, отмече-

на отрицательная корреляция между биомеханическими показателями и возрастом и положительная – толщиной роговицы в центральной зоне [39].

В сравнительном исследовании с помощью прибора Corvis ST были обследованы 94 пациента в возрасте от 29 до 74 лет с миопией от (-) 0,5 до (-) 17,5 дптр и 25 «эмметропов» в возрасте от 19 до 75 лет [6]. При миопии высокой степени отмечено увеличение скорости апланации кнаружи (A2V) и пикового расстояния (PD) ( $-0,398 \pm 0,014$  м/с и  $2,48 \pm 0,04$  мм) по сравнению с аналогичными показателями при миопии средней степени ( $-0,352 \pm 0,009$  м/с и  $2,37 \pm 0,03$  мм) и эмметропии ( $-0,347 \pm 0,012$  м/с и  $2,36 \pm 0,06$  мм). Кроме того, выявлена положительная корреляция амплитуды деформации (DA) с величиной ПЗО и отрицательная – показателя наибольшей вогнутости роговицы (HCR) со средними данными кератометрии и ПЗО.

При сравнении результатов, полученных с помощью Corvis ST и ORA у 172 пациентов с миопией различной степени, выявлена зависимость снижения показателя наибольшей вогнутости роговицы (HCR) от степени миопии. Роговичный гистерезис (CH) также имел тенденцию к снижению при увеличении степени миопии [21].

При обследовании 266 индийцев с миопией в возрасте от 19 до 36 лет 23 показателя Corvis ST из 32 не зависели от степени миопии и лишь 9 существенно отличались при миопии высокой степени [43]. В другом исследовании время, необходимое для второй апланации (A2T), и амплитуда деформации при второй апланации были значительно ниже, а DA при первой апланации и радиус деформации (DA Ratio) – выше при миопии высокой степени [38]. Необходимо отметить, что показатель DA является индикатором биомеханических свойств роговицы и уменьшение толщины роговицы сопровождается увеличением возможности её деформации.

При миопии высокой степени наблюдали уменьшение радиуса наибольшей вогнутости (HCR), повышение максимальной амплитуды деформации (MDA), более высокую скорость второй апланации (A2V) и уменьшение её диаметра (A2L), что, по мнению авторов исследования, свидетельствует о том, что роговица при увеличении размеров переднезадней оси более деформируема [19]. Аналогичные результаты были получены и в других сравнительных исследованиях [6, 50].

#### Результаты динамической пнев-

**моапланации роговицы после лазерной коррекции миопии.** Современные лазерные технологии кераторефракционной хирургии, применяемые при миопии, предполагают изменение кривизны роговицы (уплощение) в результате выраженного в различной степени уменьшения толщины роговицы за счет т.н. абляции. В наиболее применяемых на сегодняшний день методах лазерной коррекции технологически это реализовано на основе поверхностного лазерного воздействия на роговицу без формирования лоскута (PRK), предварительного формирования лоскута (LASIK) и интрастромального удаления т.н. лентиккулы через небольшой разрез (SMILE) [9, 44, 47-48, 50]. Необходимость клинических исследований, включающих методы пневмоапланации роговицы, продиктована потенциальными изменениями исходной «биомеханики» роговицы вследствие уменьшения ее толщины. Учитывая известную вариативность показателей методик пневмоапланации в обзоре представлены только исследования, в которых послеоперационные изменения «биомеханики» роговицы сравнивали с исходными данными.

После LASIK отмечено снижение предоперационных значений CH и CRF (с  $11,52 \pm 1,28$  до  $9,48 \pm 1,24$  и с  $11,68 \pm 1,40$  до  $8,47 \pm 1,53$  мм рт.ст. соответственно) и корреляция степени снижения от рефракционного эффекта [18]. В других исследованиях после LASIK показатели CH и CRF снизились с 10,44 до 9,3 мм рт.ст. и с 10,07 до 8,13 мм рт.ст. [26] и с  $9,5 \pm 1,9$  до  $6,7 \pm 1,7$  и с  $9,7 \pm 1,8$  до  $8,0 \pm 1,6$  мм рт.ст., соответственно. В одной из работ для характеристики снижения CH и CRF после LASIK был использован показатель «Delta». Корреляция с глубиной абляции была сильнее для DeltaCRF ( $r=0,457$ ), чем для DeltaCH ( $r=0,271$ ) [14]. При анализе результатов после LASIK и его модификации (LASEK) при среднем исходном CH, равном  $10,8 \pm 1,5$  мм рт.ст., средние послеоперационные статистически значимо снизились до  $9,0 \pm 1,3$  и  $8,6 \pm 2,1$  мм рт.ст. соответственно.

В серии исследований была проведена сравнительная оценка изменений биомеханических параметров после различных методик лазерной коррекции. В ретроспективном исследовании представлены изменения показателей ORA и Corvis ST после LASIK и SMILE (средняя величина исходной миопии  $5,16 \pm 1,42$  и  $5,43 \pm 1,17$  дптр соответственно). По данным ORA через

месяц после вмешательств было выявлено более значительное снижение CH и CRF после LASIK ( $8,46 \pm 1,76$  и  $7,45 \pm 2,39$ ;  $9,99 \pm 1,76$  и  $9,43 \pm 1,55$  мм рт.ст. после LASIK и SMILE соответственно) [16]. При этом после SMILE отмечено более выраженное снижение времени первой апланации (A1T), наибольшей вогнутости (HC Time) и второй апланации (A2T), что, по мнению авторов, может отражать сохранение большей жесткости роговицы после «безлоскутной» процедуры. В то же время увеличение диаметра сплющенной роговицы при второй апланации (A2L), радиуса кривизны вогнутого участка роговицы (HCR) и диаметра максимальной вогнутости (HCPD) после LASIK может говорить о более сильной деформации роговицы кнутри во время воздушного импульса.

Более выраженные изменения CH и CRF после LASIK были отмечены и в других исследованиях при коррекции миопии высокой степени, что предположительно помимо увеличения объема абляции могло быть обусловлено необходимостью формирования роговичного лоскута в процессе этого вмешательства [29, 41]. Такого же мнения придерживаются и авторы других исследований [18, 25, 30, 34]. В пользу данного предположения косвенно свидетельствуют результаты сравнительной оценки изменений биомеханических показателей ORA после LASIK и PRK (которое не предполагает формирования поверхностного роговичного лоскута) [31]. Снижение CH и CRF было более выражено после LASIK (в среднем на 0,6 и 0,7 мм рт.ст. соответственно, по сравнению с показателями после PRK). При этом независимо от методики коррекции существовала высокая корреляция между исходной величиной миопии и послеоперационными изменениями биомеханических показателей.

Влияние формирования лоскута на «биомеханику» роговицы после LASIK может быть связано с расслоением роговицы именно в поверхностных слоях стромы. Экспериментальным путем выявлено, что передняя часть стромы роговицы (от 100 до 120 мкм) является наиболее жесткой из-за плотно переплетенных передних коллагеновых пластинок. Это физиологическое свойство роговицы было подтверждено в исследовании, в котором более низкие значения CH и CRF после LASIK были выявлены только в подгруппе пациентов с высокой близорукостью, т.е. при увеличенном объеме абляции, затрагивающем указанные слои стромы [32].

Потенциальное влияние расслоения на «биомеханику» роговицы косвенно подтверждается и данными анализа результатов ФПК и SMILE, при выполнении которых этот технический элемент отсутствует. Установлено близкое по значениям среднее снижение СН (на 1,9 и 2,5 мм рт.ст.) и CRF (на 3,4 и 3,2 мм рт.ст.) соответственно [33].

С позиций исключения возможного влияния исходных биомеханических свойств роговицы на послеоперационные результаты пневмоаппланации следует выделить оригинальное с методологической точки зрения исследование, в котором был использован дизайн т.н. «raised-eyed»: в группе из 30 пациентов с миопией средней степени на одном глазу выполняли LASIK, а на другом – SMILE [29]. Полученные результаты находятся в определенном противоречии с вышеприведенными исследованиями: через 6 мес. после LASIK и SMILE величина СН и CRF составила  $9,02 \pm 1,27$  и  $8,07 \pm 1,26$ ;  $8,95 \pm 1,47$  и  $7,77 \pm 1,37$  мм рт. ст. соответственно, т.е. тенденция к более выраженному снижению биомеханических показателей после LASIK отсутствовала. Возможно, это было связано с ограничениями в степени исходной миопии.

В завершение данного раздела необходимо привести основной вывод двух зарубежных обзоров литературы, касающихся результатов применения пневмоаппланации после различных методик лазерной коррекции миопии: «безлоскутная» («non-flap») технология SMILE, предполагающая сохранение поверхностных слоев роговицы, в меньшей степени влияет на изменение биомеханических показателей [37, 53].

**Заключение.** Представленные в обзоре результаты исследований свидетельствуют, что при миопии клиническое применение методов пневмоаппланации роговицы с целью определения биомеханических показателей может быть направлено на решение двух основных задач:

1) оценки биомеханических изменений фиброзной оболочки при увеличении величины переднезадней оси и, как следствие, миопии;

2) анализа зависимости изменений «биомеханики» роговицы вследствие уменьшения толщины роговицы от технологических особенностей лазерных рефракционных вмешательств.

В целом полученные при решении указанных задач результаты ожидаемы. Как существенное увеличение ПЗО оси при высокой миопии, так и уменьшение толщины роговицы в ре-

зультате лазерной хирургии, сопровождаются определенным снижением различных биомеханических показателей, определяемых с помощью двунаправленной пневмоаппланации роговицы. По данным большей части литературных источников, при лазерной коррекции «решающий вклад» в изменение биомеханических показателей вносят формирование лоскута и увеличение объема абляции.

Несмотря на зону приложения механического воздействия методов пневмоаппланации (роговица!), необходимо учитывать, что анатомическая целостность склеры и роговицы как составляющих фиброзной оболочки в определенной степени затрудняет селективную оценку их биомеханических свойств, поскольку аппланационный «ответ» при воздействии на роговицу вероятнее всего зависит и от состояния фиброзной оболочки в целом. Несмотря на это, с учетом «причинности» биомеханических изменений можно условно считать, что при исходной миопии они могут быть связаны с нарушениями структуры именно склеры, а после лазерной рефракционной хирургии – роговицы.

С практической точки зрения, в перспективе решение первой задачи может способствовать совершенствованию алгоритма мониторинга прогрессирующей миопии, а второй – достоверной оценки уровня внутриглазного давления после лазерной коррекции миопии при применении аппланационных методов тонометрии.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при исходной миопии и анализе данных пневмоаппланации следует учитывать потенциальную возможность влияния на результаты исследований не только состояния роговицы, но и известных биомеханических изменений склеры как компонента увеличенной в размерах в различной степени фиброзной оболочки. Биомеханический «ответ» на целенаправленную пневмоаппланацию только роговицы не исключает «участия» в его формировании и склеры. Исходя из этого, исследования в этом направлении могут быть ориентированы на экспериментальные биомеханические тесты, алгоритм которых потребует решения вопросов, связанных с получением изолированных образцов роговицы и выбором методики тестирования.

## Литература

1. Аветисов Э.С. Близорукость. 2-е изд. М.: Медицина, 1999. 288 с.

Avetisov E.S. Myopia. 2nd ed. Moscow: Medicine, 1999. 288 p.

2. Антонюк В.Д., Кузнецова Т.С. Исследование биомеханических свойств роговицы на приборе CORVIS ST (Oculus, Германия) у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом // Офтальмохирургия. 2020. №.4. С. 20 – 28.

Antonyuk V.D., Kuznetsova T.S. Study of corneal biomechanical properties on CORVIS ST device (Oculus, Germany) in patients with myopia and myopic astigmatism // Ophthalmosurgery. 2020. No.4. P. 20 - 28.

3. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. М.: Реальное Время, 2015.

Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015.

4. Оценка зависимости биомеханических свойств роговицы от топометрического и биометрического показателя / Е.Г. Солодкова, С.В. Балалин, В.П. Фокин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2021. №.3. doi:10.17513/spno.30895

Evaluation of corneal biomechanical properties dependence on topometric and biometric index / E.G. Solodkova, S.V. Balalin, V.P. Fokin [et al.] // Modern problems of science and education. 2021. No.3. doi:10.17513/spno.30895

5. Ali N.Q., Patel D.V., McGhee C.N. Biomechanical Responses of Healthy and Keratoconic Corneas Measured Using a Noncontact Scheimpflug-based Tonometer // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014. №.55. P.3651–3659. doi: 10.1167/iov.13-13715

6. Assessment of corneal biomechanical parameters in myopes and emmetropes using the Corvis ST / R. Lee, R.T. Chang, I.Y. Wong [et al.] // Clin Exp Optom. 2016. №. 99(2). P.157-162. doi:10.1111/cxo.12341.

7. Association between corneal biomechanical properties and myopia in Chinese subjects / Z. Jiang, M. Shen, G. Mao [et al.] // Eye (Lond). 2011. №.25(8). P.1083-1089. doi:10.1038/eye.2011.104.

8. Bailey MD, Zadnik K. Outcomes of LASIK for myopia with FDA-approved lasers // Cornea. 2007. №.26. P. 246–254. doi.org/10.1097/ICO.0b013e318033dbf0.

9. Bailey MD, Zadnik K. Outcomes of LASIK for myopia with FDA-approved lasers // Cornea. 2007. №.26. P.246–254. doi:10.1097/ICO.0b013e318033dbf0.

10. Biomechanical properties of axially myopic cornea / C. Altan, B. Demirel, E. Azman [et al.] // Eur J Ophthalmol. 2012. №.22(7). P.24-28. doi:10.5301/ejo.5000010

11. Biomechanical properties of the cornea in high myopia. / M. Shen, F. Fan, A. Xue [et al.] // Vision Res. 2008. №.48(21). P.2167-2171. doi:10.1016/j.visres.2008.06.020.

12. Galletti J.G., Pförtner T., Bonthoux F.F. Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor // J Refract Surg. 2012. №.28(3). P.202-208. doi:10.3928/1081597X-20120103-03.

13. Chang P., Chang S., Wang J. Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure with the Ocular Response Analyzer in childhood myopia. // Br J Ophthalmol. 2010. №.94(7). P.877-881. doi:10.1136/bjo.2009.158568.

14. Changes in Ocular Response Analyzer parameters after LASIK. / S. Chen, D. Chen, J. Wang // J Refract Surg. 2010. №.26(4). P.279–288 doi:10.3928/1081597X-20100218-04



15. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. / J.S. Peepose, S.K. Feigenbaum, M.A. Qazi // *Am J Ophthalmol*. 2007. №.143(1). P.39-47. doi:10.1016/j.ajo.2006.09.036
16. Corneal biomechanical changes in eyes with small incision lenticule extraction and laser assisted in situ keratomileusis. / I.M. Osman, H.A. Helaly, M. Abdalla [et al.] // *BMC Ophthalmol*. 2016. №.16. P.123. doi:10.1186/s12886-016-0304-3
17. Corneal biomechanical data and biometric parameters measured with Scheimpflug-based devices on normal corneas. / G. Nemeth, E. Szalai, Z. Hassan [et al.] // *Int J Ophthalmol*. 2017. №.10(2). P.217-222. doi:10.18240/ijo.2017.02.06.
18. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. / I.B. Pedersen, S. Bak-Nielsen, A.H. Vestergaard [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014. №.252(8). P.1329-1335. doi:10.1007/s00417-014-2667-6
19. Corneal Biomechanical Properties in High Myopia Measured by Dynamic Scheimpflug Imaging Technology. / M. He, W. Wang, H. Ding [et al.] // *Optom Vis Sci*. 2017. №.94(12). P.1074-1080. doi:10.1097/OPX.0000000000001152.
20. Corneal Biomechanical Properties in Myopic Eyes Measured by a Dynamic Scheimpflug Analyzer. / J. Wang, Y. Li Y, Y. Jin [et al.] // *J Ophthalmol*. 2015. doi:10.1155/2015/161869.
21. Corneal Biomechanical Properties in Varying Severities of Myopia / M.R. Sedaghat, H. Momeni-Moghaddam, A. Azimi [et al.] // *Front Bioeng Biotechnol*. 2021. №.21(8). doi:10.3389/fbioe.2020.595330.
22. Corneal biomechanical metrics of healthy Chinese adults using Corvis ST. / W. Wang, M. He, H. He [et al.] // *Cont Lens Anterior Eye*. 2017. №.40(2). P. 97-103. doi:10.1016/j.clae.2016.12.003
23. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. / T. Huseynova, G.O. Waring, C. Roberts [et al.] // *Am J Ophthalmol*. 2014. №.157(4). P.885-893. doi:10.1016/j.ajo.2013.12.024
24. Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. / L. Lim, G. Gazzard, Y.H. Chan [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008. №.49(9). P.3852-3857. doi:10.1167/iovs.07-1670.
25. Corneal biomechanical effects: small-incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis / D. Wu, Y. Wang, L. Zhang [et al.] // *J Cataract Refract Surg*. 2014. №.40. P.954-962. Doi:10.1016/j.jcrs.2013.07.056
26. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. / Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. // *J Cataract Refract Surg*. 2007. №.33(8). P.1371-1375. doi:10.1016/j.jcrs.2007.04.021.
27. Corneal Deformation Parameters Provided by the Corvis-ST Pachytometer in Healthy Subjects and Glaucoma Patients / M.L. Salvetat, M. Zeppieri, C. Tosoni [et al.] // *J Glaucoma*. 2015. №.24. P.568-574. doi:10.1097/IJG.0000000000000133
28. Corneal hysteresis and axial length among Chinese secondary school children: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES) report no. 4. / Y. Song, N. Congdon, L. Li [et al.] // *Am J Ophthalmol*. 2008. №.145(5). P. 819-826. doi:10.1016/j.ajo.2007.12.034
29. Comparison of corneal hysteresis and corneal resistance factor after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: A prospective fellow eye study. / A. Agca, E.B. Ozgurhan, A. Demirok [et al.] // *Cont Lens Anterior Eye*. 2014. №.37(2). P.77-80. doi:10.1016/j.clae.2013.05.003
30. Comparison of Corneal Biological Healing After Femtosecond LASIK and Small Incision Lenticule Extraction Procedure. / L. Xia, J. Zhang, J. Wu [et al.] // *Curr Eye Res*. 2016. №.41(9). P.1202-1208. doi:10.3109/02713683.2015.1107590.
31. Comparison of the changes in corneal biomechanical properties after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. / K. Kamiya, K. Shimizu, F. Ohmoto // *Cornea*. 2009. №.28. P.765-769. doi:10.1097/ICO.0b013e3181967082
32. Comparison of the change in posterior corneal elevation and corneal biomechanical parameters after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK for high myopia correction. / Wang B, Zhang Z, Naidu RK [et al.] // *Cont Lens Anterior Eye*. 2016. №.39(3). P.191-196 doi:10.1016/j.clae.2016.01.007.
33. Comparison of Changes in Corneal Biomechanical Properties after Photorefractive Keratectomy and Small Incision Lenticule Extraction. / Y. Yıldırım, O. Ölçücü, A. Başçı [et al.] // *Turk J Ophthalmol*. 2016. №.46(2). P.47-51. doi:10.4274/tjo.49260.
34. Differences in the corneal biomechanical changes after SMILE and LASIK. / D. Wang, M. Liu, Y. Chen [et al.] // *J Refract Surg*. 2014. №.30. P.702-707. doi:10.3928/1081597X-20140903-09.
35. Dynamic ultra-high speed scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. / R. Jr. Ambrosio, I. Ramos, A. Luz [et al.] // *Rev Bras Oftalmol*. 2013. №.72. P.99-102
36. Effect of pathological myopia on biomechanical properties: a study by ocular response analyzer. / V. Öner, M. Taş, E. Özkaya, Y. Oruç // *Int J Ophthalmol*. 2015. №.18(2). P.365-368. doi:10.3980/J.ISSN.2222-3959.2015.02.27.
37. Guo H., Hosseini-Moghaddam S.M., Hodge W. Corneal biomechanical properties after SMILE versus FLEX, LASIK, LASEK, or PRK: a systematic review and meta-analysis // *BMC Ophthalmol*. 2019. №.1(1). P.167. doi:10.1186/s12886-019-1165-3.
38. Hon Y., Lam A.K. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry // *Optom Vis Sci*. 2013. №.90(1). P.1-8. doi:10.1097/OPX.0b013e318279eb87.
39. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. / N. Terai, F. Raiskup, M. Haustein [et al.] // *Curr Eye Res*. 2012. №.37(7). P.553-562. doi:10.3109/02713683.2012.669007
40. Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic response parameters in healthy patients. / R. Vinciguerra, A. Elsheikh, C.J. Roberts [et al.] // *J Refract Surg*. 2016. №.32. P.550-561. doi:10.3928/1081597X-20160524-01
41. Intraocular pressure changes and relationship with corneal biomechanics after SMILE and FS-LASIK / H. Li, Y. Wang, R. Dou [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016. №.57. P.4180-4186. Doi:10.1167/iovs.16-19615.
42. Introduction of Two Stiffness Parameters at Interpretation of Air Puff Induced Biomechanical Deformation Response Parameters with a Dynamic Scheimpflug Analyser. / C.J. Roberts, A.M. Mahmoud, J.P. Bons [et al.] // *Journal of Refract Surgery*. 2017. №.33(4). P.266-273. doi:10.3928/1081597X-20161221-03
43. Kenia V.P., Kenia R.V., Pirdankar O.H. Association between corneal biomechanical parameters and myopic refractive errors in young Indian individuals // *Taiwan J Ophthalmol*. 2020. №.10(1). P. 45-53. doi:10.4103/tjo.tjo\_15\_19.
44. Lawless M, Hodge C. LASIK // *Int Ophthalmol Clin*. 2013. №.53. P.111-128. doi.org/10.1097/IIO.0b013e318271346e.
45. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer // *J Cataract Refract Surg*. 2005. №.31(1). P.156-162. doi:10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
46. Luce D. Methodology for corneal compensated IOP and corneal resistance factor for an ocular response analyzer // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. №.47. E-Abstract 2266
47. Management of post-photorefractive keratectomy pain. / F.A. Woreta, A. Gupta, B. Hochstetler [et al.] // *Surv Ophthalmol*. 2013. №.58(6). P.529-535. doi:10.1016/j.survophthal.2012.11.004.
48. Mysore N., Krueger R. Advances in Refractive Surgery: May 2013 to June 2014 // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015. №.4(2). P.112-120. doi:10.1097/APO.0000000000000117.
49. The Relationship between Corvis ST Tonometry Measured Corneal Parameters and Intraocular Pressure, Corneal Thickness and Corneal Curvature / R. Asaoka, S. Nakakura, H. Tabuchi, [et al.] // *PLoS One*. 2015. №.10. e140385. doi:10.1371/journal.pone.0140385
50. Tomás-Juan J., Murueta-Goyena Larrañaga A., Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review // *J Optom*. 2015. №.8(3). P.149-169. doi:10.1016/j.optom.2014.09.001.
51. Wang W., Du S., Zhang X. Corneal Deformation Response in Patients with Primary Open-angle Glaucoma and in Healthy Subjects Analyzed by Corvis ST // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015. №.56. P. 5557-5565. doi:10.1167/iovs.15-16926
52. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? / A. Kotecha // *Surv Ophthalmol*. 2007. №.52(2). P.109-114. doi:10.1016/j.survophthal.2007.08.004
53. Yang E., Roberts C.J., Mehta J.S. A Review of Corneal Biomechanics after LASIK and SMILE and the Current Methods of Corneal Biomechanical Analysis // *J Clin Exp Ophthalmol*. 2015. №.6. P.507. doi:10.4172/2155-9570.1000507

И.А. Юсубов

## РОЛЬ РЕЛАПАРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2023.82.09

УДК 616.367-002-02:616.367-003.7-072.1-089.85

Исследовалась эффективность релапароскопии в диагностике и лечении пациентов, у которых после операции на желчном пузыре и на желчных протоках развилось желчеистечение. Выявлено, что применение малоинвазивных эндоскопических технологий в ранней диагностике послеоперационного желчеистечения желчного пузыря и желчевыводящих путей позволяет определить характер этого осложнения, оптимальный метод устранения, обосновать переход к конверсии, а также избежать неуместных рецидивов.

**Ключевые слова:** желчеистечение, лапароскопическая холецистэктомия, послеоперационные осложнения.

The effectiveness of laparoscopy in the diagnosis and treatment of patients who developed bile flow after surgery on the gallbladder and bile ducts was investigated. It was revealed that the use of minimally invasive endoscopic technologies in the early diagnosis of postoperative bile discharge of the gallbladder and biliary tract allows us to determine the nature of this complication, the optimal method of elimination, justify the transition to conversion, and also avoid inappropriate relapses.

**Keywords:** bile discharge, laparoscopic cholecystectomy, postoperative complications.

Холецистэктомия (ХЭ) является наиболее распространенной операцией, количество холецистэктомий, проводимых ежегодно, превышает 500 тыс. [5, 8].

В структуре ранних послеоперационных осложнений после ХЭ одно из важнейших мест занимает желчеистечение, которое следует рассматривать как самостоятельную проблему. Отток желчи после выполнения холецистэктомии наблюдается примерно в 0,5% случаев [3, 6, 7, 14].

Этот показатель увеличивается до 1-1,2% при использовании лапароскопической техники для удаления желчного пузыря, а также в случаях конверсии, когда возникают трудности и осложнения во время хирургического вмешательства [1, 2, 11, 12].

После открытой холецистэктомии утечка желчи наблюдается в 5-15% случаев, после ХЭ из мини-доступа - в 3,6, после лапароскопической ХЭ - в 2-5% случаев [3, 4, 9, 10, 13].

Осложнения после холецистэктомии не являются редкостью и приводят к увеличению заболеваемости и финансовой нагрузке. Некоторые из наиболее часто встречающихся осложнений при лапароскопической ХЭ включают повреждение желчевыводящих путей (0,08-0,5%), утечку желчи (0,42-1,1), камни в общих желчных протоках (0,8-5,7), постхолецистэк-

тический синдром (10-15) и диарею после холецистэктомии (5-12%) [10, 14]. Эндоскопия играет важную роль в диагностике и лечении билиарных осложнений и во многих случаях может обеспечить окончательное лечение. Нет единого мнения о наилучшем терапевтическом подходе к билиарным осложнениям [10].

Ультразвуковая (УЗ) диапневтика и лапароскопия, применяемые при хирургических патологиях брюшной полости, открывают широкие возможности для оптимизации ранней диагностики и тактики лечения послеоперационной утечки желчи.

**Цель исследования** - оценка эффективности релапароскопии в диагностике и лечении утечек желчи, возникающих после холецистэктомии и операций на внепеченочных желчных протоках.

**Материалы и методы исследования.** Исследовательская работа проводилась в течение 2010-2021 гг. на клинических базах двух кафедр общей хирургии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева. На основе результатов диагностики и лечения пациентов, у которых в послеоперационном периоде развилось желчеистечение, проводились операции на желчном пузыре и желчных путях.

В основную группу были включены пациенты (n=567), которым в хирургической тактике и в целях лечения осложнений было отдано предпочтение активному применению эндовидеохирургии при развитии осложнений после хирургических вмешательств в желчных протоках.

В контрольную группу вошли паци-

енты (n=148), которым применялись "традиционные" методы хирургической коррекции осложнений, возникших после аналогичных оперативных вмешательств.

Критерий включения в исследование - возникновение внутриабдоминальных осложнений в раннем периоде после выполняемых оперативных вмешательств на желчных протоках.

Критерий исключения из исследования - критическая тяжесть состояния больных.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде были диагностированы клинически у 160 из 567 пациентов (28,2%) в развитой основной группе и у 41 из 148 пациентов (27,7%) в контрольной группе. В основной группе желчеистечение было обнаружено у 88 пациентов после лапароскопической холецистэктомии, у 16 пациентов после мини-лапаротомической и у 56 пациентов после традиционной холецистэктомии.

В 15 клинических случаях (9,4%), когда выполнение малоинвазивных вмешательств при поражении внепеченочных желчных протоков явно нецелесообразно, по показаниям была проведена релапаротомия. Релапароскопия была проведена у 145 (90,6%) пациентов основной группы по показаниям, которые были подтверждены на основании оттока желчи дренажами, перитонеальных признаков и ультразвуковых признаков жидкости в брюшной полости.

В контрольную группу был включен 41 пациент с послеоперационной утечкой желчи, но без использования малоинвазивных технологий.

Для оценки послеоперационно-

го желчеистечения мы использовали модифицированную классификацию Morgenstern L. [15], в которой не только суточный выход желчи, оттекающей из брюшной дренажной трубки, но и объем ограниченной жидкостной производной в проекции ложа желчного пузыря, а также данные УЗИ в основном учитывали наличие свободной жидкости в брюшной полости и ее локализацию.

Мы начали инструментальное обследование всех пациентов с УЗИ с целью выявления свободной жидкости или ее ограниченного скопления в брюшной полости, когда происходит желчеистечение из дренажа в брюшной полости. Кроме того, мы также оценили диаметр внепеченочных желчных протоков во время УЗИ как одну из важных характеристик нарушения оттока желчи с магистральными желчными протоками. Чрескожная пункция также была выполнена под контролем УЗИ у 18 (11,3%) пациентов с целью получения дополнительной информации о характере жидкого производного в брюшной полости.

Статистическая обработка числовых показателей, полученных в ходе исследования, проводилась на основе непараметрических (Манна-Уитни) критериев и коэффициента корреляции Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования желчеистечение наблюдалось: I степени (выведение до 100 мл желчи в течение дня из дренажа в брюшной полости или наличие ограниченного количества жидких производных диаметром до 5 см в проекции ложа желчного пузыря во время УЗИ) - у 38 (23,8%) пациентов, II степени (выведение 100-500 мл желчи в течение дня из дренажа в брюшной полости или наличие свободной жидкости в надпеченочной или подпеченочной области во время УЗИ) - у 108 (67,5%), III степени (удаление более 500 мл желчи в течение дня из дренажа в брюшной полости или наличие свободной жидкости в 3 или более областях брюшной полости при УЗИ) - у 14 (8,7%) пациентов.

Желчеистечение после мини-лапаротомической холецистэктомии было в 3,4 и 4,7 раза чаще по сравнению с лапароскопической и традиционной холецистэктомией соответственно. Разница между частотой развития послеоперационного желчеистечения, обнаруженная в группах, была статистически достоверной ( $p < 0,05$ ). Было в 2 раза больше случаев желчеистечения после экстренных операций по

### Источники желчеистечения после операции по данным релапароскопии

Группа пациентов (метод начальной операции)	Источник утечки желчи					Итого, абс. число (%)
	Наличие дополнительных выделений в ложе желчного пузыря	Поражение желчных протоков	Отсутствие оттока желчного пузыря	Самопроизвольное дренирование желчного пузыря	Источник не указан	
Лапароскопическая ХЭ	31	16	15	---	23	85 (58,6)
Малоинвазивная ХЭ	8	---	4	---	2	14 (9,6)
Традиционная ХЭ	9	15	6	2	14	46 (31,8)

Примечание. ХЭ – холецистэктомия.

### Таблица 2

### Зависимость степени послеоперационного желчеистечения от источника

Степень желчеистечения	Источник желчеистечения					Итого	Коэффициент корреляции Пирсона, r
	Наличие дополнительных выделений в ложе желчного пузыря	Повреждение желчных протоков	Отсутствие оттока желчного пузыря	Самопроизвольное дренирование желчного пузыря	Источник не указан		
I	16	6	8	---	18	48	0,797
II	32	21	17	2	21	93	0,861
III	---	4	---	---	---	44	0,629
Итого, абс. число (%)	48 (33,1)	31 (21,4)	25 (17,2)	2 (1,4)	39 (26,9)	145 (100)	

сравнению с плановыми операциями.

Тактика наблюдения с активной динамикой применялась при условии абсолютного контроля УЗИ при желчеистечении I степени, оцениваемой по количеству выделяемой из дренажа желчи или наличию ограниченной жидкой производной, размер которой не превышает 5 см по данным УЗИ в проекции ложа желчного пузыря, недостаточному состоянию больного, отсутствию перитонеальных симптомов, изменений в крови. В таких случаях, как правило, инвазивных вмешательств не требуется. Желчеистечение прекратилось само по себе через 2-5 дней после операции.

Фистулография была выполнена для определения источника желчеистечения у пациентов, у которых холецистэктомия завершилась дренированием желчного пузыря. Диагноз ятрогенного поражения внепеченочных желчных протоков был подтвержден у 5 пациентов во время холангиографии.

Мы не сочли целесообразным применение лапароскопии в случаях очевидной невозможности коррекции желчеистечения на предоперационном этапе с применением менее инвазивной технологии - при наличии клинических, ультразвуковых, рентгенологических признаков поражения внутрипеченочных желчных протоков, недостаточности швов гепатохоледога, билиодигестивных анастомозов. В общей сложности 15 пациентам с подозрением на желчеистечение III степени и повреждение внутрипеченочных желчных протоков была рекомендована повторная лапаротомия без проведения диагностической лапароскопии.

Показанием к лечебно-санационной лапароскопии у пациентов с послеоперационным подтеканием желчи мы считали следующее:

1) желчеистечение II-III степени (более 100 мл после операций на желчных протоках) ( $n=93$ );

2) появление перитонеальных симптомов наряду с ультразвуковыми при-





Диагностико-лечебный алгоритм при послеоперационной утечке желчи. RGH-ретроградная холангиография

знаками наличия свободной жидкости в брюшной полости (n=45);

3) невозможность или неэффективность чрескожного дренирования под контролем УЗИ при обнаружении в брюшной полости ограниченного жидкого производного (n=7).

Основной причиной желчеистечения у большинства пациентов были дополнительные оттоки желчи в ложе желчного пузыря, а также ятрогенные поражения желчных протоков (табл.1).

Противопоказаниями к проведению лапароскопии мы посчитали следующее:

1) чрезмерно тяжелое состояние пациента (n=3);

2) гемодинамическая нестабильность у больных (артериальное давление ниже 100 мм рт.ст., частота пульса более 120 уд./мин) (n=2).

В таких клинических ситуациях лечебно-санационная лапароскопия проводилась после стабилизации состояния пациента с помощью мероприятий интенсивной терапии.

При наблюдениях в 73,1% случаев (n=106) во время повторной лапароскопии можно было определить источник желчеистечения после операции.

Желчеистечение I степени (n=48) было связано: с дополнительными оттоками желчи в ложе желчного пузыря - 33,3% (n=16, 7 случаев - отток Люшки, 9 - дополнительный отток квадратной доли печени), с недостаточностью желчевыводящих путей - 16,7% (n=8), с ятрогенными поражениями внепеченочных желчных протоков - 12,5%

(n=6). В 37,5% наблюдений (n=18) не удалось определить источник желчеистечения.

Желчеистечение II степени (n=93) было связано: с дополнительными оттоками желчи в ложе желчного пузыря - 34,4% (n=32, 14 случаев - отток Люшки, 18 - дополнительный отток квадратной доли печени), с ятрогенными поражениями внепеченочных желчных протоков - 22,6% (n=21), с недостаточностью оттока желчного пузыря - 20,4% (n=19). В 22,6% наблюдений (n=21) не удалось определить источник желчеистечения.

Все наблюдения с желчеистечением III степени (n=4) были связаны с ятрогенными повреждениями магистральных желчных протоков (табл.2).

У пациентов основной группы с клиническими признаками желчеистечения лапароскопическая операция выполнялась на 3,5±2,2 день последующего периода, а у пациентов контрольной группы - на 6,1±4,6 день рецидива. Повторное вмешательство в первые три дня было выполнено в 56,8% случаев в основной группе и в 37% - в контрольной.

В ходе статистического анализа установлено корреляционное взаимодействие между степенью желчеистечения и ее источником ( $R < 0,01$ ).

Количество желчи в брюшной полости составляло от 70 мл до 200 мл, когда желчеистечение происходило из протока Люшки. Локальное накопле-

ние в подпеченочной области было отмечено у 14 пациентов (ограничено у 1 пациента), а отток желчи в правую подпеченочную область - у 7. После санации брюшной полости тщательно обследовали ложе желчного пузыря. Мы определили утечку желчи из протоков Люшки в виде участка в ложе желчного пузыря диаметром до 3 мм, через который желчь выводится каплями. В таких случаях проводили дополнительную санацию брюшной полости после остановки оттока желчи путем введения 1-2 зажимов в аберранный поток, а в конце - дренаж в ложе желчного пузыря. Продолжительность лапароскопии составила в среднем 35±7,9 мин. Послеоперационный период у всех пациентов прошел спокойно. Дренаж удаляют из брюшной полости на 2-й день. Средняя продолжительность лечения в клинике составила 12±3,4 койко-дня. Летального исхода не зафиксировано.

При выполнении лечебно-профилактической лапароскопии, связанной с утечкой желчи из желчного пузыря (n=27), в брюшной полости было обнаружено от 100 мл до 150 мл желчи, при одном наблюдении был установлен диагноз диссеминированного желчного перитонита. После проведения санации брюшной полости, осмотра операционной зоны и выявления недостаточности направления оттока желчного пузыря последний обвязывают зажимом. Операция завершилась дренированием подкожной области. Средняя продолжительность лапароскопии составила 63,6±3,2 мин. Период после повторного вмешательства прошел без осложнений. Средняя продолжительность лечения составила 10,3±2,6 постельных дня.

Поскольку в 3 из наших наблюдений не удалось устранить утечку желчи путем зажима поврежденного внутрипеченочного оттока желчи, была проведена ретроградная холангиография с последующей эндоскопической папиллосфинктеротомией и эндопротезированием поврежденного оттока пластиковыми стентами.

В 39 из наших наблюдений при осмотре зоны оперативного вмешательства обнаружить источник желчеистечения не удалось. Критерием отказа от рецидивной лапаротомии мы посчитали отсутствие желчеистечения в ходе адекватного осмотра операционной зоны и санационной манипуляции в 24 клинических ситуациях (при этом в 18 наблюдениях не наблюдалось скопления желчи в брюшной полости во время лапароскопии, несмотря на утечку

до 100 мл желчи с дренажом в течение дня).

11 пациентам, у которых во время лапароскопии были обнаружены ятрогенные травмы внепеченочных желчных протоков, а также 4 пациентам была проведена релапаротомия в связи с активной утечкой желчи во время санационного мероприятия и невозможностью визуализации этого источника. 3 пациента умерли, 1 - из-за тромбоза легочной артерии и 2 - из-за сердечно-сосудистой недостаточности после рецидива, выполненного из-за ятрогенного поражения внепеченочных желчных протоков.

В случаях, когда невозможно адекватно остановить утечку желчи во время лапароскопии (n=8), а также при возникновении желчеистечения после рецидивной лапароскопии и невозможности визуализировать ее источник во время повторной лапароскопии при рецидиве, выполняемой на 2-4-й день (n=11), проводится преобразование в рецидивную лапаротомию.

Так, на диагностическом этапе релапароскопии в 12,4% наших наблюдений (n=18) были исключены осложнения, в 10,3% (n=15) рекомендовалась релапаротомия, а в 13,1% (n=19) - конверсия в связи с неэффективностью малоинвазивных технологий.

В 64,2% наших наблюдений (n=93) были выполнены эффективные малоинвазивные вмешательства, а в 23,4% (n=34) была выполнена релапаротомия. Продолжительность операции в основной группе составляет в среднем 30,2±8,9 мин, послеоперационные осложнения 4,8% (n=7), Продолжительность стационарного лечения составила 12,8±5,6 дней. Летальность составила 2,1% (n=3).

Продолжительность операции в контрольной группе составила 64,3±10,7 мин, количество осложнений после операции - 34,1% (n=14), продолжительность стационарного лечения составила 28,8±8,4 дня. Летальность составила 26,8% (n=11).

Применение предложенного нами алгоритма диагностики и лечения послеоперационного желчеистечения на основе малоинвазивных технологий значительно снижает показатели послеоперационной летальности, что объясняется более ранним выявлением и повторением развивающегося осложнения, своевременным проведением операций и меньшей степенью хирургической агрессии (рисунок).

Таким образом, показаниями к преобразованию лапароскопии в лапаротомию мы считали:

1. Сохранение признаков желчеистечения после санации и невозможность обнаружения источника желчеистечения из-за четко заметных воспалительно-инфильтративных и адгезивных процессов.

2. Невозможность эндохирургического удаления желчеистечения.

#### Заключение

1. Применение малоинвазивных эндоскопических технологий в ранней диагностике послеоперационного желчеистечения желчного пузыря и желчевыводящих путей позволяет определить характер этого осложнения, оптимальный метод устранения, обосновать переход к конверсии, а также избежать неуместных рецидивов.

2. Применение диагностического и лечебного алгоритма при послеоперационном желчеистечении с помощью малоинвазивной технологии позволило сократить продолжительность операции примерно в 2 раза (30,2±8,9 мин и 64,3±10,7 мин соответственно), уменьшить послеоперационные осложнения с 34,1% до 4,8%, а продолжительность стационарного лечения снизить с 28,8±8,4 дня до 12,8±5,6 дня (с точностью p<0,05).

#### Литература

1. Алтыев Б. К., Хаджибаев Ф. А., Рахимов О. У. Внутривисцеральные осложнения после лапароскопической холецистэктомии // Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении. 2016. С. 129-129.
2. Altyev B.K., Khadjibaev F.A., Rakhimov O.U. Intra-abdominal complications after laparoscopic cholecystectomy // Provision of emergency medical and emergency medical care to the wounded and injured during mass admission. 2016. P. 129-129.
3. Бабажанов А. С. и др. Анализ результатов лечения больных с желчеистечением после холецистэктомии // Science and World. 2013. С. 75.
4. Babazhanov A. S. et al. Analysis of the results of treatment of patients with bile discharge after cholecystectomy // Science and World. 2013. P. 75.
5. Бебуришвили А. Г., Зюбина Е.Н., Акинчиц А.Н., Веденин Ю.И. Наружное желчеистечение при различных способах холецистэктомии: диагностика и лечение // Анналы хирургической гепатологии. 2009. Т. 14, №. 3. С. 18-21.
6. Beburishvili A. G., Zyubina E.N., Akinchits A.N., Vedenin Yu.I. External bile discharge with various methods of cholecystectomy: diagnosis and treatment // Annals of Surgical Hepatology. 2009. Vol. 14, No. 3. P. 18-21.
7. Давлатов С. С., Рахманов К. Э. Тактика ведения больных желчеистечением после холецистэктомии // Вопросы науки и образования. 2020. №. 13 (97). С. 126-130.
8. Davlatov S. S., Rakhmanov K. E. Tactics of management of patients with bile discharge after cholecystectomy // Issues of science and education. 2020. №. 13 (97). P. 126-130.
9. Куликовский В. Ф., Ярош А.Л., Карпачев

А.А., Солошенко А.В., Николаев С.Б., Битенская Е.П., и др. Желчеистечение после холецистэктомии. Опыт применения малоинвазивных методов лечения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. №. 4. С. 36-40.

Kulikovskiy V. F., Yarosh A.L., Karpachev A.A., Soloshenko A.V., Nikolaev S.B., Bitenskaya E.P., etc. Bile discharge after cholecystectomy. The experience of using minimally invasive methods of treatment // Surgery. Magazine named after. NO Pirogov. 2018. No. 4. P. 36-40.

6. Курбанов Д. М., Расулов Н. И., Ашууров А. С. Осложнения лапароскопической холецистэктомии // Новости хирургии. 2014. Т. 22, №. 3 С.366-373.

Kurbanov D. M., Rasulov N. I., Ashurov A. S. Complications of laparoscopic cholecystectomy // Surgery news. 2014. vol. 22, No. 3. P. 366-373.

7. Курбаниязов З.Б., Арзиев И.А., Аскаргов П.А. Диагностика и лечение желчеистечения в ранние сроки после холецистэктомии // Проблемы биологии и медицины, 2020. № 3, т. 119. С. 50-55. DOI: <http://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.3.00139>.

Kurbanliyazov Z.B., Arziev I.A., Askarov P.A. Diagnosis and treatment of bile discharge in the early stages after cholecystectomy // Problems of biology and Medicine, 2020. No. 3. Vol. 119. pp. 50-55. DOI: <http://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.3.00139>.

8. Назыров Ф. Г., Девятков А.В., Бабаджанов А.Х., Байбеков Р.Р. Повреждение аберрантных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии // Вестник экстренной медицины. 2019. Т. 12, №5. С. 11-15.

Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Babadjanov A.Kh., Baybekov R.R. damage of aberrant bile duct during laparoscopic cholecystectomy // Bulletin of Emergency Medicine. 2019. Vol. 12, No. 5. P. 11-15.

9. Хаджибаев А. М., Хаджибаев Ф.А., Пулатов М.М., Шукуров Б.И., Собитханов М.С.. Роль эндобилиарных вмешательств в лечении желчеистечений после холецистэктомии // Там же. № 6. С. 5-9.

Khadjibaev A.M., Khadjibaev F.A., Pulatov M.M., Shukurov B.I., Sobitkhanov M.S.. The role of endobiliary interventions in the treatment of bile discharge after cholecystectomy // Ibid. No 6. P. 5-9.

10. Ahmad DS; Faulx A: Management of postcholecystectomy biliary complications: a narrative review: The American J Gastroenterology. 2020;115(8):1191-1198 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000704

11. Ahmad F, Saunders RN, Lloyd GM, Lloyd DM. An Algorithm for the Management of Bile Leak Following Laparoscopic Cholecystectomy. Ann R Coll Surg Engl. 2021 Jan; 89(1):51-56

12. Ankit Gupta, Saurabh Agrawal, Namrata Sharma, Nukum Parth. Extra hepatic bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study. Int Surg J. 2020 Aug;7(8):2517-2522

13. Barband AR, Kakaei F, Daryani A, Bas-sir M, Fakhree A. Relaparoscopy in minor bile leakage after laparoscopic cholecystectomy: an alternative approach? 2011; 21(4): 288-91. doi: 10.1097/SLE.0b013e31822a2373.

14. Jisheng Zhu, Guiyan Wang, Bin Xie, Zhengying Jiang, Weidong Xiao, Yong Li Minimally invasive management of concomitant gallstones and common bile duct stones: an updated network meta-analysis of randomized controlled trials. 2023 Mar;37(3):1683-1693. DOI: 10.1007/s00464-022-09723-8

15. Morgenstern L, Berci G, Pasternak EH. Bile leak after biliary tract surgery: a laparoscopic perspective. Surg Endosc. 2006;7:432-38.

Е.А. Цеймах, П.Н. Булдаков, А.А. Макин, Н.Ю. Ручейкин,  
В.М. Каркавин, С.А. Дорохина, А.А. Аверкина

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАНЕНИЙ СЕРДЦА

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.10

УДК 616.12-001.4-072-089

Цель работы – разработать алгоритм лечебных мероприятий для улучшения ранней диагностики и наиболее быстрого применения необходимого хирургического вмешательства у больных с проникающими повреждениями сердца. Определены наиболее частые клинические симптомы ранений сердца с ранжированием их на достоверные и вероятные, определен алгоритм лечебно-диагностической тактики при травме сердца. Видеоторакокопия позволяет обнаружить наличие повреждения сердца и определить его характер в случаях затруднения диагностики. Наиболее эффективным методом лечения больных с проникающей травмой сердца является экстренное оперативное лечение.

**Ключевые слова:** ранение сердца, хирургическое лечение ранений сердца, дополнительные методы исследований, видеоторакокопия, торакотомия, ушивание раны сердца.

The aim of the work is to develop an algorithm of therapeutic measures to improve early diagnosis and the most rapid application of the necessary surgical intervention in patients with penetrating heart injuries. The most frequent clinical symptoms of heart injuries were determined with their ranking into reliable and probable ones, the algorithm of treatment and diagnostic tactics in case of heart injury was determined. Videothoracoscopy allows to detect the presence of damage to the heart and determine its nature in cases of difficulty in diagnosis. The most effective treatment for patients with penetrating heart injury is emergency surgery.

**Keywords:** heart wound, surgical treatment of heart wounds, additional research methods, videothoracoscopy, thoracotomy, suturing of the heart wound.

**Введение.** Проблемы, связанные с ранениями сердца, в настоящее время являются актуальными [3,4,6,8], так как вопросы выбора оптимальной тактики ранней диагностики и лечения этих повреждений являются крайне серьезными в хирургии [5, 12]. Очень быстро при травматическом повреждении сердца развиваются терминальные состояния. Совокупность факторов (тампонада сердца, повреждение коронарных артерий и интракоронарных структур, кровотечение, сочетанные повреждения) увеличивает вероятность летального исхода у больных с травматическим повреждением сердца, наряду с этим прогрессирование терминальных состояний и явлений шока зачастую способствует ошибкам в лечебно-диагностической тактике [4, 7, 10,11]. Летальность среди пациентов с ранением сердца при госпитализации, по последним десятилетним данным, составила 31,25%, что соответству-

ет аналогичным данным о летальности за предшествующие 30 лет [4,11].

**Цель исследования** - разработать алгоритм выбора лечебных мероприятий для улучшения ранней диагностики и наиболее быстрого применения необходимого хирургического вмешательства у больных с проникающими повреждениями сердца.

**Материал и методы исследования.** В исследовании использованы сведения о 268 пациентах, поступивших в хирургические отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул», клиническую базу кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета с проникающими повреждениями сердца в период с 1990 по 2020 г. [1,9]. Мужчин было 234 чел., женщин - 34. Возраст варьировал от 18 до 69 лет. Больные поступали в стационар в различные временные промежутки от момента получения повреждения, наибольшее количество в течение 5-40 мин (205 пациентов). Диагностика включала клинические симптомы и данные инструментальных методов исследования - электрокардиографического (ЭКГ), эхокардиографического (ЭХО-КГ), рентгенографии (РГ), компьютерной томографии (КТ), видеоторакокопии.

В структуре ранений сердца отмечен различный их характер (рис. 1, а, табл.1).

Чаще всего встречались единичные ранения сердца - у 254 (94,8%) пациентов, при этом чаще всего ранения желудочков - у 230 (86,8%).

Чаще всего был поврежден левый желудочек - 129 (48,1%) пациентов, реже – правый - 89 (33,2), повреждение левого предсердия отмечено у 9 (3,4) больных, правого – у 26 (9,7), обоих желудочков – у 15 (4,8%).

В 21 случае отмечалось одновременное повреждение двух камер сердца, из этого числа 6 пациентам выполнено оперативное лечение в связи с дробным огнестрельным ранением, а 15 пациентам – множественными ножевыми. По отношению к полостям сердца чаще всего наблюдались проникающие ранения (рис. 1, б).

Таблица 1

### Характер ранений сердца

Ранения сердца	Абс. число	%
Изолированные	179	66,8
Сочетанные:	89	33,2
с повреждением легкого	51	19
торакоабдоминальные, из которых:	38	14
с ранением печени	12	4,5
с ранением селезенки	12	4,5
с ранением желудка	8	2,9
с ранением кишечника	6	2

Алтайский государственный медицинский университет: **ЦЕЙМАХ Евгений Александрович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, [yea220257@mail.ru](mailto:yea220257@mail.ru), **РУЧЕЙКИН Николай Юрьевич** – ассистент кафедры, [leo920721@mail.ru](mailto:leo920721@mail.ru); Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул: **БУЛДАКОВ Павел Николаевич** – врач-хирург, **МАКИН Андрей Анатольевич** – гл. врач, **КАРКАВИН Вадим Михайлович** – врач-хирург, **ДОРОХИНА Светлана Алексеевна** – врач-хирург, **АВЕРКИНА Анна Алексеевна** – врач-хирург.



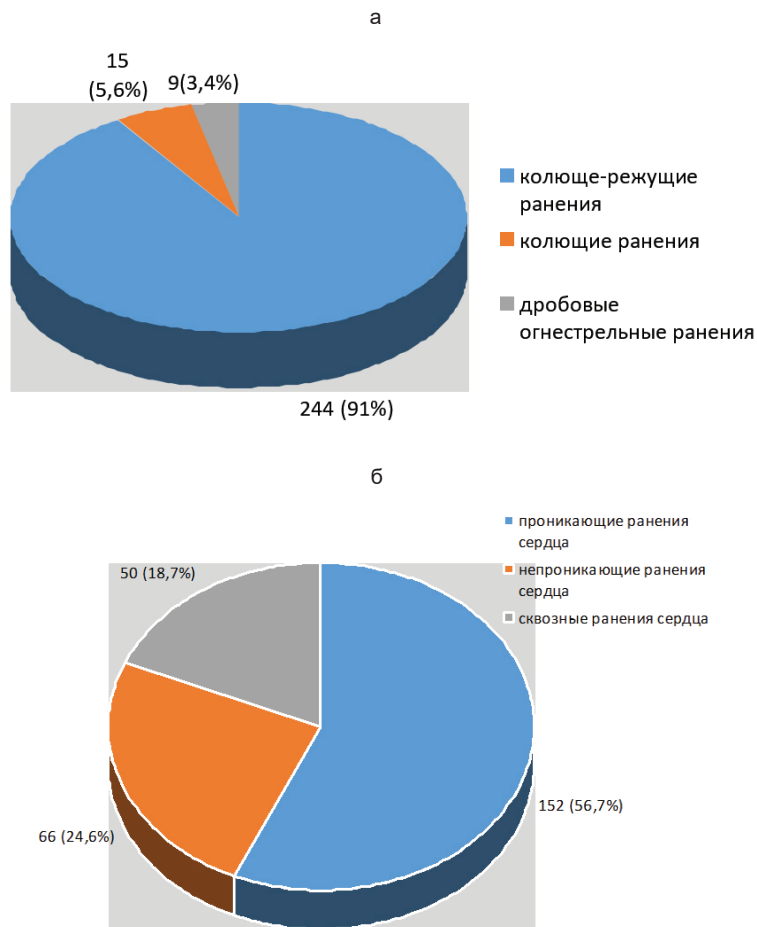


Рис. 1. Характер ранений сердца по виду повреждающего агента (а) и по отношению к полостям (б)

У пациентов с непроникающими ранениями сердца при проведении торакотомии определялись различной глубины (от 0,1 до 0,3 см) повреждения миокарда, не имеющие связи с полостями сердца.

**Результаты и обсуждение.** Ранения сердца диагностировались на основании анализа симптомокомплекса и показателей дополнительных исследований. В основе клинических признаков был ряд симптомов (табл. 2).

Так, у больных симптомокомплекс состоял из различных комбинаций клинических симптомов. В большинстве случаев отмечалось наличие видимой раны в зоне анатомической проекции сердца - 258 (96,3%) больных, у 6 (2,2) пациентов - в подлопаточной области и у 4 (1,5%) - в подмышечной.

Среди разнообразных клинических проявлений ранений сердца выделены достоверные и вероятные (табл. 3).

Диагноз выставлялся в соответствии с клинической картиной у каждого конкретного больного. Так, удалось в срок установить диагноз ранения сердца у 259 (96,6%) больных, что позволило выполнить оперативное лечение у 228 (88,0%) больных в кратчайшие сроки (10-20 мин от момента поступления в стационар).

Учитывая опыт лечения больных с проникающими травмами сердца, в нашей клинике был составлен алгоритм выбора метода хирургического лечения (рис. 2).

Таблица 2

#### Частота клинических симптомов при повреждении сердца

Клинический признак	Абс. число	%
Наружное или внутриплевральное кровотечение	210	78,4±2,51
Синдром тампонады сердца	42	15,7±2,22
Пульс:		
- нормальный	28	10,5±1,87
- тахикардия	187	69,8±2,81
- брадикардия	32	11,9±1,98
- отсутствует	21	7,8±1,64
Систолическое артериальное давление:		
- нормальное	65	24,3±2,62
- 90-70 мм рт.ст	75	28,0±2,74
- ниже 70 мм рт.ст.	91	34,0±2,89
- отсутствует	37	13,7±2,10
Расширение границ сердечной тупости	33	12,2±2,0
Глухость тонов сердца	186	69,4±2,82

Таблица 3

#### Клинические симптомы при повреждениях сердца

Достоверные	Вероятные
Наличие раны в области грудной клетки (предпочтительно в анатомической области сердца) с массивным кровотечением (наружным либо внутриплевральным)	Наличие раны с глубоким раневым каналом в области анатомической локализации сердца без массивного кровотечения
Значительное снижение артериального давления, либо его отсутствие	Умеренное снижение артериального давления и приглушенность тонов сердца
Признаки тампонады сердца определяются	Признаки тампонады сердца не определяются
По результатам ЭКГ определяется повреждение, либо ишемия сердечной мышцы	По результатам ЭКГ определяется синусовая тахикардия
По результатам рентгенографии или ЭХО-КГ определяется гемоперикард	По результатам ЭХО-КГ не определяется гемоперикард
	По результатам рентгеноскопии определяется уменьшение пульсации проекции тени сердца

### Выбор метода хирургического лечения при ранении сердца (собственные данные)

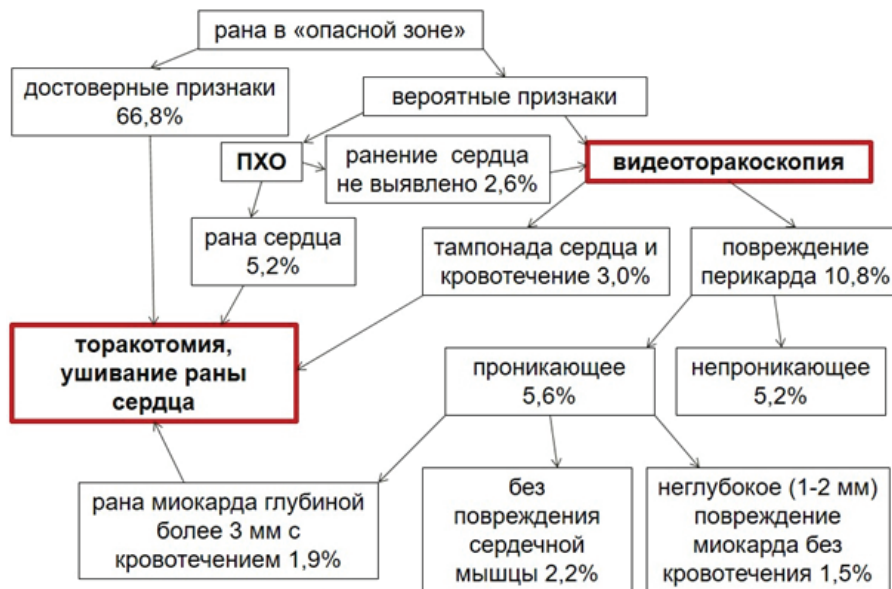


Рис. 2. Алгоритм выбора метода оперативного лечения

У 18 (6,7%) пациентов имела место ошибка в диагностике. Таким больным было выполнено оперативное вмешательство спустя от 1 до 4 ч от момента поступления в клинику, с диагнозом ранение легкого - 12 (4,5%) больных и сердца - 6 (2,2%). Данная группа больных характеризовалась удовлетворительным общим состоянием, отсутствием изменений со стороны гемодинамики, наличием ран с глубоким раневым каналом в анатомической области сердца [2, 12]. При этом отмечались умеренный гемоторакс у 10 (3,7%) больных, незначительные изменения по ЭКГ (синусовая тахикардия) у 12 (4,5%) больных. Оперативное вмешательство было необходимым, так как у всех больных диагностировано ранение сердца различного характера. В большинстве случаев отмечалось ранение сердца с проникновением в желудочек слева или предсердие справа.

Безусловно, оперативное лечение, выполненное в экстренном порядке, является правильной тактикой лечения, позволяет сохранить жизнь пострадавшего. Экстренная торакаотомия выполнена при достоверных признаках повреждения сердца у 210 (66,8%) больных: гипотония - 144 (53,7%), синдром тампонады перикарда - 42 (15,7%), по ЭКГ повреждение миокарда - 186 (69,4%), рентгенологические и эхокардиографические признаки гемоперикарда - 164 (61,2%). Первичная

хирургическая обработка раны выполнена у 21 (7,8%) пациента. Диагноз ранения сердца был подтвержден у 14 (5,2%) больных и им была выполнена торакаотомия. В 7 (2,6%) случаях при ревизии раны убедительных данных за ранение сердца не получено, учитывая стабильную гемодинамику у этих больных, им была произведена видеоторакокопия. Видеоторакокопия при подозрении на повреждение сердца была выполнена у 37 (13,8%) пациентов: в 8 (3,0%) случаях на операции обнаружена тампонада сердца или внутривидеоторакальное кровотечение, этим пациентам произведена экстренная торакаотомия; у 29 (10,8%) больных обнаружено повреждение перикарда (из них у 14 (5,2) - непроникающее в полость сердечной сумки и у 15 (5,6) - проникающее, что потребовало выполнения перикардиотомии). Из 15 (5,6%) пациентов при торакокопической ревизии перикарда обнаружено: у 4 (1,5%) больных касательное («боковое») повреждение сердечной мышцы глубиной 1-2 мм без продолжающегося кровотечения, у 5 (1,9%) - ранения миокарда более 3 мм глубиной с продолжающимся кровотечением, что потребовало выполнения экстренной торакаотомии с наложением швов на сердечную мышцу, у 6 (2,2%) повреждений сердечной мышцы не выявлено. В 24 (9,0%) случаях (из 268 больных) выполнение видеоторакокопии позволило воздержаться от торакаотомии,

закончив операцию дренированием плевральной полости.

П-образные швы наложены на рану сердца у 59 (22,0%) больных, узловые у 209 (78,0%). Наложение швов проводилось атравматическим шовным материалом, без прошивания эндокарда. Метод закрытия раневого дефекта необходимо выбирать относительно характера и локализации ранения. Так, узловыми швами следует ушивать проникающие ранения желудочков и небольшие по размеру ранения предсердий, либо непроникающие ранения. При этих ранениях данный вид шва создает нужную герметичность. П-образными швами следует ушивать значительные по размеру раны предсердий, так как данный вид шва предпочтителен при истонченной стенке предсердий или дряблом миокарде. Большинство больных (240 пациентов (89,6%)) были выписаны из стационара на амбулаторное наблюдение, 11 пациентов (4,1) переведены для лечения в кардиологическое отделение, 17 (6,3%) - умерли.

Летальный исход на операции либо спустя несколько часов после нее был у 17 (6,3%) пациентов вследствие повреждений, несовместимых с жизнью, или острой сердечно-сосудистой недостаточности в связи с острой кровопотерей и геморрагическим шоком, а у 3 (1,1%) больных - вследствие острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде при сочетанном повреждении внутренних органов (сердца, легких, печени). При этом экстракорпоральный гемодиализ положительного результата не приносил (спустя 9 - 12 сут больные умирали).

Анализируя отдаленные последствия лечения (период от 1 года до 10 лет) больных (38 чел.) с ранениями сердца (25 - проникающие и 13 - непроникающие), которые были выписаны на амбулаторное наблюдение в удовлетворительном состоянии, было отмечено сохранение способности выполнять тяжелую физическую нагрузку у 19 чел., а наличие рубцовых изменений сердечной мышцы по данным ЭКГ у 9 чел.

#### Выводы:

1. Ранения сердца остаются крайне серьезной проблемой хирургии. Очень быстро у пострадавших развиваются терминальные состояния, что увеличивает вероятность летального исхода. При этом своевременная диагностика ранений сердца в ряде случаев затруднена.

2. Комплекс симптомов, состо-

ящий из достоверных признаков (наличие раны в области грудной клетки с обильным кровотечением, выраженное падение АД, вплоть до отсутствия его, признаки тампонады сердца, повреждение, либо ишемия сердечной мышцы, гемоперикард), определяется у большинства больных. Видеоторакоскопия позволяет обнаружить наличие повреждения сердца в случаях затруднения диагностики и определить его характер в самые быстрые сроки.

3. Операция, проводимая в экстренном порядке, является единственным эффективным методом лечения больных с ранениями сердца. Узловыми швами следует ушивать проникающие ранения желудочков и небольшие по размеру ранения предсердий, либо непроникающие ранения. При этих ранениях данный вид шва создает нужную герметичность. П-образными швами следует ушивать значительные по размеру раны предсердий, так как данный вид шва предпочтителен при истонченной стенке или дряблом миокарде.

Представленный в работе алгоритм с использованием видеоторакоскопии позволяет выбрать оптимальную тактику ранней диагностики ранений сердца для скорейшего принятия решения об оперативном лечении пациента.

## Литература

1. Абакумов М.М. Множественные и сочетанные ранения шеи, груди, живота. М.: БИНОМ, 2013.  
Abakumov M.M. Multiple and combined wounds of the neck, chest, abdomen. Moscow: BINOM; 2013.
2. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М.: Медицина, 1981.  
Wagner E.A. Surgery for chest injuries. M.: Medicine; 1981.
3. Винокуров М.М., Гоголев Н.М. Ранение сердца и перикарда // Acta Biomedica Scientifica. 2005; (3): 160.  
Vinokurov M.M., Gogolev N.M. Injury to the heart and pericardium. Acta Biomedica Scientifica. 2005; (3): 160.
4. Волков В.Е., Волков С.В. Ранения сердца: состояние, проблемы и перспективы // Acta Medica Eurasica. 2017; (1): 17-21.  
Volkov V.E., Volkov S.V. Heart wounds: state, problems and prospects. Acta Medica Eurasica. 2017; (1): 17-21.
5. Дэвид В. Феличано, Кеннет Л. Маттокс, Эрнест Е. Мур. Травма. Т.2. М.: Издательство Панфилова. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.  
David V. Feliciano, Kenneth L. Mattox, Ernest E. Moore. Injury. Volume 2. M.: Panfilov Publishing House. BINOMIAL. Knowledge Laboratory; 2013.
6. Ивченко Д.Р., Колтович А.П. Факторы танатогенеза при огнестрельных ранениях груди // Медицинский вестник МВД. 2013; 2 (63): 31-35.  
Ivchenko D.R., Koltovich A.P. Factors of thanatogenesis in gunshot wounds of the chest. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. 2013; 2 (63): 31-35.
7. Клинический случай применения видеоторакоскопии в диагностике повреждений коронарных сосудов сердца при колото-резаном ранении органов грудной клетки / В.В. Бойко, Ю.Н. Скибо, О.В. Бучнева [и др.] // Харьковская хирургич. школа. 2015; 4 (73): 182-185.  
A clinical case of the use of videothoracoscopy in the diagnosis of damage to the coronary vessels of the heart in stab wounds of the chest organs / Boyko V.V., Skibo Yu.N., Buchneva O.V. [et al] // Kharkov surgical school. 2015; 4 (73): 182-185.
8. Ковальчук В.И. Открытые ранения сердца у детей // Здоровоохранение (Минск). 2015; (4): 62-65.  
Kovalchuk V.I. Open wounds of the heart in children. Healthcare (Minsk). 2015; (4): 62-65.
9. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей / Л.Н. Бисенков, П.Н. Зубарев, В.М. Трофимов [и др.]. СПб.: СпецЛит, 2015.  
Urgent surgery of the chest and abdomen: a guide for doctors / Bisenkov L.N., Zubarev P.N., Trofimov V.M. [et al]. St. Petersburg: SpecLit; 2015.
10. Основные клинические симптомы при ранениях сердца / В.В. Масляков, Е.В. Крюков, В.Г. Барсуков [и др.] // Вестник РГМУ. 2019; 1: 58-62.  
Main clinical symptoms in heart injuries / Maslyakov V.V., Kryukov E.V., Barsukov V.G. [et al.] Bulletin of the RSMU. 2019; 1: 58-62.
11. Особенности лечебной тактики при тяжелом сочетанном колото-резаном ранении с повреждением сердца (клиническое наблюдение) / И.М. Самохвалов, С.А. Смирнов, С.В. Недомолкин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017; 6 (14): 79-83.  
Peculiarities of therapeutic tactics in severe combined stab wound with heart damage (clinical observation) / Samokhvalov I.M., Smirnov S.A., Nedomolkin S.V. [et al.] // Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2017; 6 (14): 79-83.
12. Reece I.J., Davidson K.G. Emergency surgery for stab wounds heart. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1983;65(5):304-307.

А.К. Оконешникова, П.В. Никифоров, А.Г. Федоров,  
Т.И. Николаева, М.И. Тихонова

## ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ТРЕПАНОБИОПСИИ ЛЕГКОГО ПОД КОНТРОЛЕМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ВНУТРИГРУДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЁГКОГО

Проведена оценка информативности метода чрескожной трансторакальной трепанобиопсии легкого под контролем мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике внутригрудных образований у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование легкого.

Установлено, что применение данного метода при раке легкого обладает большой диагностической значимостью.

**Ключевые слова:** чрескожная трансторакальная трепанобиопсия, трепанобиопсия легких, компьютерная томография, биопсия под МСКТ-навигацией, биопсия легкого, немелкоклеточный рак лёгкого.

The aim of the study was to evaluate the information content of the method of percutaneous transthoracic trephine lung biopsy under the control of multislice computed tomography in the diagnosis of intrathoracic lesions in patients with suspected malignant neoplasm of the lung.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.11

УДК 617-089

**ОКОНЕШНИКОВА Алена Константиновна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, врач-хирург ГБУ РС(Я) «ЯРОД», г. Якутск, alena-okoneshnikova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1556-3095>; **НИКИФОРОВ Пётр Владимирович** – зам. гл. врача по амбулаторно-поликлиническим вопросам ГБУ РС(Я) «ЯРОД», врач-хирург, врач-онколог, nicifforof@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2758-155X>; **ФЁДОРОВ Айсен Германович** – зав. отд. ГБУ РС(Я) «ЯРОД», врач по рентгеноэндovasкулярным диагностике и лечению, врач-хирург, altdeleteman@mail.ru; **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, гл. врач ГБУ РС(Я) «ЯРОД», NTI\_Nika@mail.ru; **ТИХОНОВА Майя Ивановна** – руковод. Центра лучевой диагностики ГБУ РС(Я) «ЯРОД», <http://orcid.org/0000-0002-7954-4507>.



It has been established that the use of the method of percutaneous TTB of the lung under the control of multislice computed tomography in lung cancer has a great diagnostic value.

**Keywords:** percutaneous transthoracic trephine biopsy, lung trephine biopsy, computed tomography, MSCT-guided biopsy, lung biopsy, non-small cell lung cancer.

**Введение.** В настоящее время, по данным статистических данных, в Российской Федерации на 2020 г. рак лёгких занимает первое место среди злокачественных новообразований у мужчин и первое место по смертности среди мужчин и женщин как в России, так и по всему миру [1]. Данная проблема распространена и в онкологической службе в Республике Саха (Якутия). Установлено, что в период за 2013–2022 г. отмечается прирост заболеваемости раком лёгких среди населения на 22,1% [1].

Учитывая нарастающую тенденцию выявления новых очаговых новообразований лёгких у пациентов, одной из крайне актуальных задач в торакальной хирургии и онкологии является своевременная и наиболее безопасная диагностика внутригрудных новообразований лёгких [2,11,13]. На сегодняшний день существуют множество способов получения морфологических материалов из внутригрудных опухолей, описанных в отечественной и зарубежной литературе [3,4,12].

При расположении опухоли в трахее и бронхах используют метод бронхоскопии, данный метод позволяет получить материал из экзофитных опухолей бронхов. Для центральных опухолей лёгкого используют метод эндобронхиальной ультрасонографии [6,7]. Вышеперечисленные методы не позволяют получить материал из периферически расположенных новообразований лёгочной ткани, для диагностирования данных образований клиницисты нередко прибегают к выполнению диагностических инвазивных операций, таких как диагностическая торакотомия, видеоторакоскопия, медиастиноскопия [6,8,14]. Применение указанных методов подразумевает госпитализацию пациента в стационар, значимую интраоперационную травму. При этом, учитывая, что наиболее высокий процент онкологических пациентов составляют лица пожилого и старческого возраста со множественными сопутствующими заболеваниями различной степени компенсированности, применение вышеперечисленных хирургических вмешательств сопряжено с высоким риском анестезиологического пособия и развития неблагоприятного послеоперационного исхода (по данным Американского общества

анестезиологов), а также увеличением срока получения пациентом специализированного лечения [10,14].

На сегодня большое применение в диагностике внутригрудных новообразований находят малоинвазивные интервенционные методы диагностики, такие как чрескожная трансторакальная трепанобиопсия (ТТБ) [3-5]. Данный метод является высокоэффективной процедурой, позволяющей проводить гистологическую верификацию внутригрудных новообразований [4-6,14].

**Цель исследования:** провести оценку информативности метода чрескожной трансторакальной трепанобиопсии легкого под контролем мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике внутригрудных образований у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование легкого.

**Материалы и методы.** С января 2020 г. по декабрь 2022 г. в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» г. Якутск 270 пациентам выполнена трансторакальная трепанобиопсия, при этом в 155 случаях (у 94 мужчин и 61 женщины) выполнена чрескожная ТТБ новообразований лёгкого под контролем МСКТ. К абсолютным противопоказаниям чрескожной ТТБ относились локализация образования в единственном лёгком, приём антикоагулянтов, заболевания крови, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью, выраженная дыхательная недостаточность, письменный отказ пациента от процедуры.

Исследование пациентов проводилось в положении лежа на спине, боку, животе в зависимости от локализации новообразования. Процедура проводилась под местной инфильтрационной анестезией 20 мг/мл раствором лидокаина после трехкратной обработки операционного поля раствором антисептика (рисунок, в-д). Все биопсии выполнялись автоматическим пистолетом MAGNUM с одноразовой биопсийной иглой калибром 18 G длиной 150 мм (рисунок, б). Навигацией служили МСКТ 32-срезовый BodyTom и 128-срезовый рентгеновский компьютерный томограф PHILIPS с флюороскопией (рисунок, а, е). Сканирование

проводилось толщиной срезов 1 мм. Осуществлялся забор трех столбиков ткани с последующей фиксацией 10 % раствор формалина (рисунок, ж-и). Место пункции закрывалось асептической повязкой. Далее пациент маршрутизировался в больничную палату для динамического наблюдения за витальными функциями. Среднее время процедуры составляло 33 (стандартное отклонение 12) мин. Рентгенографию органов грудной клетки выполняли через 2-4 ч и на следующее утро (через 12-24 ч), при появлении симптомов пневмоторакса или признаков дыхательной недостаточности рентгенографию проводили сразу после биопсии.

Среднее значение суммарной дозы излучения за время биопсии составило от 2,67 до 10,84 мЗв. С целью снижения лучевой нагрузки на медицинский персонал все биопсии проводились в рентгенозащитных фартуках с воротником и защитных очках.

Этапы диагностической процедуры показаны на рисунке.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26. При сравнении групп использовали критерий Пирсона  $\chi^2$ . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст пациентов составил 65,4 (стандартное отклонение 10,7) лет. Распределение пациентов по возрастным группам у мужчин и женщин статистически значимо не различалось (табл. 1). Доля пациентов пожилого возраста (60-74 года) составляла 78,8% среди мужчин и 77,1% среди женщин.

В результате исследования злокачественный характер образований легких выявлен у 118 пациентов (76,1%) пациентов, из них: злокачественное новообразование легких выявлено у 102 (65,8%) пациентов, вторичное злокачественное новообразование легкого – у 16 (10,3%); доброкачественные новообразования легких – у 24 (15,5%), неинформативный материал (скудный материал) – у 10 (6,5%).

При оценке размера опухолей лёгких и их гистологического типа установлено, что размер опухоли на момент ТТБ статистически значимо боль-

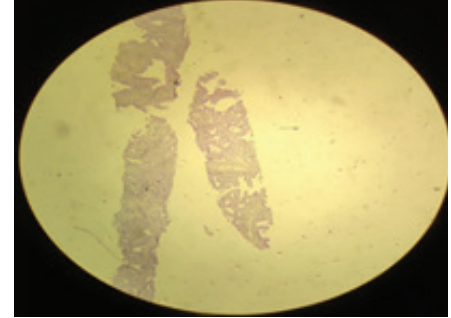
а



д



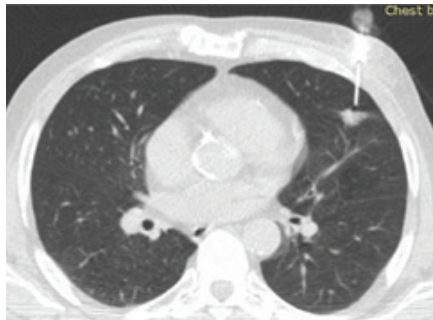
и



б



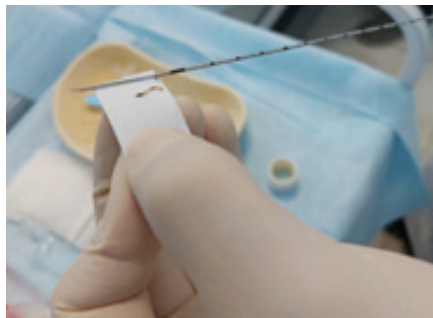
е



в



ж



г



з



Интраоперационные фотографии проведения трансторакальной трепанобиопсии образования левого легкого под МСКТ-навигацией: а - 128-срезовый рентгеновский компьютерный томограф PHILIPS с флюороскопией, б - пистолет MAGNUM с одноразовой биопсийной иглой калибром 18 G длиной 150 мм, в - послынная анестезия кожных покровов местным анестетиком, г - разрез кожи на месте пункции, д - установка коаксиальной системы к образованию левого лёгкого, е - МСКТ контроль расположения коаксиальной иглы над опухолью, ж,з - получение гистологического материала, и - морфологическая картина, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200. В материале структуры аденокарциномы лёгкого с иммунофенотипом: TTF1(+), Napsin(+), CK7(+), CK20(-)

ше был у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) ( $p=0,001$ ), при этом размер опухоли не зависел от гистологического типа НМРЛ ( $p=0,453$ ) (табл. 2).

При анализе периоперационных осложнений было выявлено развитие пневмоторакса, потребовавшего дренирования плевральной полости по Бюлау, у 25 пациентов (16,7%). Пневмоторакс возник преимущественно у пациентов старшего возраста с сопутствующей патологией верхних дыхательных путей, таких как буллезная эмфизема, интерстициальные изменения, гигантские буллы. Кровохарканье развилось у 16 пациентов (10,67 %). Все вышеперечисленные осложнения были купированы.

Информативность трансторакальной трепанобиопсии внутригрудных образований под МСКТ-навигацией в диагностике злокачественных новообразований легких, по данным различных авторов, варьирует от 89 до 96%. Так, в результате исследования Kim DY с соавт. проанализировали результаты ТТБ под КТ-навигацией у 70 пациентов с подозрением на рак лёгких. Установлено, что общая диагностическая чувствительность выбранного метода составила 85,7%, неинформативный материал получен

Таблица 1

Половозрастная характеристика пациентов, n (%)

Пол	Возрастная группа, лет				p
	18-44	45-59	60-74	75-90	
Оба пола n=155	5 (3,2)	29 (18,7)	94 (60,6)	27 (17,4)	0,156
Мужчины (n=94)	4 (4,3)	16 (17,0)	62 (66,0)	12 (12,8)	
Женщины (n=61)	1 (1,6)	13 (21,3)	32 (52,5)	15 (24,6)	

Примечание. В табл.1-2 p - достигнутый уровень значимости (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Таблица 2

Размеры и морфологический тип образований лёгкого, подвергшихся ТТБ биопсии под контролем МСКТ, n (%)

Тип	Всего	Размер опухоли					
		05-10	11-20	21-40	41-60	более 60	
Мелкоклеточный	3 (1,9)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	
НМРЛ	аденокарцинома	51 (32,9)	1 (2,0)	6 (11,8)	30 (58,8)	8 (15,7)	6 (11,8)
	плоскоклеточный	33 (21,3)	0 (0)	3 (9,1)	15 (45,5)	7 (21,2)	8 (24,2)
Нейроэндокринная опухоль легких	9 (5,8)	0 (0)	1 (11,1)	3 (33,3)	4 (44,4)	1 (11,1)	
Другие ЗНО легких	6 (3,9)	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)	0 (0)	0 (0)	
Туберкулез легких	3 (1,9)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Гамартома	2 (1,3)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Другие доброкачественные образования легких	22 (14,2)	1 (4,5)	4 (18,2)	11 (50)	5 (22,7)	1 (4,5)	
Неинформативный материал	10 (6,5)	2 (20,0)	3 (30,0)	5 (50,0)	0 (0)	0 (0)	
Метастатическое поражение легких	16 (10,3)	4 (25,0)	1 (6,3)	5 (31,3)	6 (37,5)	0 (0)	
p		0,001					

в 18,6% случаев, общая частота осложнений составила 35,7%. Авторы пришли к выводу, что длинный транспульмональный путь иглы был фактором развития пневмоторакса ( $p=0,007$ ) [9]. Cristina Borelli с соавт. в своем исследовании оценили эффективность ТТБ под МСКТ-навигацией у 183 пациентов. Авторы разделили полученные результаты на диагностические и недиагностические. В 150 случаях авторы получили диагностические результаты (информативный материал). Из них в 87,3% случаев верифицировался злокачественный процесс в лёгких, в 12,7% - доброкачественный. Из 33 (18%) случаев недиагностических результатов (неинформативный материал) при дальнейшем обследовании в 66,7% случаев был выявлен злокачественный процесс, в 33,3% случаев - доброкачественный. Многофакторный анализ показал, что риски диагностических неудач были выше при размере образований  $\leq 20$  мм ( $p=0,006$ ) [5]. В

метаанализе результатов исследований по оценке частоты осложнений при ТТБ под контролем КТ было установлено, что при 8133 ТТБ лёгкого общая частота осложнений составила 38,8%, частота серьезных осложнений составила 5,7 % (обширный пневмоторакс, кровохарканье с аспирацией). Авторы также сообщили, что с увеличением диаметра иглы количество осложнений увеличивалось, также к факторам осложнений относились длинный транспульмональный путь иглы и диаметр образования  $\leq 20$  мм [8]. Эффективность ТТБ под КТ-навигацией у 133 пациентов оценили К.В. Ярынич с соавт. Размер образования варьировал от 5x8 мм до 10 см, глубина опухоли составляла 0–45 мм от париетальной плевры. В результате авторы сообщили, что в 80 (59,3%) случаях был установлен злокачественный процесс, в 35 (25,8%) – доброкачественный, в 8 (5,9 %) случаях материал был неинформативным, в 5 (3,8%) случаях был

получен ложноотрицательный результат. При этом у 12 (8,9%) пациентов развился частичный пневмоторакс, легочных кровотечений авторами не выявлено [3]. Похожие результаты получены А.Н. Перепелевским с соавт. при оценке результатов ТТБ под КТ-навигацией у 63 пациентов. Авторами отмечена высокая информативность ТТБ (96,6%). Осложнения наблюдались у 5 (7,6%) больных, пневмоторакс развился у 4 (6,1%), кровохарканье у 1 (1,5 %) [1].

**Закключение.** Таким образом, в проведенном нами клиническом исследовании по оценке результатов ТТБ под МСКТ установлено, что общая диагностическая чувствительность метода при гистологической верификации образований легкого составила 93,5%. Диагностическая чувствительность при злокачественных новообразованиях легких 76%. Проведенный систематический обзор данных специализированной литературы позволил сопоставить полученные нами результаты с общепринятыми данными [4-6,8-13].

Применение метода чрескожной трансторакальной трепанобиопсии легкого под контролем мультиспиральной компьютерной томографии при раке легкого обладает большой диагностической значимостью при гистологической верификации новообразований легкого. Данный метод прост в использовании, безопасен для пациента.

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. State of Oncological Care for the Population of Russia in 2021. Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen MNI OI branch of FMBA of Russia. 2022. - 239 p.
3. Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии как метод дифференциальной диагностики узловых новообразований легкого в амбулаторных условиях / А.Н. Перепелевский [и др.] // Современная онкология. 2022;24(2):216–220.
4. Computed Tomography-Guided Transthoracic Biopsy as a Method for Differential Diagnosis of Nodular Lung Neoplasms in Outpatient Settings / Perpelovskiy A.N., (et al.) // Modern Oncology. 2022;24(2):216–220
5. Трансторакальная биопсия под контролем спиральной компьютерной томографии в диагностике опухолей легких и средостения / К.В. Ярынич [и др.] // Клиническая онкология. 2017; 28(4):33-35.
6. Spiral Computed Tomography-Guided Transthoracic Biopsy in the Diagnosis of Lung and Mediastinal Tumors / Yarynych K.V. (et al.) // Clinical Oncology. 2017; 28(4):33-35.



4. Arash N, Marc AA, Baptiste B, Alexandre D, Adrian K, Khaled M, Charles R, Frédéric D, Thierry M, Lambros T. The pearl approach for ct-guided lung biopsy: assessment of complication rate. *Radiology*. 2022; 302:473–480. DOI: 10.1148/radiol.2021210360

5. Borelli C; Vergar D, Simeone A, Paziienza L, Castorani G, Graziano P; Di Micco C, Quarato C.M.I; Sperandeo M. CT-Guided Transthoracic Biopsy of Pulmonary Lesions: Diagnostic versus Nondiagnostic Results. *Diagnostics*. 2022; 12:1–13. DOI:10.3390/diagnostics12020359

6. Elshafee AS, Karch A, Ringe KI, Shin HO, Raatschen HJ, Soliman NY. Complications of CT-guided lung biopsy with a non-coaxial semi-automated 18 gauge biopsy system: frequency, severity and risk factors. *PLOS ONE*. 2019; 14:121–134. DOI:10.1007/s11604-019-00880-w

7. Hanran Wu, Chang-qing Liu, Mei-qing Xu, Guang-Wen Xu, R. Xiong, Caiwei Li, M. Xie. Systematic mediastinal lymph node dissection outcomes and conversion rates of uniportal vid-

eo-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *ANZ J Surg*. 2019;89(9):1056-60.

8. Heerink WJ, Bock GH, Jonge GJ, Groen H J, Vliegthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *European Radiology*.2017;27:138–148. DOI 10.1007/s00330-016-4357-8

9. Kim DY, Sung SJ, Young KE, Park Kyung JS. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous lung biopsy with a coaxial cutting needle for the diagnosis of lung cancer in patients with UIP pattern. *Scientific Reports*.2022;12:1–10. DOI :10.1038/s41598-022-20030-z

10. Lee DS, Bak SH, Jeon YH, Kwon SO, Kim WJ. Perilesional emphysema as a predictor of risk of complications from computed tomography-guided transthoracic lung biopsy. *Japanese Journal of Radiology*. 2019;37:808–816. DOI:10.1007/s11604-019-00880-w

11. Portela OE, Souza CA, Inacio JR, Abdelzarak M, Dennie C, Gupta A. Imaging-guided percutaneous biopsy of nodules  $\leq 1$  cm: study of diagnostic performance and risk factors associated with biopsy failure. *Journal of Thoracic*

*ic Imaging*. 2020; 35:123–128. DOI:10.1097/RTI.0000000000000427

12. Tipaldi, MA, Ronconi E, Krokidis ME, Zolovkins A; Orgera G; Laurino F; Daffina J, Caruso D, Laghi A, Rossi M. Diagnostic yield of CT-guided lung biopsies: How can we limit negative sampling?. *The British Journal of Radiology*.2022;95: 1130. DOI: 10.1259/bjr.20210434

13. Xiaohong X, Liqiang W, Na L, Xinqing L, Yinyin Q, Ming L, Ming O, Qian H, Qun L, Shiyue L, Chunyan L, Xiaoqian W, Shuangying Y, Wei H, Mei L, Ping W, Chengzhi Z. Management and Prognosis of Interstitial Lung Disease With Lung Cancer (ILD-LC): A Real-World Cohort From Three Medical Centers in China. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;31(8): 1–10. DOI:10.3389/fmolb.2021.660800

14. Zhang L, Shi L, Xiao Z, Qiu H, Peng P, Zhang M. Coaxial technique promoted diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous cutting needle biopsy for small and deep lung lesions. *PLOS ONE* 2018; 13:1–19. DOI: 10.1371/journal.pone.0192920

В.П. Шубин, Д.Ю. Пикунов, А.Н. Логинова, А.А. Баринов, Ю.А. Шельгин, А.С. Цуканов

## РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПОЛИПОЗНОГО СИНДРОМА

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.12

УДК 616–006.66

С целью определения молекулярно-генетической причины заболевания у пациента с олигополипозом толстой кишки проведено полноэкзомное секвенирование. В гене *BMPR1A* выявлен вариант с.333+5G/C. Проведено выяснение функционального значения найденного варианта, продемонстрировавшее на уровне мРНК удлинение экзона. Это позволило подтвердить диагноз ювенильного полипоза у пациента.

**Ключевые слова:** олигополипоз, NGS, ген *BMPR1A*, мРНК, кДНК, обратная транскрипция.

To determine the molecular genetic cause of the disease in a patient with colon oligopolyposis, whole exome sequencing was performed. The c.333+5G/C variant was detected in the *BMPR1A* gene. The functional significance of the found variant was elucidated, which demonstrated exon elongation at the mRNA level. This made it possible to confirm the diagnosis of juvenile polyposis in the patient.

**Keywords:** oligopolyposis, NGS, *BMPR1A* gene, mRNA, cDNA, reverse transcription.

**Введение.** Около 3–5% всех случаев рака толстой кишки обусловлены наследственными онкологическими синдромами, включающими синдром Линча (OMIM:120435) [12], семейный аденоматоз толстой кишки (OMIM:175100)

[14], *MutYH*-ассоциированный полипоз (OMIM:608456) [16], синдром Пейтца-Егерса (OMIM:175200) [15] и ювенильный полипоз (OMIM:174900) [3, 13]. Эти синдромы различаются по клинической картине, течению заболевания, а также по молекулярно-генетическим характеристикам [11]. В связи с этим зачастую клиническая картина помогает в первоначальном выборе объекта для молекулярно-генетического исследования – гена, патогенные варианты в котором вызывают заболевание. Однако в ряде случаев клинические проявления болезни бывают стёртыми, а в некоторых – характерны одновременно для нескольких наследственных синдромов. При этом если молекулярная диагностика генов, в ко-

торых наиболее часто обнаруживают патогенные варианты, безрезультатна, то вариантом выбора становится высокопроизводительное секвенирование, позволяющее проводить исследование целого экзона или генома [4]. Особенностью полноэкзомного или полногеномного секвенирования является выявление множества вариантов, при этом возникают трудности в интерпретации не описанных ранее вариантов и отнюдь не всегда удаётся верифицировать их как патогенные (в таких случаях их называют вариантами неясного значения) [6]. И лишь применение расширенного молекулярно-генетического анализа, позволяет выяснить функциональное значение таких вариантов.

НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих: **ШУБИН Виталий Павлович** – к.б.н., с.н.с., shwit@mail.ru, **ПИКУНОВ Дмитрий Юрьевич** – к.м.н., с.н.с., **ЛОГИНОВА Анна Николаевна** – к.м.н., н.с., **БАРИНОВ Алексей Андреевич** – м.н.с., **ШЕЛЫГИН Юрий Анатольевич** – д.м.н., акад. РАН, проф., научн. руковод. НМИЦ; зав. кафедрой ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; гл. внештат. спец. колопроктолог МЗ РФ, **ЦУКАНОВ Алексей Сергеевич** – д.м.н., гл.н.с.

**Материал и методы исследования.** Пациент К. 28 лет с жалобами на периодическое выделение крови из заднего прохода при дефекации обследован по месту жительства. Выявлено наличие множества полипов в толстой кишке, направлен в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки». Пациент консультирован врачом-генетиком. По этнической принадлежности считает себя русским. Из особенностей семейного анамнеза стоит отметить выявленный у матери в возрасте 45 лет инфильтративно-язвенный рак желудка, ставший причиной её гибели, а также указания на наличие онкологических заболеваний у некоторых родственников по материнской линии, однако без точных данных о локализации опухолей и времени их возникновения, степени родства. Пациенту выполнена колоноскопия, при которой на всем протяжении толстой кишки обнаружено 19 полипов разных размеров и форм (на широких основаниях, на тонкой длинной ножке) от 0,3 до 3,5 см в диаметре, при этом только 6 из них были более 1 см в диаметре. Эндоскопическая картина соответствовала аденоматозным полипам, при гистологическом исследовании биоптата из наиболее крупных полипов выявлены фрагменты тубулярных и ворсинчатых аденоматозных структур с дисплазией эпителия низкой степени. Пациенту в плановом порядке произведено эндоскопическое удаление наиболее крупных полипов толстой кишки (>1 см в диаметре), при гистологическом исследовании удалённых полипов обнаружены тубулярные аденомы с дисплазией эпителия низкой степени, ворсинчатая аденома с дисплазией эпителия низкой степени, а также 2 полипа, имеющих строение ювенильных. Таким образом, клиническая картина заболевания у пациента могла соответствовать как аденоматозному полипозному синдрому (ослабленная форма семейного аденоматоза толстой кишки или *MutYH*-ассоциированный полипоз), так и «смешанному» полипозу, при котором в толстой кишке обнаруживают и аденоматозные полипы и ювенильные [19]. Для верификации диагноза было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования, материалом для которого послужила венозная кровь. Пациент находился под врачебным контролем в соответствии с протоколами наблюдения и дал письменное информированное согласие на проведение

исследования. Данное исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

ДНК пациента была выделена из венозной крови с помощью автоматической станции MagNaPure Compact («Roche», Швейцария), с использованием набора MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I («Roche», Швейцария), согласно протоколу производителя.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование по методу Сэнгера генов *APC* и *MutYH* проводили согласно методике, представленной в ранее опубликованных работах [2, 18].

Выявление протяжённых перестроек проводили методом мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей амплификацией (MLPA), используя наборы реактивов: 1. SALSA MLPA P043-APC v.D1; 2. SALSA MLPA Probemix P158 JPS; SALSA MLPA Probemix P378 MUTYH («MRC-Holland», Нидерланды) по протоколу производителя.

Проведено массовое параллельное секвенирование. Для приготовления парно-концевых библиотек использовали 100 нг тотальной геномной ДНК. Этапы пробоподготовки проведены с последующим обогащением экзомных регионов по протоколу Illumina Truseq Exome и секвенированием на платформе NextSeq550 с длиной прочтения 2\*75 нкт («Illumina», США).

мРНК была выделена из крови пациента с использованием набора MagNa Pure Compact RNA Nucleic Acid Isolation Kit («Roche», Швейцария), с помощью автоматической станции MagNaPure Compact («Roche», Швейцария).

Реакцию обратной транскрипции проводили, используя набор Thermo Scientific RevertAid Reverse Transcriptase («Thermo Scientific», Латвия).

Фрагменты ДНК амплифицировали с помощью ПЦР. Праймеры гена *BMPR1A* были подобраны с помощью программы Primer3Plus (<https://www.primer3plus.com/>): 4F – AGCACAGAGGATACCTTGTC; 7R – AATGAGCAAAACCAGCCATC; 5F – aacatgctagctacaattatgtga 5R – ggtgtacacatcgctgtatgttc (большие прописные – экзон, малые прописные – интрон).

**Результаты.** Последовательное молекулярно-генетическое исследование генов *APC* и *MutYH*, включая поиск протяжённых делеций/инсерций, не выявило наличия патогенных вариантов. В качестве дальнейшего

диагностического поиска было принято решение о проведении полноэкзомного секвенирования. В результате выявлен вариант с.333+5G/C в гетерозиготном состоянии, расположенный в интроне (между 5-м и 6-м экзоном) гена *BMPR1A* NM\_004329.3, который был подтверждён секвенированием по Сэнгеру.

Для предсказания патогенности был проведён *in silico* анализ с помощью программы предсказания сайта сплайсинга NetGene2 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2>). Было установлено, что вариант с.333+5G/C приводит к потере донорного сайта сплайсинга и, соответственно, вариант может быть функционально значимым (рис. 1).

Вторым этапом проведено выделение мРНК (концентрация составила 15 нг/мкл) из крови пациента, выполнена реакция обратной транскрипции, и осуществлена амплификация фрагмента кДНК с 4-го по 7-й экзон гена *BMPR1A* (рис. 2).

Согласно нашей первой гипотезе, в случае функциональной значимости найденного варианта, могло быть, возможно, выпадение целого экзона и при секвенировании этого участка должно было быть зарегистрировано данное изменение. По результатам анализа полученного фрагмента секвенирования было установлено, что изменений в кДНК нет, и фрагмент соответствует референсному участку кДНК (рис. 3).

Было высказано второе предположение о том, что замена с.333+5G/C может приводить к встраиванию участка интрона, расположенного между 5-м и 6-м экзонами, что ведёт к амплификации фрагмента кДНК только с аллеля дикого типа, так как интрон имеет большие размеры – 7564 нуклеотида. Для установления факта встраивания интрона мы провели амплификацию фрагмента кДНК с 4-го экзона по 5-й интрон, при этом реверсный интронный праймер располагался дальше замены с.333+5G/C на 82 нуклеотида, а длина амплифицируемого фрагмента составила бы 348 нуклеотидов. Необходимо отметить, что если бы данное предположение оправдалось, то фрагмент должен был выглядеть, как участок кДНК с присоединённым интроном и моноаллельным вариантом с.333+5C. В результате проведённое исследование подтвердило данную гипотезу (рис. 4).

Таким образом, даже несмотря на отсутствие данных о количестве встраиваемых нуклеотидов из интрона, с полной уверенностью можно утверждать, что вариант с.333+5G/C

### норма

### замена

```

***** NetGene2 v. 2.4 *****

The sequence: sequence1 has the following composition:
Length: 603 nucleotides.
29.4% A, 17.6% C, 18.6% G, 34.5% T, 0.0% X, 36.2% G+C

Donor splice sites, direct strand
-----
pos 5'->3' phase strand confidence 5' exon intron 3'
354 0 + 0.71 TCAGTGCAAA^GTAAGATATA

Donor splice sites, complement strand
-----
pos 3'->5' pos 5'->3' phase strand confidence 5' exon intron 3'
168 436 0 - 0.41 ATGTGAACAG^GTACAGATGG

Acceptor splice sites, direct strand
-----
pos 5'->3' phase strand confidence 5' intron exon 3'
250 2 + 0.97 TCTGTTTTAG^AACTAATGGA
279 1 + 0.56 GCCATCATAG^AAGAAGATGA

Acceptor splice sites, complement strand
-----
No acceptor site predictions above threshold.

CUTOFF values used for confidence:
Highly confident donor sites (H): 95.0 %
Nearly all true donor sites: 50.0 %

Highly confident acceptor sites (H): 95.0 %
Nearly all true acceptor sites: 20.0 %
    
```

```

***** NetGene2 v. 2.4 *****

The sequence: sequence1 has the following composition:
Length: 603 nucleotides.
29.4% A, 17.7% C, 18.4% G, 34.5% T, 0.0% X, 36.2% G+C

Donor splice sites, direct strand
-----
No donor site predictions above threshold.

Donor splice sites, complement strand
-----
pos 3'->5' pos 5'->3' phase strand confidence 5' exon intron 3'
168 436 0 - 0.41 ATGTGAACAG^GTACAGATGG

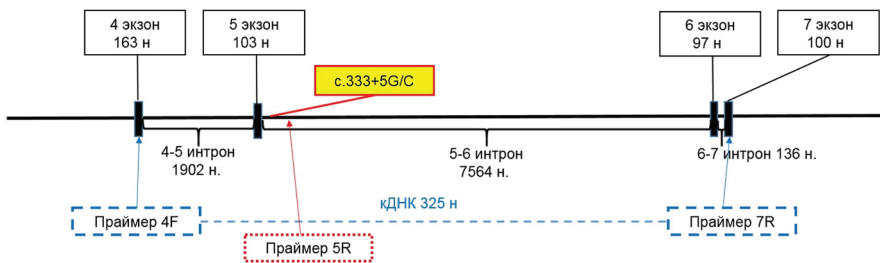
Acceptor splice sites, direct strand
-----
pos 5'->3' phase strand confidence 5' intron exon 3'
250 2 + 0.97 TCTGTTTTAG^AACTAATGGA
279 1 + 0.53 GCCATCATAG^AAGAAGATGA

Acceptor splice sites, complement strand
-----
No acceptor site predictions above threshold.

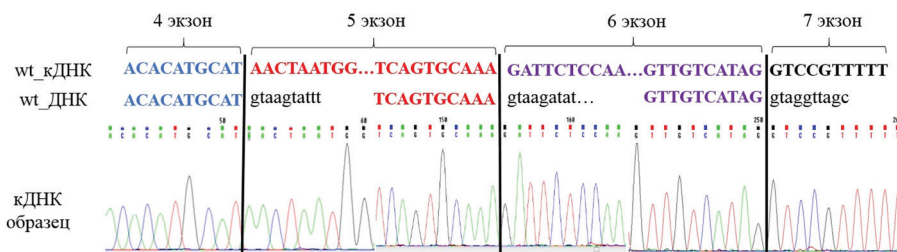
CUTOFF values used for confidence:
Highly confident donor sites (H): 95.0 %
Nearly all true donor sites: 50.0 %

Highly confident acceptor sites (H): 95.0 %
Nearly all true acceptor sites: 20.0 %
    
```

**Рис. 1.** Результат анализа возможных последствий при варианте с.333+5G/C с помощью программы предсказания сайта сплайсинга NetGene2: предсказание варианта с.333+5G – зелёная рамка, варианта с.333+5C – красная рамка



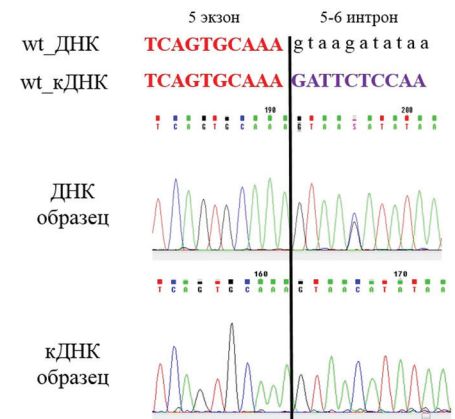
**Рис. 2.** Экзон-интронная область участка с 4-го по 7-й экзон гена *BMPR1A*. Жёлтый прямоугольник с красной рамкой – название и расположение варианта с.333+5G/C. Синие пунктирные рамки указывают на расположение праймеров на кДНК. Красная точковая рамка показывает расположение праймера в интроне после замены с.333+5G/C



**Рис. 3.** Электрофореграмма участка кДНК пациента с вариантом с.333+5G/C в гене *BMPR1A*. В рис.3-4: wt\_кДНК – референсный фрагмент кДНК гена *BMPR1A*; wt\_ДНК – референсный фрагмент ДНК гена *BMPR1A* (ensembl.org)

гена *BMPR1A* ведёт к образованию преждевременного стоп-кодона, являясь патогенной мутацией сайта сплайсинга.

**Обсуждение.** Олигополипоз – это состояние пациента, когда у него обнаруживается от 10 до 99 полипов в толстой кишке [8]. В зависимости от числа преобладаемого типа полипов олигополипоз можно классифицировать на: аденоматозный, гамартомный, зубчатый и другие. В некоторых случаях сложно понять каких полипов больше и, соответственно, трудно по-



**Рис. 4.** Электрофореграммы участков ДНК и кДНК пациента с вариантом с.333+5G/C в гене *BMPR1A*



ставить правильный диагноз, от которого зависит дальнейшая тактика лечения. Нами был проведен молекулярно-генетический анализ подобного пациента, у которого были в основном аденоматозные полипы и только 2 ювенильных. Пациент не подходит под российские клинические рекомендации «Аденоматозный полипозный синдром», разработанные Шельгиным Ю.А. и соавт. [1]. Также мы не могли заподозрить ювенильный полипоз, так как наш пациент не подходит под клинические критерии отбора, описанные в клинических рекомендациях Ричарда Боланда и соавт. [9]. Согласно этим критериям, генетическое обследование на определение ювенильного полипоза следует проводить:

- пациентам с 5 и более ювенильными полипами в ободочной и прямой кишке;
- пациентам с 2 и более ювенильными полипами, расположенными в других частях желудочно-кишечного тракта, кроме толстой кишки;
- пациентам с любым числом ювенильных полипов, имеющим 1 или более родственников первой линии родства с ювенильным полипозом.

Кроме этого, единичные ювенильные полипы могут встречаться у 2-3% детей и подростков [7].

Несмотря на то, что клиническая картина нашего пациента не достигала до российских критериев ослабленной формы семейного аденоматоза (характерно наличие в толстой кишке от 20 до 100 полипов, локализующихся преимущественно в проксимальных отделах) и *MutYH*-ассоциированного полипоза (наличие от 20 до 100 полипов), нами было принято решение исследовать гены *APC* и *MUTYH*, так как у матери пациента в 45 лет была диагностирована злокачественная опухоль желудка, а про наличие или отсутствие полипов в толстой кишке информации нет. Расширенное исследование этих генов, включающее метод MLPA, мутаций не выявило. Стоит отметить, что в набор для исследования больших перестроек гена *APC* входит диагностика дупликации гена *GREM1* (15q13.3), наличие которой связано с синдромом смешанного полипоза [10]. Впервые синдром смешанного полипоза был описан в семье евреев ашкенази, члены которой имели полипы более одного гистологического типа: аденомы, гиперпластические и ювенильные [10].

При проведении высокопроизводительного секвенирования был выявлен интронный вариант с.333+5G/C

в гене *BMPR1A*. Вариант не встретился в популяционных базах данных gnomAD (0/250910 аллелей). Однако ранее встречался в исследовании группы Invitae (rs1554888331), но был охарактеризован как вариант неясного значения. Стоит отметить, что в базе данных HGMD (с англ. The Human Gene Mutation Database) мы обратили внимание на патогенный вариант IVS3+5G→C [17]. Можно было предположить, что это аналогичный вариант. Однако конкретного названия по номенклатуре HGVS в указанной базе не приведено, поэтому достоверно утверждать о том, что этот вариант и с.333+5G/C идентичны – нельзя. В связи с этим мы провели исследование, аналогичное предыдущей работе, где доказали патогенность ранее не известного варианта [5]. В данной работе мы также доказали патогенность обнаруженного нами варианта, так как его наличие в гене *BMPR1A* приводит к потере сайта сплайсинга, удлинению экзона и образованию преждевременного стоп-кодона (TAA).

**Заключение.** В результате комплексного молекулярно-генетического анализа доказано, что вариант с.333+5G/C гена *BMPR1A* является патогенным, что позволило генетически подтвердить клинический диагноз ювенильного полипоза у пациента с наличием 17 аденоматозных и 2 ювенильных полипов в толстой кишке.

*Работа выполнена в рамках государственного задания «Диагностика наследственных форм колоректального рака с помощью методов полноэкзонного секвенирования и MLPA (мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей амплификацией)».*

## Литература

1. Аденоматозный полипозный синдром / Шельгин Ю.А. [др.] // Колопроктология. 2022. 21(2):10-24.
- Adenomatous polyposis syndrome / Shelygin Yu.A. [et al.] // Coloproctology. 2022.21(2).10-24.
2. Дифференциальный диагноз *MutYH* - ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки / Цуканов А.С. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018.28(6). 51-57
- Differential diagnosis of *MutYH*-associated polyposis from sporadic colon polyps / Tsukanov A.S. [et al.] // Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2018.28(6). 51-57.
3. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта / Цуканов А.С. [и др.] // Практическая онкология. 2014; 15(3): 126-33.
- Hereditary cancers of the gastrointestinal tract / Tsukanov A.S. [et al.] // Practical oncology. 2014.15(3).126-33.
4. Новикова Е.И., Снигирева Г.П. Секвени-

рование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии. Next-Generation Sequencing (NGS): application in molecular genetic studies in oncology // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2016.16(1).6.

Novikova E.I., Snigireva G.P. Next generation sequencing (NGS): application for molecular genetic research in oncology. Next-Generation Sequencing (NGS): application in molecular genetic studies in oncology // Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology. 2016.16(1).6.

5. Определение функциональной значимости варианта с.423-6A>G в гене *APC* у пациента с клиническими признаками семейного аденоматоза толстой кишки / Цуканов А.С. [и др.] // Медицинская генетика // 2015.14(10).25–8.

Investigation of the functional significance of variant c.423-6A>G in the *APC* gene in a patient with familial adenomatous polyposis / Tsukanov A.S. [et al.] // Medical genetics. 2015.14(10).25–8.

6. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) / Рыжкова О.П. [и др.] // Медицинская генетика. 2019.18(2).3-23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2) / Ryzhkova O.P. [et al.] // Medical genetics. 2019.18(2).3-23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

7. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки / Пикунов Д.Ю. [и др.] // Колопроктология. 2022.21(2).25–33.

Juvenile polyposis in a family with «familial adenomatous polyposis» — an accidental find or a natural phenomenon? / Pikuinov D.Yu. [et al.] // Coloproctology. 2022.21(2).25–33.

8. Clinical Management of Oligopolyposis of Unknown Etiology / Long J.M. [et al.] // Curr Treat Options Gastroenterol. 2021.19(2).183–97.

9. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer / Boland C.R. [et al.] // Gastroenterology. 2022.162(7).2063–85. doi.org/10.1053/j.gastro.2022.02.021

10. Features of Patients With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by Duplication of *GREM1* and Implications for Screening and Surveillance. / Lieberman S. [et al.] // Gastroenterology. 2017.152(8).1876-1880.

11. Hereditary Polyposis Syndromes / Kidambi T.D. [et al.] // Curr Treat Options Gastroenterol. 2019.17(4).650-65. DOI: 10.1007/s11938-019-00251-4

12. <https://www.omim.org/entry/120435>

13. <https://www.omim.org/entry/174900>

14. <https://www.omim.org/entry/175100>

15. <https://www.omim.org/entry/175200>

16. <https://www.omim.org/entry/608456>

17. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis / Sweet K. [et al.] // JAMA. 2005. 294(19).2465–73.

18. Mutations in the *APC* gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis / Tsukanov A.S. [et al.] // Russian journal of Genetics. 2017.53(3).369-375. DOI: 10.1134/S1022795417030139

19. Novel Genetic Causes of Gastrointestinal Polyposis Syndromes / Jelsig A.M. [et al.] Appl Clin Genet. 2021.14. 455-66. DOI: 10.2147/TACG.S295157

## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

С.К. Кононова, В.М. Николаев, Д.М. Винокурова,  
О.Г. Сидорова, А.Н. Романова

# ОТНОШЕНИЕ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА К ЭТИЧЕСКИ СПОРНЫМ ВОПРОСАМ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.13

УДК 616-056.7-053.81

Обсуждены результаты анкетирования молодых людей г. Якутска по этически сложным вопросам пренатального (дородового) ДНК-тестирования наследственных болезней. Подавляющее большинство считают пренатальную диагностику необходимой процедурой. Анализ отношения молодежи к этически спорным вопросам пренатальной диагностики (ПД) выявил, что на решение прервать беременность после ПД влияет тяжесть поражения плода. При сравнении с подобными опросами в других странах молодые люди репродуктивного возраста г. Якутска показали более низкие значения в вопросе о прерывании беременности при ПД синдрома Дауна (49%), а при ПД наследственной глухоты ответы о прерывании беременности составили 19%.

**Ключевые слова:** пренатальная диагностика, биоэтика, анкетирование, молодежь, наследственные болезни.

The results of a survey of young people in Yakutsk on ethically complex issues of prenatal (prenatal) DNA testing of hereditary diseases are discussed. The overwhelming majority (74%) consider prenatal diagnosis to be a necessary procedure. An analysis of the attitude of young people to ethically controversial issues of prenatal diagnosis revealed that the decision to terminate pregnancy after PD is influenced by the severity of fetal damage. When compared with similar surveys in other countries, young people of reproductive age Yakutsk showed lower values in the issue of termination of pregnancy with Down syndrome (49%), and in the ethically controversial issue of termination of pregnancy by a deaf child - 19%.

**Keywords:** prenatal diagnostics, bioethics, questionnaire, youth, hereditary diseases.

**Введение.** Пренатальная диагностика (ПД) является современным способом диагностики состояния плода, обнаружения возможных патологий во время беременности при разных сроках гестации. Применяются различные методы диагностики и их комбинации: ультразвуковые, биохимические, цитогенетические, молекулярно-генетические, при этом используют инвазивные и неинвазивные методы исследования плода [2].

Согласно европейскому руководству, цель ПД определяется как «предоставление услуг по пренатальному диагностическому тестированию (для генетических заболеваний), которые позволяют семьям делать осознанный выбор в соответствии с их индивиду-

альными потребностями и ценностями и которые помогают им справиться с результатами такого тестирования» [20].

При ПД наследственных моногенных заболеваний полученный с помощью хорионбиопсии на ранних сроках беременности материал плода подвергают обработке для выделения ДНК из клеток, затем проводят молекулярно-генетический анализ по обнаружению повреждений (мутаций) в гене. В настоящее время методов исследования генома огромное множество, от прямой ПЦР-диагностики по обнаружению мутации до анализа полногеномного секвенирования ДНК индивида. Современные технологии исследования генома выявляют мутантные варианты генов и вариации генетических маркеров, связь которых с патологией в основном основана на расчете вероятности развития болезни. ПД - это сложная и дорогостоящая процедура диагностики, часто она сопряжена с морально-этическими проблемами как для специалистов-генетиков, так и для семьи, подвергающейся ПД и принимающей сложное решение для ее проведения [22]. Основными биоэтическими проблемами являются информированное согласие на ПД, автономия личности, право на свободу репродуктивного решения [4]. В случаях риска тяжелых аномалий

плода, определяющих его нежизнеспособность, или высокой вероятности врожденной формы наследственного заболевания семья принимает эмоционально тяжелое решение о прерывании беременности, известно, что от 80 до 90% семей принимают решение об аборте [6,10,18]. Остальная небольшая доля семей принимает решение о пролонгировании беременности пораженным плодом в силу своих моральных установок или религиозных убеждений [13].

Существуют сложные и спорные этические вопросы, касающиеся пренатальной диагностики патологий плода, не влияющих на его жизнеспособность. Например, оправдано ли прерывание беременности при заболеваниях с варьирующими проявлениями гена (пенетрантностью), когда обнаруженная мутация не позволяет определенно предсказать о развитии заболевания у ее носителя или является ли основанием для прерывания беременности мутация с поздним проявлением, которая приведет к заболеванию индивида в зрелом возрасте [1].

Изучение общественного мнения о применяемых генетических технологиях в практической медицине Республики Саха (Якутия) проводится в рамках социологического опроса. Проведенное исследование позволит оценить восприятие и мышление населения,

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с., [konsard@rambler.ru](mailto:konsard@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2143-0021>, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., [nikolaev1126@mail.ru](mailto:nikolaev1126@mail.ru), **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., <https://orcid.org/0000-0001-7089-6736>, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, <https://orcid.org/0000-0002-4817-5315>.

**ВИНОКУРОВА Декабрина Михайловна** – к.соц.н., доцент Институт психологии СВФУ им. М.К. Аммосова, <https://orcid.org/0000-0003-3259-3907>.

что является актуальным для определения ряда принципиальных вопросов, касающихся области регулирования исследований генома человека.

**Целью** данной статьи является анализ результатов анкетирования по спорным этическим вопросам ПД наследственных заболеваний и отношения к ПД молодых людей репродуктивного возраста, проживающих в г. Якутске.

**Материалы и методы.** Анкетирование проводилось в г. Якутске стандартизированным методом выборочного заочного опроса респондентов. Количество заполнивших вопросы анкеты составило 300 чел. Социологическое исследование было проведено с целью изучения отношения населения г. Якутска к ДНК-диагностике наследственных болезней как новому методу, применяемому в практической медицине Республики Саха (Якутия). Анкета состояла из 24 разных типов вопросов: вопросы с выбором ответа; дихотомические (да, нет); матричные вопросы (вопрос в виде таблицы, где нужное значение необходимо отметить «галочкой»). Задавались открытые вопросы, например: Если Вы считаете, что дородовую диагностику делать не нужно, то почему? (укажите свои варианты).

Данные анкет были обработаны в программном приложении IBM SPSS Statistics 22. Доверительная вероятность составила 95%. Доверительный интервал ( $\pm\%$ ) 5,66. При сравнении групп по ответам респондентов использовали критерий  $\chi^2$  и критерий Фишера (F) для малых выборок.

Результаты анализа отношения молодых людей к вопросу о применении генетического тестирования (1 часть анкеты) нами опубликованы в научном журнале International Journal of Circumpolar Health (2020) [12].

В данной статье обсуждаются результаты анкетирования молодых людей репродуктивного возраста, проживающих в г. Якутске, по ряду вопросов о пренатальном (дородовом) ДНК-тестировании наследственных болезней. Социально-демографические характеристики респондентов представлены в табл. 1.

Подавляющее большинство (75%) респондентов были представителями саха в возрасте 29 лет.

**Результаты и обсуждение.** Результаты опроса респондентов к пренатальной (дородовой) диагностике представлены в табл. 2. Мы предоставили возможность тем респондентам, кто ответил «нет», высказать свое

мнение с помощью открытого вопроса: «Почему не надо делать дородовую диагностику плода?». Так, были получены разные ответы респондентов: большинство указали на возможный риск для плода, высказали позицию «лучше ничего не знать», беспокоились за супругу, говорили «на всё воля Божья».

Подавляющее большинство молодых людей (74%) г. Якутска считают пренатальную диагностику нужной и необходимой процедурой. С нашими данными согласуется исследование Julian-Reynier (1993), где женщины репродуктивного возраста в Италии также высказали мнение о полезности ПД трисомии 21 (болезни Дауна), 78% опрошенных желали бы провести тест даже при 1%-ном риске трисомии 21[11]. Можно представить, что для большинства людей явилось бы благом предотвращение рождения детей с ограниченными возможностями, но в обществе также существует движение за права инвалидов, считается, что инвалидизирующие заболевания обязательно должны наносить ущерб перспективам людей с особенностями или членов их семей вести достойную жизнь [15].

После проведения ПД и получения информации о поражении плода тяжелой патологией беременной женщине или супругам приходится принимать сложное решение о прерывании или

продолжения беременности [16]. Это достаточно стрессовый процесс, где требуются дополнительная информация для родителей и поддержка со стороны специально подготовленных медицинских работников или клинических психологов [6,9,19,21]. В опросе 207 семейных пар, проведенном Quadrelli R (2007), с целью узнать о решениях родителей прервать или продолжить беременность после ПД хромосомных аномалий были получены следующие результаты: столкнувшись с синдромом Дауна или анеуплоидией, при которых ожидался тяжелый прогноз, 89 и 96% пациенток соответственно решили бы прервать беременность, а при низких рисках аномального клинического фенотипа при хромосомных патологиях до 90% пациенток пролонгировали бы беременность [17]. В нашем опросе при прогнозе болезни Дауна 49% респондентов могли бы прервать беременность (рисунок).

Сложной и спорной этической проблемой является вопрос о прерывании беременности (по результатам ПД) при патологиях, не несущих риска для жизни (глухота, слепота) или аномальном фенотипоме, например, низкий рост, укороченные конечности, лицевые дисморфизмы и др.[5]. Примером сложной биоэтической проблемы является возможность ПД распространенного в якутской популяции (12,72:100000) 3М синдрома, или якутского синдро-

Таблица 1

## Социально-демографические характеристики респондентов

Характеристики	Количество (n=300)	%
Пол:		
Женский	146	48,7
Мужской	154	51,3
Возраст:		
среднее	29,7	
медиана	23	
мода	22	
Семейное положение:		
Не замужем (не женат)	170	56,7
Замужем (женат)	84	28,0
Образование:		
Высшее (незаконч. высшее)	214	71,3
Среднее специальное (среднее)	80	26,7
Наличие детей:		
Детей нет	197	65,7
Один и более детей	103	34,3
Занятость:		
Студент (учащийся)	180	60,0
Работающий в различных сферах	143	47,7
Национальность:		
Саха	225	75,0
Другие национальности	75	25,0



Таблица 2

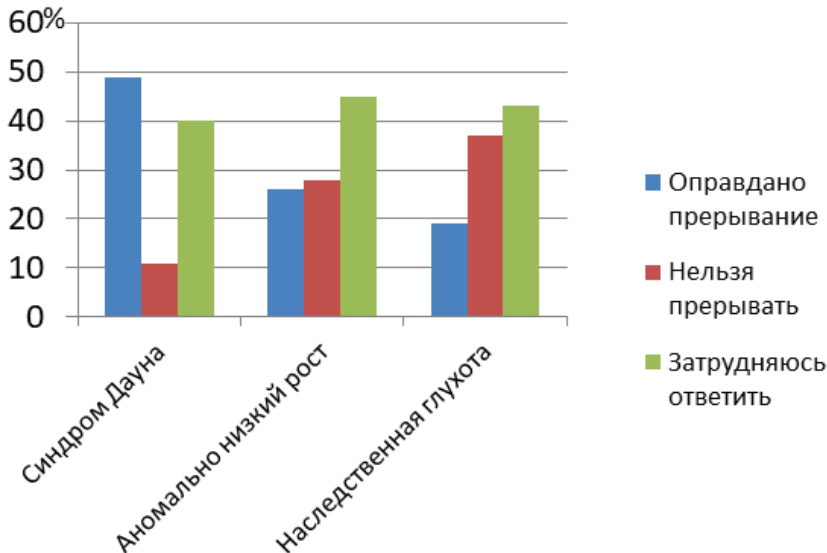
Ответы респондентов на вопрос: «Как Вы относитесь к дородовой ДНК-диагностике?»

Варианты ответов	Кол-во чел.	%
Считаю ее полезной и нужной	222	74
Считаю, что ее не нужно делать	30	10
Затрудняюсь ответить	43	14,3
Другое	5	1,7
Всего	300	100

ма низкорослости (ЯСН) [14]. По описанию Maksimova et al., 2007, у всех больных ЯСН имеются характерные клинические признаки и фенотип: отставание в росте и физическом развитии с первых месяцев жизни, большая голова, лицевые дизморфии, короткая и широкая грудная клетка, выступающий живот, поясничный лордоз, мышечная гипотония и др., при этом по моторному и половому развитию отставания не наблюдается, интеллект не нарушен, больные умственной отсталостью не страдают [14]. В случаях ПД ЗМ синдрома родителям предоставляют информацию о риске рождения ребенка с данной патологией и возможных сложностях жизни ребенка в социуме, где его могут ожидать различные проблемы, связанные с низким

ростом. По данным Л.В. Готовцевой (2014), за пять лет проведено 40 процедур ПД ЗМ синдрома и выявлено 11 плодов с мутацией *CUL7* [3]. Данных о количестве пролонгированных или прерванных беременностей нет, так как биоэтические проблемы данной моногенной патологии не исследовались и этические правила ПД и ДНК тестирования ЯСН отсутствуют.

Fu et al., 2016 исследовали этически спорные вопросы ДНК-тестирования и пренатальной диагностики рецессивных форм наследственной глухоты анкетированием студентов колледжа в Шанхае. После того как была предоставлена краткая письменная информация с использованием в качестве примера *GJB2*, наиболее распространенного рецессивного гена глухоты, 67,7% респондентов выразили заинтересованность в том, чтобы узнать, являются ли они носителями мутаций *GJB2* с помощью генетического тестирования. В гипотетических обстоятельствах наличия рецессивной мутации *GJB2* 86,9% предложили бы своим партнерам также пройти тест. В случае, если оба были носителями, 88,7% подумали бы о пренатальной диагностике, а 80,7% – о прерывании нарушенной беременности [8]. В другом исследовании Deng et al., 2018, полагает, что протокол ПД и генетического консультирования содержит подробную информацию, которая может помочь парам из семей высокого риска в подготовке к рождению ребенка и планировании семьи в будущем. Для пораженных мутацией новорожденных ПД и генетическое консультирование обеспечили бы реализацию стратегии "ранний скрининг, ранняя диагностика, раннее вмешательство"[7].



Ответы респондентов на вопрос: «Как Вы считаете, насколько оправдано прерывание беременности по результатам дородовой диагностики?»

Таблица 3

Сравнение мнений двух групп респондентов о прерывании беременности по результатам ПД

Как Вы относитесь к дородовой ДНК-диагностике?	Считаю ПД полезной и нужной				Считаю, что ПД не нужно делать				X <sup>2</sup>	p	F(p)
	Оправдано прерывание		Нельзя прерывать		Оправдано прерывание		Нельзя прерывать				
Как Вы считаете, насколько оправдано прерывание беременности по результатам дородовой диагностики?	n	%	n	%	n	%	n	%			
Синдром Дауна	119,000	83,217	24,000	16,783	13,000	72,222	5,000	27,778	0,607	0,435	0,608
Аномально низкий рост	70,000	52,632	63,000	47,368	9,000	52,941	8,000	47,059	0,000	0,980	1,000
Наследственная глухота	46,000	34,586	87,000	65,414	7,000	43,750	9,000	56,250	0,520	0,470	0,581

С помощью анкетирования мы выяснили отношение молодых людей г. Якутска к этически спорным вопросам прерывания беременности по результатам ПД. Гипотетический вопрос в виде таблицы: «Как Вы считаете, насколько оправдано прерывание беременности по результатам дородовой диагностики?» был разделен на более конкретные вопросы: наиболее известная и тяжелая патология – синдром Дауна и этически спорные для прерывания беременности аномально низкий рост (карликовость), а также возможная пораженность плода наследственной глухотой (рисунок).

По результатам нашего анкетирования, на решение прервать беременность после ПД влияет тяжесть поражения плода. Так, 49% опрошенных молодых людей репродуктивного возраста считают оправданным прерывание беременности при угрозе синдрома Дауна, 26% - при угрозе аномально низкого роста (карликовости). В отличие от китайской молодежи, где высок показатель желания прервать беременность глухим ребенком (80,7%), лишь 19% наших респондентов допускает прерывание беременности при угрозе глухоты у будущего ребенка. Заслуживающим особого внимания результатом анкетирования является то, что во всех трех случаях (синдром Дауна – 40%, карликовость – 45, глухота – 42%) респонденты затруднились ответить на этически сложный вопрос о прерывании беременности при заданных гипотетических патологиях. Это, по нашему мнению, еще раз подтверждает вывод об особой ценности любых детей для якутов, как особенности национального менталитета. Мы разделили респондентов на две группы: положительно и отрицательно ответивших на вопрос: «Как Вы относитесь к дородовой ДНК-диагностике?» и сравнили их между собой по отношению к вопросам о прерывании беременности при ПД синдрома Дауна, аномально низкого роста и наследственной глухоты (табл. 3). Статистически значимых различий при сравнении данных групп мы не обнаружили, что свидетельствует об отсутствии связи между отношением респондентов к ПД как к полезной/ненужной процедуре и собственным желанием прервать беременность при той или иной патологии.

**Заключение.** Анализ отношения молодежи г. Якутска к этически сложным вопросам пренатальной диагностики выявил, что на решение прервать беременность после ПД влияет

тяжесть поражения плода. По сравнению с подобными опросами, проведенными исследователями в других странах, молодые люди репродуктивного возраста г. Якутска показали более низкие значения при вопросе о прерывании беременности при ПД синдрома Дауна (96% в Италии, 49% в Якутске), а в этически спорном вопросе прерывания беременности глухим ребенком решились бы на аборт 80,7% респондентов в Шанхае и 19% - в Якутске.

Подтвержден вывод об особой ценности любых детей для якутов как особенности национального менталитета, 75% респондентов были представителями саха.

Нет связи между отношением респондентов к ПД как к полезной/ненужной процедуре и собственным желанием прервать беременность при той или иной патологии.

Развитие и использование генетических технологий - пренатальной диагностики для «отбора» здорового плода и в будущем редактирования генома для изменения генома эмбрионов - приводит к дискуссиям об этичности использования достижений генетики. Есть ли черта, перед которой надо остановиться в практическом применении достижений генетики и где она проходит? Какое генетическое тестирование полезно, а что следует признать этически неприемлемым? В поиске ответов на эти вопросы необходимо изучать общественное мнение.

## Литература

- Ижевская В.Л. Этические проблемы применения новых технологий анализа генома в пренатальной диагностике // Философские проблемы биологии и медицины: Сборник статей / Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Московское философское общество. Вып. 9: Общество с ограниченной ответственностью "Навигатор", 2015. С. 125-128.
- Izhevskaya V.L. Ethical problems of application of new genome analysis technologies in prenatal diagnostics // Philosophical problems of biology and medicine: Collection of articles / Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow Philosophical Society. Volume Issue 9 : Navigator Limited Liability Company, 2015. – pp. 125-128.
- Кашеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 2. С. 33-39. DOI 10.17816/JOWD66233-39.
- Kascheeva T.K. et al. New technologies and trends in the development of prenatal diagnostics // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2017. – Vol. 66, No. 2. pp. 33-39. DOI 10.17816/JOWD66233-39.
- Пренатальная диагностика в Республике Саха (Якутия) / Л.В. Готовцева, А.Л. Сухомя-

сова, Т.Ю. Павлова [и др.] // Генетические исследования населения Якутии. Якутск, 2014. С. 245-259.

Gotovtseva L.V. et al. Prenatal diagnostics in the Republic of Sakha (Yakutia) in the book Genetic studies of the population of Yakutia // Agency CIP RBR Sakha: Yakutsk, 2014. - pp.245-259.

4. Benn P.A., Chapman A.R. Ethical challenges in providing noninvasive prenatal diagnostics // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2010. V. 22.P. 128—134.

5. Crowe L, Graham RH, Robson SC, Rankin J. Negotiating acceptable termination of pregnancy for non-lethal fetal anomaly: a qualitative study of professional perspectives. BMJ Open. 2018; 8(3):e020815. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020815.

6. Denney-Koelsch E, Cote-Arsenault D. Life-limiting fetal conditions and pregnancy continuation: parental decision-making processes. BMJ Support Palliat Care. 2021;bmj-sp-2020-002857. doi: 10.1136/bmj-sp-2020-002857.

7. Deng Y, Sang S, Wen J, Liu Y, Ling J, Chen H, Cai X, Mei L, Chen X, Li M, Li W, Li T, He C, Feng Y. Reproductive guidance through prenatal diagnosis and genetic counseling for recessive hereditary hearing loss in high-risk families. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018; 115:114-119. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.08.026.

8. Fu X, Cai Y, Hu Y, Liu J, Yang T. Attitudes toward carrier screening and prenatal diagnosis for recessive hereditary deafness among the educated population in urban China. Am J Med Genet A. 2016; ;170(12):3180-3184. doi: 10.1002/ajmg.a.37932.

9. Godino L, Pompili E, D'Anna F, MorSELLI-Labate AM, Nardi E, Seri M, Rizzo N, Pili G, Turchetti D. Attitudes of women of advanced maternal age undergoing invasive prenatal diagnosis and the impact of genetic counselling. Eur J Hum Genet. 2016 ;24(3):331-7. doi: 10.1038/ejhg.2015.116.

10. Hawkins A, Stenzel A, Taylor J, Chock V, Hudgins L. Variables influencing pregnancy termination following prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormalities. J Genet Couns. 2012;22(2):238-48. https://doi.org/10.1007/s10897-012-9539-1.

11. Julian-Reynier C, Macquart-Moulin G, Moatti JP, Loundou A, Aurran Y, Chabal F, Aymé S. Attitudes of women of childbearing age towards prenatal diagnosis in southeastern France. Prenat Diagn. 1993;13(7):613-27. doi: 10.1002/pd.1970130712.

12. Kononova S, Vinokurova D, Barashkov NA, Semenova A, Sofronova S, Oksana S, Tatiana D, Struchkov V, Burtseva T, Romanova A, Fedorova S. The attitude of young people in the city of Yakutsk to DNA-testing. Int J Circumpolar Health. 2021;80(1):1973697. doi: 10.1080/22423982.2021.1973697.

13. Lotto R, Smith LK, Armstrong N. Diagnosis of a severe congenital anomaly: A qualitative analysis of parental decision making and the implications for healthcare encounters. Health Expect. 2018;21(3):678-684. doi: 10.1111/hex.12664.

14. Maksimova N, Hara K, Miyashia A, et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel CUL7 mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. J Med Genet. 2007;44(12):772-8. doi: 10.1136/jmg.2007.051979.

15. Parens E, Asch A. Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9(1):40-7. doi: 10.1002/mrdd.10056.

16. Pop-Tudose ME, Popescu-Spineni D, Armean P, Pop IV. Attitude, knowledge and in-

formed choice towards prenatal screening for Down Syndrome: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 ;18(1):439. doi: 10.1186/s12884-018-2077-6.

17. Quadrelli R, Quadrelli A, Mechoso B, Laufer M, Jaumandreu C, Vaglio A. Parental decisions to abort or continue a pregnancy following prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in a setting where termination of pregnancy is not legally available. *Prenat Diagn*. 2007 ;27(3):228-32. doi: 10.1002/pd.1651.

18. Shaffer BL, Caughey AB, Norton ME. Variation in the decision to terminate pregnancy

in the setting of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2006;26:667–71. <https://doi.org/10.1002/pd.1462>.

19. Savulescu J. Is current practice around late termination of pregnancy eugenic and discriminatory? *Maternal interests and abortion*. *J Med Ethics*. 2001;27(3):165-71. doi: 10.1136/jme.27.3.165.

20. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *Eur J Hum Genet*. 2014 ;22(5):580-6. doi: 10.1038/ejhg.2013.205.

21. Tschudin S, Huang D, Mor-Gültekin H,

Alder J, Bitzer J, Tercanli S. Prenatal counseling—implications of the cultural background of pregnant women on information processing, emotional response and acceptance. *Ultraschall Med*. 2011 ;32 Suppl 2:E100-7. doi: 10.1055/s-0031-1281665.

22. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J; GENETICS COMMITTEE. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(7):656-668. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30205-X.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

С.А. Богачевская, С.Н. Киселев, Н.А. Капитоненко,  
А.Н. Богачевский

# СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСОВ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.14

УДК 614.252.1:379.046.4:303.442

С целью выявления динамики и потенциала развития изменений в системе медицинского образования проведен социологический опрос врачей различных специальностей в два временных этапа: на начальной стадии практического внедрения системы и через 7-9 лет. По результатам исследования выявлено, что на начальном этапе преобладали более негативное отношение к системе непрерывного медицинского образования, обусловленное как низким информированием потенциальных пользователей, так и дефектами организации системы (работа портала, дефекты законодательной базы, проблемы организационного характера). На втором этапе исследования выявлена определенно положительная динамика по перечисленным направлениям, кроме того, обсуждались вновь возникшие проблемы в процессе применения новой системы образования и вероятные пути их решения. В условиях начальной фазы реформирования медицинского образования основная часть целевой аудитории оставалась неподготовленной. С течением времени наблюдения прослеживается упорядочение процесса включения специалистов здравоохранения в модель непрерывного медицинского образования и проведения соответствующих мероприятий в новой системе постдипломного образования. Тем не менее пробелы в законодательстве, не решенные до сих пор, снижают эффективность внедряемой системы. Дальнейшее активное взаимодействие контролирующих систем и регулирующих органов с непосредственными участниками исполнительных процессов в сфере медицинского образования необходимо для повышения общей удовлетворенности граждан работой системы российского здравоохранения.

**Ключевые слова:** непрерывное медицинское образование, социологическое исследование, образовательные модули

The aim of the research is a sociological survey of doctors of various specialties to identify the dynamics and potential for the development of changes in the system of medical education: at the initial stage of the practical implementation of the system and 7-9 years. According to the results of the study, it was revealed that more negative attitudes towards the system of continuing medical education prevailed at the initial stage, due to both low information of potential users and defects in the organization of the system (functioning of the Internet platform, defects in the legislative framework, organizational problems). At the second stage of the research, a definitely positive trend was revealed, in addition, new problems of applying this education system and possible ways to solve them were discussed. In the initial phase of reforming medical education, the main part of the target audience remained unprepared. Over the course of observation, a streamlining of the process of including healthcare professionals in the model of continuous medical education and carrying out appropriate activities within the new system of postgraduate education was observed. Further active interaction of control and regulatory systems with direct participants in the executive processes of medical education is necessary to increase the overall satisfaction of citizens with the work of the Russian healthcare system.

**Keywords:** continuing medical education, sociological research, educational modules.

**БОГАЧЕВСКАЯ Светлана Анатольевна** – к.м.н., врач функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии МЗ РФ (г. Хабаровск); доцент Ин-та непрерывного проф. образования и аккредитации Дальневосточного ГМУ, [bogachevskayasa@gmail.com](mailto:bogachevskayasa@gmail.com), ORCID 0000-0001-7150-2620; **КИСЕЛЕВ Сергей Николаевич** – д.м.н., зав. кафедрой, проректор по учебно-воспитательной работе, проф. Дальневосточного ГМУ, ORCID 0000-0003-2047-9824; **КАПИТОНЕНКО Николай Алексеевич** – д.м.н., проф. Дальневосточного ГМУ; **БОГАЧЕВСКИЙ Александр Николаевич** – врач сердечно-сосудистой хирург, зав. отд. Сахалинской областной клинической больницы, ORCID 0000-0002-5319-027X.

**Введение.** Государственная политика в отношении дополнительной профессиональной подготовки медицинских и фармацевтических специалистов направлена на эффективное управление качеством медицинской помощи в Российской Федерации.

Развитие непрерывного профессионального образования в сфере здравоохранения осуществляется в рамках федеральных законов и приказов Минздрава [4, 6-8], предусматривающих переход от традиционного постдипломного повышения квалификации 1



раз в 5 лет к новым образовательным практикам: непрерывное медицинское образование (НМО) и аккредитация при прохождении пятилетнего цикла обучения. Еще на начальном этапе выявились сложности организационного и мотивационного характера. Ожидается, что регулирующие документы с течением времени наблюдения должны упорядочить процесс проведения и повысить эффективность новой модели постдипломного образования.

**Материалы и методы.** Объектом наблюдения стали специалисты с высшим медицинским образованием из девяти субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО). Для получения научной информации использован социологический метод исследования. Единицы наблюдения определялись методом простой случайной выборки. Периоды наблюдения составили 2,5 года (2013–2015 гг.) и 1 год (2022 г.). В исследовании приняли участие врачи различных специальностей, включая организаторов здравоохранения (341 респондент в первом периоде наблюдения и 93 респондента во втором). Сбор первичной информации осуществлялся на обоих этапах путем анкетированного опроса. Анкета, разработанная авторами в соответствии с отечественными и зарубежными методическими рекомендациями по медико-социологическому мониторингу [13, 15], состояла из 30 вопросов. В анкетах затрагивались основные положения реформы образования специалистов здравоохранения, оценки респондентами доступности и качества медицинской помощи, индивидуальной информированности спе-

циалистов в сфере профессионального образования с использованием закрытых и полужакрытых вопросов. Полученные данные оценивались путем вычисления относительных величин и ошибок относительных величин, а также сравнительного анализа.

**Результаты исследования.** Из общего числа респондентов на первом этапе 89 составили мужчины (26 %), 252 – женщины (74 %), на втором этапе - 21 мужчина (23 %) и 72 женщины (77%). Респонденты в возрасте 51–60 лет сформировали самые многочисленные группы на обоих этапах наблюдения (33 % на первом этапе и 29% на втором). Следует отметить, что ко второму этапу исследования каждый из опрошенных медицинских работников (100%) был уже знаком с данной системой: участие в НМО активно принимали 87 специалистов из 93. Положительная динамика по основным вопросам дополнительного профессионального образования (ДПО) среди анкетированных представлена в таблице.

Как и на первом этапе исследования, выявилась потребность в новой информации в работе по специальности и, в частности, в повышении уровня знаний в разделе сердечно-сосудистой патологии. Техническая возможность использовать интернет увеличилась и составила 93,5% в сравнении с 89,5% [2]. Из 6 чел. в опросе 2022 г., не использующих интернет в работе, пятеро планировали завершить работу по специальности ко времени персональной периодической аккредитации. К внедрению стандарта НМО половина всех опрошенных на первом этапе исследования отнеслась отрица-

тельно, а треть затруднилась ответить на вопрос. Повторный опрос показал значительное улучшение восприятия системы НМО (положительные отзывы уже у 47,3% (44) опрошенных, преимущественно прошедших этап периодической аккредитации, против 13,3±1,8 % респондентов первого этапа). При этом субъективное объяснение негативной оценки преобразований анкетированными существенно не изменилось: система «до сих пор не до конца разработана», не хватает доступной информации на заданную тему. В опросе 2013–2015 гг. 23,0±3,2% респондентов отметили возможность освоения новых практических навыков при условии обязательного отрыва от производства в качестве несомненного положительного момента новой системы образования. При повторном опросе 2022 г. стало очевидно, что обучение работодатель имеет возможность организовать зачастую без отрыва от рабочего места, что более 35% (35,5±5,0%) респондентов отметили уже как негативный фактор.

**Обсуждение полученных данных.** Необходимость изменений существующей системы образования в здравоохранении не потеряла свою актуальность: по мнению экспертов, знания полностью обновляются каждые 6 лет (на 15% в год) [16]. Негативное отношение медицинских работников к системе НМО на первом этапе исследования (2013–2015 гг.) определялось повышенным уровнем недоверия к нововведениям Минздрава России и его способности реализовать поставленные перед ним задачи. Очевидно, что отношение медицинских работников к

#### Динамический опрос специалистов здравоохранения о состоянии системы дополнительного профессионального образования

Вопрос	Ответы 2013-2015 гг. (p±m), % n-341 (*n-174)			Ответы 2022 г. (p±m), % n-93		
	Положительный	Отрицательный	Затруднились ответить	Положительный	Отрицательный	Затруднились ответить
Как вы относитесь к внедрению стандарта НМО?	13,3±1,8	50,5±2,7	36,4±2,6	47,3±5,2	32±4,8	20,7±4,2
Считаете ли вы, что специалист сам должен оплачивать свое обучение?	7±1,4	82,6±2,1	10,0±1,6	10±3,1	72±4,7	18±4,0
Испытываете ли вы потребность в новой информации по специальности?*	85,1±2,7	8,0±2,1	6,9±1,9	82±4,0	13±3,5	5±2,3
Испытываете ли вы потребность в новой информации по современным методам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний?*	85±2,4	7,5±2,0	4,0±1,5	78±4,3	6,5±2,6	5,5±2,4
Используете ли вы в своей работе медицинскую информацию из сети интернет?*	86,2±2,6	11,5±2,4	2,3±1,1	92±2,8	6,5±2,6	-

новой системе НМО со временем ее применения улучшилось. С одной стороны, за счет того, что число образовательных программ ДПО и их участников динамично растет в связи с включением НМО в процесс периодической аккредитации специалистов. С другой стороны, больше положительных отзывов получено с учетом динамических поправок в законодательстве от начала практического использования (не пилотного проекта) новой системы образования [11]. Тем не менее общее число положительно отзывавшихся респондентов пока только приближается к 50%. Поверхностное представление о НМО и нежелание в целом его воспринять выявилось у 36,4 % опрошенных [2]. Не знали основных положений НМО 28,7% респондентов (98), 55,4% (189) жаловались на нехватку информации о НМО [2]. К 2022 г. затруднились ответить на вопросы по организации НМО уже менее трети респондентов – 30,1% (28). На первом этапе исследования ни один из респондентов не обратил внимания на то, что в новой системе количество требуемых учебных часов за 5 лет существенно возросло: со 144 до 250, что дополнительно свидетельствовало о низкой информированности медработников о системе НМО. Второй этап опроса респондентов показал, что сокращение количества учебных часов, которое потребуется потратить на повышение уровня знаний, до 144 ч имело положительный отзыв у 26% (24) анкетированных. Система образовательных кредитов пришла к нам из-за рубежа, где она достаточно распространена [17]. Вливаясь в отечественные условия, система стала обрастать своими особенностями, зачастую не в пользу ее самой. Если на первом этапе исследования опрошенные обосновывали свой негатив к вводимой системе НМО преимущественно тем, что к 2015 г. не были созданы необходимые условия для ее осуществления и функционирования системы, то на данный момент в новых условиях появилась возможность формального обучения и получения соответствующих документов. Подобное стало возможным в связи с тем, что часть образовательных организаций ДПО имеют возможность обходить требования. Не имея отношения к медицинскому образованию, не располагая ресурсами и преподавательским составом для реализации программ подготовки врачей, данные организации получают образовательные лицензии и проводят обучение без ограничений по специальностям,

в том числе медицинским. Способствуют тому рост заинтересованных лиц и недоработки в действующих нормативных документах. Заинтересованными лицами становятся медицинские работники (в особенности более опытное поколение), которые не считают необходимым повышать уровень собственной квалификации на циклах дополнительных вузовских программ (циклах повышения квалификации), просто имея возможность не тратить на образование время в силу низкой заинтересованности в собственном профессиональном росте, либо считая полученные подобным образом знания устаревшими. Создается фактически правомочная система, позволяющая даже мотивированным в обучении специалистам обходить требования ДПО, не занимаясь повышением квалификации по дополнительным программам. Сохраняющаяся проблема кадрового дефицита (в особенности в малых городах и сельской местности) в совокупности с появившимися возможностями «обхода» обязательных очных форм обучения провоцирует руководителей медицинских учреждений на формальное очное обучение в реальности без отрыва от производства даже на фоне сокращения количества набираемых часов (баллов) с 250 до 144 [8,11]. В итоге на платной основе специалист может формально пройти обучение по любой специальности без конфликтов на месте работы.

Один из трех основных компонентов набора баллов в системе НМО - различные мероприятия (конференции, съезды и т.д.) в очном формате - по-прежнему большинству специалистов остаются недоступны, а внедренный online-формат при всех попытках «привязать» участников мероприятия к прослушиванию докладов имеет возможность формального присутствия, участие зачастую осуществляется параллельно с рабочим процессом (работу в дни мероприятий «никто не отменял»). Электронные образовательные модули не достаточны для освоения пятилетней программы, их количество и качество должно быть регламентировано. Кроме того, нет единых требований к смысловому наполнению модулей. Для повышения мотивации специалистов к обучению активно решается вопрос дистанционного обучения. Сложнее обстоит проблема обучения в удобное для врачей время [1]. Временные ограничения online мероприятий для отдельных регионов страны, имеющей 9 часовых поясов, в лучшем случае решаются по-

средством передачи записей мероприятий в offline режиме, а, зачастую, не решаются вообще и становятся проблемами обучающегося. Результаты опроса 4276 респондентов на образовательной платформе Министерства здравоохранения показали, что 56% специалистов со стажем менее 5 лет не поддерживают использование интернет-контента в системе НМО, при этом 41% имеющих более длительный стаж высказали противоположное мнение [3]. В данных условиях, вероятно, молодые специалисты испытывают не только недостаток знаний, но и недостаток живого общения с более опытными коллегами. Проблему частично можно будет решить, включая в контент практико-ориентированные циклы. В то же время проблема практико-ориентированности остается актуальной в условиях коротких циклов обучения в системе НМО.

На втором этапе исследования 36,6% (34) респондентов самостоятельно отметили положительный эффект от зачета набранных баллов по смежным специальностям. Данный алгоритм, действительно, значительно облегчил работу в системе для врачей, имеющих несколько специальностей. Практическое использование системы НМО показало, что при всем плюсе перезачетов баллов по смежным специальностям имеются и минусы. Вариант перезачетов, положительно сказывающийся на опыте по специальности: циклы для клинических специальностей по различным диагностическим методикам и, наоборот, для специалистов-диагностов – по клиническим аспектам патологии. Вариант применения, не оказывающий влияние на навыки по основной специальности: циклы по общеобразовательным программам (например, по актуальным инфекционным заболеваниям, переливанию крови, проведению предрейсовых осмотров и т.д.) которые к тому же обязательны к прохождению. В итоге, реальна ситуация, когда за 5-летний период обучения специалист может не набрать образовательные циклы непосредственно по специальности. Активно внедряемое подобным образом междисциплинарное обучение должно более гармонично встраиваться в основной процесс пятилетнего непрерывного образования специалиста. В итоге, более оптимальным вариантом 5-летнего цикла обучения представляется обязательная комбинация очных циклов преимущественно по специальности (2 из 5), заочных циклов пре-

имущественно по смежным специальностям (2 из 5) и практические навыки (симуляционные центры – 1 цикл). Стоит, однако, понимать, что симуляционное обучение не может заменить клинического опыта, а лишь является его ценным дополнением [9,17]. Непрерывное медицинское образование остается объектом государственного регулирования. Тем не менее пробелы в законодательстве, не решенные до сих пор, снижают эффективность внедряемой системы. Предполагаемый на первом этапе исследования рост формального отношения к образованию [2] получил в данных условиях дополнительные предпосылки. С целью преодоления проблем НМО созданы специальные организации и объединения, например, ассоциация "Росмедобр" (объединение преподавателей медицины, <https://www.gosmedobr.ru/>), однако на сегодняшний день их усилий недостаточно в борьбе с нерешенными пробелами в законодательстве. До сих пор больше половины граждан не удовлетворены работой системы российского здравоохранения (53% в 2008 г., 59 - в 2014, 58% в 2019 г.) и все больше граждан с пессимизмом относятся к перспективе развития отечественного здравоохранения в последующее десятилетие (2008 г. – 18%, 2014– 24, 2019 – 30%) [16]. Помимо рекомендованных ранее мероприятий по повышению эффективности правового регулирования в сфере ДПО и развития профессиональных сообществ [12], имеет смысл в рамках развития качественных образовательных мероприятий для НМО более активно развивать и совершенствовать практико-ориентированные технологии и симуляционные курсы, а также вести целенаправленную подготовку квалифицированных кадровых резервов профессорско-преподавательского состава вузов. Организация образовательного процесса строится на методологии, где основой является компетентностный подход [16]. Этот подход следует дополнить адаптивным подходом, что позволит на основе обратной связи предлагать слушателям индивидуальный образовательный план. Медицинский вуз как основной организатор кадрового ресурса здравоохранения неоспоримо должен подвергнуться инновационным изменениям в системе организации непрерывной профессиональной постдипломной подготовки специалистов. Широко внедряются различные формы обучения с использованием интерактивных методов и дистанцион-

ных образовательных технологий [14]. Возможности вуза стоит использовать широко, насколько это возможно.

**Выводы.** Таким образом, с течением времени наблюдения прослеживается упорядочение в восприятии модели НМО специалистами здравоохранения и проведении соответствующих мероприятий в новой системе постдипломного образования. Улучшение в отношении к системе НМО среди медицинских работников предполагает более высокую заинтересованность в приобретении профессиональных навыков, а также повышение уровня приобретения профессиональных навыков и, соответственно, уровня оказания медицинской помощи. Для противодействия недобросовестным образовательным организациям необходимо принятие дополнительных правовых решений. Дальнейшее активное взаимодействие контролирующих систем и регулирующих органов с непосредственными участниками исполнительных процессов в сфере медицинского образования необходимо для повышения общей удовлетворенности граждан работой системы российского здравоохранения.

## Литература

- Бахтина И.С. Переломный момент в развитии непрерывного медицинского образования. Пути выхода из кризиса // Мат-лы Всероссийской конф. руководителей образовательных учреждений РФ. М., 2005.
- Bakhtina I.S. The turning point in the development of continuing medical education. Ways out of the crisis. Materials of the conference of heads of educational institutions of the Russian Federation. Moscow, 2005. URL: [http://edu.rspg.ru/site.xp/049049\\_052124049051057](http://edu.rspg.ru/site.xp/049049_052124049051057).
- Богачевская С.А., Пчелина И.В., Семенов В.Ю. К вопросу о формируемой системе непрерывного медицинского образования в России во мнениях врачей и организаторов здравоохранения Дальневосточного федерального округа // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. 3: 75-89.
- Bogachevskaia S.A., Pchelina I.V., Semenov V.Yu. On the question of the emerging system of continuous medical education in Russia in the opinions of doctors and health care organizers of the Far Eastern Federal District. Pacific Medical Journal. 2017; 3: 75-89. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.85-89.
- Валеев Р. Опрос Минздрава: медработники считают, что внедрять систему НМО не следует. 08 февраля 2018 [Электронный ресурс]. URL: <https://lekoboz.ru/professiya-farmatsevt/career/opros-minzdrava-medrabotniki-schitayut-chto-vnedryat-sistemu-nmo-ne-sleduet>.
- Захаренко Г.А., Курлянчик А.А. Особенности прохождения аккредитации в 2021 г. // Мед. образование и профессиональное развитие. 2021; 12 (2): 136–141.
- Zaharenko G.A., Kurlyanchik A.A. Features of accreditation in 2021. Meditsinskoe obrazovanie i professional'noe razvitiie. 2021; 12 (2): 136–141. (DOI: <https://doi.org/10.33029/2220-8453-2021-12-2-136-141>).
- Звонников В.И., Свистунов А.А., Семенова Т.В. Оценка профессиональной готовности специалистов в системе здравоохранения / под ред. Т.В. Семеновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272.
- Zvonnikov V.I., Svistunov A.A., Semenova T.V. Assessment of the professional readiness of specialists in the healthcare system / ed. T.V. Semenova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 272.
- Об образовании в Российской Федерации. Федеральный закон от 29.12.2012 N 273-ФЗ (последняя редакция) 29 декабря 2012 года N 273-ФЗ [Электронный ресурс]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_140174/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/).
- On Education in the Russian Federation, Federal Law. 12/29/2012 N 273-FZ (last edition) 12/29/2012 N 273-FZ [Electronic resource]. (In Russ.). URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_140174/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/).
- Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 n 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.zakonrf.info/zakon-o-zdorovye-grazhdan/>.
- On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation, Federal Law N. 323-fz of 11/21/2011 (as amended on 12/28/2022) [Electronic resource]. URL: <https://www.zakonrf.info/zakon-o-zdorovye-grazhdan/>.
- Об утверждении Положения об аккредитации специалистов № 1081 н. 22 ноября 2021. [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111300081>.
- [On approval of the Regulation on Accreditation of Specialists № 1081 n. November 22, 2021. [Electronic resource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111300081>.
- Отдельнов Л.А., Горох О.В. Современные подходы к обучению программам Point-of-care ultrasound // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2021; 12 (2): 86–94. (rosmedobr.ru).
- Otdel'nov L.A., Goroh O.V. Modern approaches to teaching programs Point-of-care ultrasound. Meditsinskoe obrazovanie i professional'noe razvitiie. 2021; 12 (2): 86–94. (rosmedobr.ru). DOI: <https://doi.org/10.33029/2220-8453-2021-12-2-86-94>.
- Официальный интернет-портал правовой информации (www.pravo.gov.ru) [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102150018>.
- Official Internet portal of legal information (www.pravo.gov.ru) [Electronic resource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102150018>.
- Приказ МЗ РФ от 28.10.2022 N 709н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» действителен до 01.01.2029 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405742919/>.
- On approval of the Regulations on the accreditation of specialists, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 28, 2022 N 709n is valid until 01.01.2029 g. [Electronic resource]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405742919/>.
- Профессор академии непрерывного профобразования Минздрава РФ Залим Балкизов: Пробелы в нормативной базе препятствуют реальному повышению квалификации врачей // Российская газета - Спецвыпуск: Фар-



мацевтика №287(8935) [Электронный ресурс]. URL: <https://rg.ru/2022/12/20/doktor-obiazan-uchitsia.html> (дата обращения: 16.02.2023).

Zalim Balkizov, Professor of the Academy of Continuous Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation: Gaps in the regulatory framework hinder real professional development of doctors. *Rossiyskaya Gazeta - Special Issue: Pharmaceutics*. 287 (8935). [Electronic resource]. URL: <https://rg.ru/2022/12/20/doktor-obiazan-uchitsia.html>.

13. Решетников А.В. Социология медицины. М.: Медицина, 2002. 975.

Reshetnikov A.V. *Sociology of medicine*. Moscow: Medicine, 2002. 975.

14. Роль медицинского вуза в реализации государственной политики в области непрерывного профессионального образования кадров для системы здравоохранения дальневосточного региона / Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Трусова Л.Н., Рассказова В.Н. //Междуна-

родный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014, 8 (4): 69-73.

The role of the medical university in the implementation of the state policy in the field of continuing professional education of personnel for the healthcare system of the Far Eastern region. Shumatov V.B., Krukovich E.V., Trusova L.N., Rasskazova V.N. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014, 8 (4): 69-73.

15. Руководство АМЭЕ № 87. Разработка анкет для научных исследований в области медицинского образования. Артино-мл. Э.Р., Ля Рошель Д.С., Дези К.Дж., Гельбах Г. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Алексеевой //Медицинское образование. 2021. 12. 2. (rosmedobr.ru). [Электронный ресурс].

Developing questionnaires for educational research: AMEE Guide No. 87. Artino A.R. Jr, La Rochelle J.S., Dezee K.J., Gehlbach H. Translation from English edited by A.Y. Alekseeva. *Medical education*. 2021. 12. 2. (rosmedobr.ru). [Elec-

tronic resource]. URL: <https://www.rosmedobr.ru/journal/2021/rukovodstvo-amee-87-razrabotka-anket-dlya-nauchnykh-issledovaniy-v-oblasti-meditsinskogo-obrazovaniya/>.

16. Фадеева Е.В. Электронное здравоохранение делает медицину доступнее? // Социологические исследования. 2020; 11: 68-75 [Электронный ресурс]. URL: <http://ras.jes.su/socis/s013216250010580-1-1> (дата обращения: 16.02.2023).

Fadeeva E.V. Will electronic healthcare make medicine more accessible? *Sociological research*. 2020; 11: 68-75 [Electronic resource]. URL: <http://ras.jes.su/socis/s013216250010580-1-1> (date of application: 16.02.2023). (In Russ.). DOI: 10.31857/S013216250010580-1.

17. Point-of-care ultrasound (PoCUS) for the internist in acute medicine: a uniform curriculum. Olgers T.J., Azizi N., Blans M.J., et al. *Neth J Med*. 2019; 77 (5): 168-76. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-020-1949-4>.

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

С.В. Пряничников

# ОСОБЕННОСТИ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКИХ ШИРОТ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.15

УДК 159.91,612.172.2

Изучено влияние уровня ситуативной (СТ), личностной тревожности (ЛТ) на психоэмоциональное состояние организма и сердечно-сосудистой системы (ССС) в условиях высоких широт. Показано, что с изменением уровня тревожности снижается субъективная оценка самочувствия, активности, настроения. На функциональном уровне работы ССС обнаружены статистически значимые различия в виде изменений временных и частотных характеристик вариабельности сердечного ритма, в которых превалирует влияние механизмов симпатической модуляции ритма сердца. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оцененное в виде количественного содержания кортизола в крови, не изменяется в зависимости от уровня тревожности. Показаны статистически значимые различия в уровне витамина D в крови и общий его дефицит у участников исследования.

**Ключевые слова:** самочувствие, активность, настроение, ситуативная и личностная тревожность, кортизол, витамин D, вариабельность ритма сердца.

The aim of the study was to study the influence of the level of situational (SA), personal anxiety (PA) on the psycho-emotional state of the body and the cardiovascular system (CS) in high latitudes. At the functional level of the work of the cardiovascular system, significant differences were found in the form of changes in the temporal and frequency characteristics of the HRV, in which the influence of the mechanisms of sympathetic modulation of the heart rhythm prevails. The functional state of the hypothalamic-pituitary-adrenal system (HPAS), estimated as the quantitative content of cortisol in the blood and does not change depending on the level of anxiety. Significant differences in the level of vitamin D in the blood and its general deficiency in the study participants were shown.

**Keywords:** well-being, activity, mood, situational and personal anxiety, cortisol, vitamin D, heart rate variability.

**Введение.** Женевская конференция 1964 г. определила территории, лежащие севернее 66°33 северной широты, обозначать термином «высокие широты» [4]. Проживание здесь детерминировано воздействием ряда внешних факторов, среди которых особенно выделяются холодовой фактор, контрастная фотопериодика, гелиогео-

магнитные воздействия, цветовая депривация, своеобразие диеты и др. В настоящее время принято считать, что воздействие на организм человека неизбежных климатических раздражителей носит интегративный характер [1,8,16]. Процесс адаптации к условиям проживания в «высоких широтах» имеет определённые особенности, среди которых гемодинамические, вазомоторные, психоэмоциональные и др. [9,10,12]. Важно отметить, что адаптационные процессы не только несут физиологический характер, но и проявляются через психологические

и социальные особенности. «Суровые климато-геофизические условия северных широт становятся причиной развития у человека северного стресса («синдром полярного напряжения»)» [18]. Одними из проявлений этого синдрома являются тревога различной степени выраженности, а также физиологические отклонения регуляторных систем, проявляющиеся доминированием симпатикотонических вегетативных реакций. При длительном воздействии синдром полярного напряжения может привести к развитию различных психосоматических форм патологии.

**ПРЯНИЧНИКОВ Сергей Васильевич** – н.с. ФГБУН «Кольский научный центр Российской академии наук», ORCID 0000-0002-8321-6805, [Pryanichnikov@medknc.ru](mailto:Pryanichnikov@medknc.ru).

Решению вопросов адаптации человека к неизбежным факторам внешней среды способствует понимание воздействия всех вышеперечисленных факторов и в частности установление связи между состоянием регуляторных систем и маркерами стресса. Изучение региональных особенностей и механизмов формирования здоровья детского и подросткового населения, проживающего на различных территориях РФ, имеет большую значимость для сохранения здоровья подрастающего поколения [14, 20].

**Материалы и методы.** Представлены сравнительные результаты поперечного исследования психофизиологического состояния (ПФС) учащихся 1 курса Кольского медицинского колледжа (КМК) г. Апатиты Мурманской области в количестве 65 чел. (девушки, средний возраст  $18,67 \pm 3,75$  года). Исследование проведено в осенний период (октябрь), до сессии, после учебного процесса, в вечерние часы. На момент исследования критерием отбора являлось отсутствие жалоб и заболеваний в острой стадии течения. Анонимное анкетирование позволило получить информацию о фазе овариально-менструального цикла (ФМЦ) и дифференцировать исследуемых по группам. Участники были ознакомлены с целью, условиями и методами исследования с предоставлением письменного согласия на обработку персональных данных. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Возможность проведения исследования подтверждена локальным этическим комитетом при Научно-исследовательском центре медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике - филиале Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» (г. Апатиты), протокол №11 от 19.12.2016 г.

Психофизиологическое состояние оценивалось по методике Ч.Д. Спилберга – Ю.Л. Ханина: ситуативная тревожность (СТ) при уровне 30 и менее баллов низкая, 31-45 – средняя, 46 и более – высокая [6], личностная тревожность (ЛТ) при уровне 30 и менее баллов низкая, 30-50 – средняя, 50 и более – высокая [15]; с помощью теста «Индивидуальная минута» по методу Халберга (1969) с показателями 30 с и менее – психическая неуравновешен-

ность, 30-40 с – высокая тревога, 40-55 с – легкая степень тревожности и 55-65 с – оптимальное состояние.

Физиологическое состояние организма оценивалось по показателям variability сердечного ритма (BCP). Условия регистрации показателей BCP проводились в стандартных отведениях, в положении лёжа, в состоянии покоя, в течение 5 мин с использованием аппаратно-диагностического медицинского комплекса «Омега-М» (НПФ «Динамика», г. Санкт-Петербург) в соответствии с принятыми в 1996 г. стандартами измерений, физиологической интерпретации и клинического использования показателей BCP [31]. Оценка BCP включала в себя временные показатели кардиоритмограммы: R–R (ms) – интервал средний, SDNN (ms) – стандартное отклонение NN интервалов, RMSSD (ms) – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN, индекс напряжения регуляторных систем (Si, у. е.) – состояние центрального контура регуляции; спектральный анализ непараметрическим методом быстрого преобразования Фурье: высокочастотный диапазон (HF,  $ms^2$ ) – 0,4–0,15 Гц, низкочастотный диапазон (LF,  $ms^2$ ) – 0,15–0,04 Гц, очень низкочастотный диапазон (VLF,  $ms^2$ ) – 0,04–0,003 Гц и суммарная мощность спектра (TP,  $ms^2$ ) [2]; анализ структуры вкладов мощности волн (HF,%, LF,%, VLF,%), баланс LF/HF – соотношение симпатических, парасимпатических воздействий и вторичные показатели вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому: ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма, ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции [2].

Для оценки функционального состояния системы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) использовали количественное определение концентрации кортизола в сыворотке крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «Стероид ИФА-кортизол» («Алкор-био» г. Санкт-Петербург). В качестве нормативных показателей использовался диапазон референсных значений из наборов.

Для анализа распространённости дефицита витамина D использовался иммуноферментный тест количественного определения 25-ОН витамина D в сыворотке и плазме крови «25-ОН Vitamin D (total) ELISA» («DRG Instruments», Marburg, Germany).

Статистическая обработка результатов произведена с использованием пакета программ «Microsoft Excel 2007» (компания Microsoft), ПО «Statistica 10.0» (компания TIBCO) и представлена средней арифметической (M), стандартной ошибкой ( $\pm m$ ). Показатели различий рассчитывались с использованием U-критерия Манна-Уитни и считались статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ показателей психофизиологического состояния организма учащихся произведён путём ранжирования результатов исследования по уровню тревожности и ФМЦ с помощью анонимного анкетирования, выбранных методик и данных кардиогеодинамики (BCP). Для этого учащиеся были разделены на группы: низкий уровень СТ и ЛТ (группа 1), средний уровень СТ и ЛТ (группа 2) и высокий уровень СТ и ЛТ (группа 3) и смешанный тип (низкая СТ и высокая ЛТ; высокая СТ и низкая ЛТ), а также по ФМЦ: группа 1 – фолликулярная фаза (ФФ), группа 2 – лютеиновая фаза (ЛФ). Ввиду того, что в группах со смешанными показателями СТ и ЛТ статистически значимых различий не выявлено, для дальнейшего сравнительного анализа они были исключены.

Апостериорные сравнения межгрупповых показателей BCP и психоэмоционального состояния показали следующие результаты. Значимые различия между группами 1 и 2 в категории СТ отмечаются только по методике САН в категориях самочувствие ( $U = 79,5$ ,  $p = 0,016$ ) и настроение ( $U = 69,5$ ,  $p = 0,007$ ). Это говорит о том, что в группе 1 с низкими показателями СТ субъективные ощущения самочувствия и настроения, которое характеризуется безотчетностью и слабой выраженностью, комфортность физиологического и психологического состояния оценивалась выше, чем в группе 2 [13]. Также значимые различия между этими группами обнаружены по уровню витамина D ( $U = 49,0$ ,  $p = 0,037$ ), более высокие данные отмечены в группе 1. Это говорит о том, что в группе 2 исследуемые имеют предрасположенность к потенциально значимому фактору риска развития заболеваний, связанных со сниженной концентрацией витамина D в крови [22,25,28,29,33,34]. Статистический анализ показателей BCP, при сравнении в категории ЛТ, по изменениям длительности последовательных интервалов показал значимые различия в следующих временных характеристиках сердечного ритма: RRNN (мс)

( $U = 13,0$ ,  $p = 0,045$ ), R-R max (мс) ( $U = 12,0$ ,  $p = 0,038$ ), RMSSD (мс) ( $U = 12,0$ ,  $p = 0,038$ ) и pNN50 (%) ( $U = 5,0$ ,  $p = 0,012$ ), где более высокие показатели отмечены в группе 1 (табл. 1). Это говорит о том, что в группе 1 модуляция сердечного ритма определяется высокочастотными колебаниями ритма сердца с преобладающим влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [11].

При сравнении показателей между группами 1 и 3 значимые различия в категории СТ отмечаются в тесте САН: самочувствие ( $U=11,5$ ,  $p=0,0003$ ), активность ( $U=20,0$ ,  $p=0,001$ ), настроение ( $U=6,5$ ,  $p=0,0001$ ), где показатели выше в группе 1. Это говорит о том, что в группе с низкой СТ качественная характеристика субъективного состо-

яния обозначена более комфортной как в психологическом, так и в физиологическом плане. Статистический анализ данных ВСП при сравнении в категории ЛТ по изменениям длительности последовательных интервалов показал значимые различия сердечного ритма по временным показателям: HR (уд./мин) ( $U=2,00$ ,  $p=0,007$ ) с обратным знаком, RRNN (мс) ( $U=4,00$ ,  $p=0,001$ ), R-R max (мс) ( $U=3,00$ ,  $p=0,009$ ), SI ( $U=4,00$ ,  $p=0,001$ ), RMSSD (мс) ( $U=9,00$ ,  $p=0,026$ ), pNN50 (%) ( $U=5,00$ ,  $p=0,013$ ), SDNN (мс) ( $U=9,00$ ,  $p=0,026$ ); по частотным характеристикам: TP (мс<sup>2</sup>) ( $U=13,00$ ,  $p=0,048$ ), HF (мс<sup>2</sup>) ( $U=9,00$ ,  $p=0,026$ ); по вторичным показателям вариационной пульсометрии: ИВР ( $U=9,00$ ,  $p=0,026$ ) и ПАПР ( $U=8,00$ ,  $p=0,022$ ) с обратным знаком.

Данные ВСП показывают, что в группе 1 временные характеристики сердечного ритма обусловлены преимущественно влиянием парасимпатического отдела ВНС, что в свою очередь говорит о более энергоэффективном пути модуляции ритма сердца. Индекс напряжения регуляторных систем более выражен в группе 2, что свидетельствует о преобладающей активности механизмов симпатической регуляции и более энергозатратном поведении состояния центрального контура [11]. Частотный анализ ВСП показал, что данные общего спектра мощности (TP) и высокочастотные колебания (HF) волновой структуры вариативности сердечного ритма преобладают в группе 1, что говорит о том, что на суммарную нейрогуморальную

Таблица 1

Показатели ВСП, самочувствия, активности, настроения, уровня витамина D и кортизола при низком и среднем уровне тревожности

Уровень	Ситуативная тревожность		p-уров.	Личностная тревожность		p-уров.
	<=30 (n=9)	31-44 (n=37)		<=30 (n=9)	31-44 (n=37)	
HR (уд./мин)	70,22±1,92	70,83±1,86	0,977	59,1±4,45	72,62±2,12	0,052
RRNN (мс)	858,39±23,86	864,49±22,26	0,977	1032,17±85,48*	847,24±24,15*	0,045*
R-R <sub>min</sub> (мс)	664,67±21,3	696,39±17,11	0,383	699,83±20,74	688,81±17,74	0,715
R-R <sub>max</sub> (мс)	1061,39±47,44	1043,59±33,42	0,718	1269±65,9*	1026,5±38,96*	0,038*
SI	107,78±39	119,87±22,69	0,657	22,3±1,37	138,47±28,04	0,059
RMSSD (мс)	82,29±18,96	78,48±10,87	0,579	146,17±35,73*	69,29±10,5*	0,038*
pNN50 (%)	41,52±9,77	37,48±4,28	0,677	74±4,5*	32,68±4,55*	0,012*
SDNN (мс)	75,36±13,48	69,45±7,09	0,618	113±20,04	65,27±7,25	0,068
CV (%)	8,6±1,36	7,81±0,69	0,454	11,3±2,47	7,42±0,66	0,114
AMo (%)	33,58±5,49	37,27±2,58	0,390	24,1±3,88	38,78±2,89	0,078
TP (мс <sup>2</sup> )	5055,06±1300,33	4557,48±697,15	0,781	7884,17±1255,53	4613,56±811,69	0,145
HF (мс <sup>2</sup> )	2155,78±770,55	2446,13±514,72	0,955	4502,5±1434,43	2415,58±600,83	0,089
LF (мс <sup>2</sup> )	1384,22±452,61	1096,54±158,52	0,677	1485,5±425,81	1193,77±211,32	0,331
VLF (мс <sup>2</sup> )	1514,94±571,7	1014,67±157,19	0,824	1896±1211,18	1004,13±157,28	0,395
%HF	42,52±7,67	43,95±3,45	0,739	62,23±18,26	40,33±3,59	0,224
%LF	28,01±5,22	26,95±1,54	0,824	16,23±5,52	29,08±1,75	0,052
%VLF	29,53±7,18	29,13±2,67	0,835	21,6±12,99	30,63±2,74	0,362
LF/HF	0,92±0,21	1,06±0,18	0,657	0,4±0,25	1,22±0,2	0,114
ИВР	132,43±45,92	165,25±25,68	0,406	45,23±8,05	177,51±29,64	0,078
ВПР	2,89±0,99	3,59±0,51	0,438	1,9±0,2	4,18±0,58	0,202
ПАПР	41,5±7,31	46,08±4,09	0,406	24,17±0,97	48,73±4,79	0,073
Самочувств.	5,76±0,26*	4,77±0,17*	0,016*	6±0,64	5,02±0,19	0,181
Активность	5,09±0,32	4,41±0,13	0,056	5,47±0,47	4,57±0,17	0,162
Настроение	6,37±0,13*	5,42±0,16*	0,007*	6,33±0,18	5,65±0,16	0,171
Витамин D	17,34±3,78*	9,32±1,49*	0,037*	22,27±5,38	9,9±1,6	0,067
Кортизол	535,03±23,8	569,43±13,86	0,689	524,81±25,46	565,33±27,72	0,942

\*Статистически значимые различия.



активность оказывает влияние активация вагусного контроля сердечного ритма с преимущественным преобладанием парасимпатического отдела ВНС. Вторичные показатели вариационной пульсометрии более выражены в группе с высокой ЛТ (группа 2), что также свидетельствует о модулирующем влиянии симпатического отдела ВНС на показатели сердечного ритма [11]. В категории ЛТ при межгрупповом сравнении значимые различия также показаны в результатах по методике САН: самочувствие ( $U=10,5$ ,  $p=0,033$ ), активность ( $U=3,00$ ,  $p=0,009$ ), настроение ( $U=10,00$ ,  $p=0,030$ ). Эти данные показывают, что субъективная оценка функционального состояния в группе 1 выше, чем в группе 3, что говорит о более комфортном состоянии в груп-

пе с низкими показателями ЛТ. Также значимые различия между этими группами обнаружены по уровню витамина D в сыворотке крови ( $U=9,00$ ,  $p=0,049$ ), более высокие данные также в группе 1 (табл. 2). Низкий уровень витамина D в группе с высокой ЛТ указывает на кратко- или долгосрочные возможности развития инфекционных заболеваний, заболеваний с нарушениями обмена веществ и др. [21,23,35].

Анализ данных ВСП при сравнении между группами 2 и 3 показал значимые различия в характеристике ритма HR (уд./мин) ( $U=217,00$ ,  $p=0,020$ ). Хотя значения ЧСС в исследуемых группах находятся в зоне референсных значений для своего возрастного периода, всё же у группы 3 показатели приближены к верхней границе нормы.

Также показаны значимые различия по методике САН, как в категории СТ: самочувствие ( $U=179,50$ ,  $p=0,002$ ), активность ( $U=177,50$ ,  $p=0,002$ ), настроение ( $U=157,00$ ,  $p=0,0007$ ), так и в категории ЛТ: самочувствие ( $U=217,00$ ,  $p=0,0003$ ), активность ( $U=258,50$ ,  $p=0,002$ ), настроение ( $U=240,00$ ,  $p=0,001$ ) (табл. 3). Это свидетельствует о том, что в группе 2 субъективная оценка функционального состояния превышает показатели группы 3 как по СТ, так и по ЛТ и соответствует более комфортному психологическому и физиологическому состоянию исследуемых.

Состояние ГГНС в зависимости от уровня тревожности оценивалось по концентрации кортизола в крови. Среднее значение уровня кор-

Таблица 2

Показатели ВСП, самочувствия, активности, настроения, уровня витамина D и кортизола при низком и высоком уровне тревожности

Уровень	Ситуативная тревожность		p-уров.	Личностная тревожность		p-уров.
	<=30 (n=9)	>45 (n=19)		<=30 (n=9)	>45 (n=19)	
HR (уд./мин)	70,22±1,92	78,29±2,44	0,052	59,1±4,45*	74,79±1,75*	0,007*
RRNN (мс)	858,39±23,86	799,44±23,67	0,140	1032,17±85,48	822,17±16,6	0,011*
R-R min (мс)	664,67±21,3	677,79±17,45	0,921	699,83±20,74	681,79±16,55	0,638
R-R max (мс)	1061,39±47,44	955,53±33,37	0,115	1269±65,9*	989,76±23,8*	0,009*
SI	107,78±39	150,48±29,94	0,192	22,3±1,37*	128,34±19,89*	0,011*
RMSSD (мс)	82,29±18,96	50,96±6,88	0,140	146,17±35,73*	65,27±9,71*	0,026*
pNN50 (%)	41,52±9,77	27,65±5,27	0,237	74±4,5*	33,29±4,55*	0,013*
SDNN (мс)	75,36±13,48	52,17±5,67	0,153	113±20,04*	60,71±6,51*	0,026*
CV (%)	8,6±1,36	6,39±0,57	0,184	11,3±2,47	7,25±0,69	0,097
АМо (%)	33,58±5,49	39,98±3,68	0,218	24,1±3,88	37,99±2,9	0,141
TP (мс <sup>2</sup> )	5055,06±1300,33	2919,91±635,34	0,218	7884,17±1255,53*	3353,92±542,84*	0,048*
HF (мс <sup>2</sup> )	2155,78±770,55	1210,01±328,26	0,279	4502,5±1434,43*	1463,35±281,92*	0,026*
LF (мс <sup>2</sup> )	1384,22±452,61	874,65±215,91	0,301	1485,5±425,81	895,89±156,2	0,124
VLF (мс <sup>2</sup> )	1514,94±571,7	835,04±167,45	0,622	1896±1211,18	994,47±198,73	0,363
%HF	42,52±7,67	36,17±3,79	0,605	62,23±18,26	41,1±3,43	0,178
%LF	28,01±5,22	30,41±2,35	0,712	16,23±5,52	27,33±1,8	0,085
%VLF	29,53±7,18	33,48±3,83	0,431	21,6±12,99	31,61±3,39	0,273
LF/HF	0,92±0,21	1,24±0,27	0,749	0,4±0,25	1±0,18	0,149
ИВР	132,43±45,92	195,33±32,68	0,184	45,23±8,05*	176,1±25,12*	0,026*
ВПР	2,89±0,99	4,14±0,8	0,506	1,9±0,2	3,41±0,59	0,638
ПАПР	41,5±7,31	53,32±5,86	0,375	24,17±0,97*	49,27±4,22*	0,022*
Самочувств.	5,76±0,26*	3,81±0,24*	0,0003*	6±0,64*	4,06±0,18*	0,033*
Активность	5,09±0,32*	3,71±0,17*	0,001*	5,47±0,47*	3,89±0,13*	0,009*
Настроение	6,37±0,13*	4,27±0,27	0,0001*	6,33±0,18*	4,64±0,23*	0,03*
Витамин D	17,34±3,78	9±1,86	0,057	22,27±5,38*	9,2±1,64*	0,049*
Кортизол	519,73±34,42	569,43±13,86	0,805	543,5±25,3	565,33±27,72	0,933

\*Статистически значимые различия.

тизола в исследуемых группах составляло  $535,25 \pm 16,9$  нмоль/л. Показатели кортизола не превышали референсные значения по СТ в группе 1 ( $519,73 \pm 34,42$  нмоль/л), группе 2 ( $535,03 \pm 23,8$  нмоль/л) и группе 3 ( $569,43 \pm 13,86$  нмоль/л), по ЛТ в группе 1 ( $543,5 \pm 25,3$  нмоль/л), группе 2 ( $524,81 \pm 25,46$  нмоль/л) и группе 3 ( $565,33 \pm 27,72$  нмоль/л). Значимых различий фоновой концентрации гормона не обнаружено. При межгрупповом сравнении в зависимости от стадии овариально-менструального цикла (ОМЦ) выявлены статистически значимые различия. В группе исследуемых, находящихся в фолликулярной фазе ОМЦ, уровень кортизола

значимо выше ( $589,30 \pm 6,77$  нмоль/л), чем в группе девушек, находящихся в лютеиновой фазе ОМЦ ( $369,61 \pm 34,31$  нмоль/л), что подтверждается литературными данными [3,5,7,16,19]. Таким образом, на момент проведения исследования уровень кортизола находит отражение со стороны ГГНС только в зависимости от стадии ОМЦ.

Распространённость дефицита витамина D в зависимости от уровня тревожности определялась по тесту количественного определения в сыворотке и плазме крови. Среднее значение витамина D в исследуемых группах составляло  $10,33 \pm 1,18$  нг/мл. Показатели значительно ниже референсных значений, что свидетельствует о зна-

чительном дефиците витамина D во всех исследуемых группах. При этом в группе 1 показатель витамина D составлял ( $17,34 \pm 3,78$  нг/мл), в группе 2 ( $9,32 \pm 1,49$  нг/мл) и в группе 3 ( $9 \pm 1,86$  нг/мл) соответственно. Статистически значимые различия по концентрации витамина D в крови обнаружены между группой 1 и 3. Это говорит о том, что, возможно, дефицит витамина D опосредованно влияет на уровень ситуативной и личностной тревожности [26,27]. При межгрупповом сравнении в зависимости от стадии овариально-менструального цикла также выявлены статистически значимые различия. В группе исследуемых, находящихся в фолликулярной фазе ОМЦ, уровень

Таблица 3

**Показатели ВСП, самочувствия, активности, настроения, уровня витамина D и кортизола при среднем и высоком уровне тревожности**

Уровень	Ситуативная тревожность		p-уров.	Личностная тревожность		p-уров.
	31-44 (n=37)	>45 (n=19)		31-44 (n=37)	>45 (n=19)	
HR (уд./мин)	$70,83 \pm 1,86^*$	$78,29 \pm 2,44^*$	0,02*	$72,62 \pm 2,12$	$74,79 \pm 1,75$	0,363
RRNN (мс)	$864,49 \pm 22,26$	$799,44 \pm 23,67$	0,079	$847,24 \pm 24,15$	$822,17 \pm 16,6$	0,506
R-R min (мс)	$696,39 \pm 17,11$	$677,79 \pm 17,45$	0,359	$688,81 \pm 17,74$	$681,79 \pm 16,55$	1,000
R-R max (мс)	$1043,59 \pm 33,42$	$955,53 \pm 33,37$	0,103	$1026,5 \pm 38,96$	$989,76 \pm 23,8$	0,568
SI	$119,87 \pm 22,69$	$150,48 \pm 29,94$	0,249	$138,47 \pm 28,04$	$128,34 \pm 19,89$	0,563
RMSSD (мс)	$78,48 \pm 10,87$	$50,96 \pm 6,88$	0,166	$69,29 \pm 10,5$	$65,27 \pm 9,71$	0,953
pNN50 (%)	$37,48 \pm 4,28$	$27,65 \pm 5,27$	0,194	$32,68 \pm 4,55$	$33,29 \pm 4,55$	0,953
SDNN (мс)	$69,45 \pm 7,09$	$52,17 \pm 5,67$	0,179	$65,27 \pm 7,25$	$60,71 \pm 6,51$	0,723
CV (%)	$7,81 \pm 0,69$	$6,39 \pm 0,57$	0,311	$7,42 \pm 0,66$	$7,25 \pm 0,69$	0,817
AMo (%)	$37,27 \pm 2,58$	$39,98 \pm 3,68$	0,597	$38,78 \pm 2,89$	$37,99 \pm 2,9$	0,670
TP (мс <sup>2</sup> )	$4557,48 \pm 697,15$	$2919,91 \pm 635,34$	0,161	$4613,56 \pm 811,69$	$3353,92 \pm 542,84$	0,493
HF (мс <sup>2</sup> )	$2446,13 \pm 514,72$	$1210,01 \pm 328,26$	0,150	$2415,58 \pm 600,83$	$1463,35 \pm 281,92$	0,659
LF (мс <sup>2</sup> )	$1096,54 \pm 158,52$	$874,65 \pm 215,91$	0,291	$1193,77 \pm 211,32$	$895,89 \pm 156,2$	0,502
VLF (мс <sup>2</sup> )	$1014,67 \pm 157,19$	$835,04 \pm 167,45$	0,533	$1004,13 \pm 157,28$	$994,47 \pm 198,73$	0,598
%HF	$43,95 \pm 3,45$	$36,17 \pm 3,79$	0,158	$40,33 \pm 3,59$	$41,1 \pm 3,43$	0,761
%LF	$26,95 \pm 1,54$	$30,41 \pm 2,35$	0,291	$29,08 \pm 1,75$	$27,33 \pm 1,8$	0,323
%VLF	$29,13 \pm 2,67$	$33,48 \pm 3,83$	0,341	$30,63 \pm 2,74$	$31,61 \pm 3,39$	1,000
LF/HF	$1,06 \pm 0,18$	$1,24 \pm 0,27$	0,203	$1,22 \pm 0,2$	$1 \pm 0,18$	0,497
ИВР	$165,25 \pm 25,68$	$195,33 \pm 32,68$	0,283	$177,51 \pm 29,64$	$176,1 \pm 25,12$	0,723
ВПР	$3,59 \pm 0,51$	$4,14 \pm 0,8$	0,659	$4,18 \pm 0,58$	$3,41 \pm 0,59$	0,220
ПАПР	$46,08 \pm 4,09$	$53,32 \pm 5,86$	0,279	$48,73 \pm 4,79$	$49,27 \pm 4,22$	0,795
Самочувствие	$4,77 \pm 0,17^*$	$3,81 \pm 0,24^*$	0,002*	$5,02 \pm 0,19^*$	$4,06 \pm 0,18^*$	0,0003*
Активность	$4,41 \pm 0,13^*$	$3,71 \pm 0,17^*$	0,002*	$4,57 \pm 0,17^*$	$3,89 \pm 0,13^*$	0,002*
Настроение	$5,42 \pm 0,16^*$	$4,27 \pm 0,27^*$	0,0007*	$5,65 \pm 0,16^*$	$4,64 \pm 0,23^*$	0,001*
Витамин D	$9,32 \pm 1,49$	$9 \pm 1,86$	0,611	$9,9 \pm 1,6$	$9,2 \pm 1,64$	0,641
Кортизол	$519,73 \pm 34,42$	$535,03 \pm 23,8$	0,673	$524,81 \pm 25,46$	$543,5 \pm 25,3$	0,534

\*Статистически значимые различия.

витамина D значимо выше ( $11,47 \pm 1,35$  нг/мл), чем в группе девушек, находящихся в лютеиновой фазе ОМЦ ( $5,48 \pm 1,74$  нмоль/л), что соответствует неоднозначным литературным данным и требует дальнейшего изучения [24,30,32].

**Выводы.** Дифференцированный анализ психофизиологического состояния организма учащихся в «высоких широтах» выявил ряд особенностей, характерных для определённых уровней тревожности. По показателям СТ субъективная оценка самочувствия, активности и настроения изменяется в зависимости от уровня тревожности. С увеличением СТ снижаются эмоциональный фон, психологическая комфортность, объём взаимодействия с физической и социальной средой. Изменений на уровне регуляции кардиоваскулярной системы не обнаружено. По показателям ЛТ обнаружены изменения на уровне функционирования сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся в изменении механизмов регуляции сердечного ритма. С увеличением уровня тревожности изменяются временные и частотные характеристики ВСР, преобладают влияние механизмов симпатической нервной системы в модуляции ритма сердца и энергозатратное состояние центрального контура регуляции. Уровень СТ и ЛТ не оказывает существенного влияния на показатели работы ГГНС, при этом находят отражение в стадиях овариально-менструального цикла. Существенный дефицит витамина D присутствует во всех исследуемых группах и требует коррекции в соответствии с индивидуальными и практическими рекомендациями медицинских специалистов.

*Работа выполнена в соответствии с темой НИР № 122022200516-5 «Изучение особенностей территориальной заболеваемости населения репродуктивного возраста в Арктической зоне Российской Федерации с выявлением факторов, воздействующих на основные функциональные системы организма, и разработки комплексных методов для снижения негативного воздействия экстремальных условий среды».*

## Литература

1. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Медгиз, 1972. 328 с.
2. Авцын А.П. Introduction to geographical pathology. М.: Medgiz, 1972. 328 p.
3. Баяевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Методические рекомендации по анализу ВСР при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87.
4. Baevsky R. M., Ivanov G. G., Chireikin L. V. Methodological recommendations for HRV analysis using various electrocardiographic systems // Bulletin of Arrhythmology. 2001. No. 24. pp. 65-87.
5. Влияние фаз менструального цикла на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у практически здоровых женщин города Новосибирска. / Р.Г. Федина [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences, 2011. (6). с. 15.
6. Influence of menstrual cycle phases on the state of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in practically healthy women of Novosibirsk. / Fedina, R. G., [et al.]. Journal of Siberian Medical Sciences, 2011. (6), p.15.
7. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. 192 с.
8. Boyko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2005. 192 p.
9. Диатроптов М.Е., Симонова Е.Ю., Диатроптова М.А. Инфраничные ритмы изменения уровня кортизола и гормонов щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2013. Т. 21. №3. С. 107-113.
10. Diatroptov M.E., Simonova E.Yu., Diatroptova M.A. Infradian rhythms of changes in the level of cortisol and thyroid hormones in women of reproductive age // Russian Medico-Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov. 2013. VOL.21. No.3. p.107-113. doi:10.17816/PAVLOVJ20133107-113
11. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности: 2-е изд., испр. и перераб. СПб.: Питер, 2002. 512 с.
12. Eliseev O.P. Practicum on personality psychology: 2nd ed., ispr. and reprinted in St. Petersburg: Peter, 2002. 512 p.
13. Кадочникова Н.И., Хлыбова С.В. Состояние менструальной функции, уровень соматического и репродуктивного здоровья девушек 17-19 лет с разной длительностью менструального цикла // Медицинский альманах, 2008. (4). с. 89-92.
14. Kadochnikova N. I., Khlybova, S. V. The state of menstrual function, the level of somatic and reproductive health of girls aged 17-19 years with different duration of the menstrual cycle. // Medical Almanac, 2008. (4). pp. 89-92.
15. Казначеев В.П. Проблемы адаптации и конституции человека на Севере // Институт клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР, 1984. Т.4, №1. С. 95–99.
16. Kaznacheev V.P. Problems of adaptation and human constitution in the North // Institute of Clinical and Experimental Medicine of the SB Academy of Medical Sciences of the USSR, Novosibirsk, Vol.4. No. 1. 1984. pp. 95-99.
17. Казначеев В.П. Проблемы адаптации и конституции человека на Севере. Экологические проблемы человека на Крайнем Севере. Новосибирск, 1980. 208 с.
18. Kaznacheev V.P. Problems of adaptation and human constitution in the North. Human environmental problems in the Far North. Novosibirsk, 1980. 208 p.
19. Короленко Ц.П. Психофизиология человека в экстремальных условиях. М.: Медицина, 1978. 272 с.
20. Korolenko Ts.P. Human psychophysiology in extreme conditions. М.: "Medicine", 1978. 272 p.
21. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму). Иваново: ООО «Нейрософт», 2017. 516 с.
22. Mikhailov V. M. Heart rate variability (a new look at the old paradigm). Ivanovo: LLC "Neurosoft", 2017. 516 p.
23. Патология человека на Севере / Авцын А.П., Жаваронков А.А., Марачев А.Г., Милованов А. П. М.: Медицина. 1985. 416 с.
24. Human pathology in the North / Avtsyn A.P., Zhavaronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A. P. M.: Medicine. 1985. 416 p.
25. Пеан А.А., Аверин В.А., Дандарова Ж.К. Психология человека от рождения до смерти / Под ред. А.А. Пеана. СПб.: Прайм - Евразия, 2003. 656 с.
26. Rean A. A., Averin V.A., Dandarova Zh.K. Human psychology from birth to death. Edited by A.A. Rean. St. Petersburg: Prime - EUROZNAK, 2003. 656 p.
27. Результаты профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации / А.А. Баранов [и др.] // Российский педиатрический журнал. 2016. 19 (5). С. 287-293.
28. Results of preventive medical examinations of minors in the Russian Federation. Baranov A.A., [et al.] // Russian Pediatric Journal. 2016. 19 (5). pp. 287-293.
29. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, М.П. Мирошников, В.Б. Шарай // Вопросы психологии. 1973. № 6. С.141-145.
30. Test of differentiated self-assessment of functional state / Doskin V.A., Lavrentieva N.A., Miroshnikov M.P., Sharai V.B. // Questions of psychology. 1973. No. 6. pp.141-145.
31. Тюкалова М.А., Речкалов А.В. Уровень кортизола в сыворотке крови в покое и при физической нагрузке в разные фазы овариально-менструального цикла // Вестник Курганского государственного университета. 2017. (3 (46)). С.18-19.
32. Tyukalova M. A., Rechkalov A.V. The level of cortisol in blood serum at rest and during exercise in different phases of the ovarian-menstrual cycle // Bulletin of Kurgan State University, 2017. (3 (46)). pp.18-19.
33. Хаснулин В.И. Синдром полярного напряжения // Медико-экологические основы формирования, лечения и профилактики заболеваний у коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа. Новосибирск, 2004. С. 24–35.
34. Khasnulin V.I. Polar stress syndrome // Medical and ecological foundations of the formation, treatment and prevention of diseases in the indigenous population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug. Novosibirsk, 2004. pp.24-35.
35. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3-11.
36. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern ideas about the mechanisms of formation of northern stress in humans at high latitudes. // Human Ecology, 2012. No. 1. pp. 3-11. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2012-1-3-11>
37. Хронобиология и хрономедицина: монография / Коллектив авторов под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благонравова. М.: РУДН, 2018. 828 с.
38. Chronobiology and chronomedicine : monograph / Collective of authors edited by S. M. Chibisov, S. I. Rappoport, M. L. Blagonravov. Moscow: RUDN, 2018. 828 p.
39. Царегородцев Н.А., Иванова О.В., Дианов О.А. Состояние системы гемостаза у детей с метаболическим синдромом // Бюлле-



тень сибирской медицины. Томск, 2015. Т.14, №5. С. 100–105.

Tsaregorodtsev N.A., Ivanova O.V., Dianov O.A. The state of the hemostasis system in children with metabolic syndrome. Tomsk. Bulletin of Siberian Medicine, 2015; 14 (5): pp. 100-105.

21. Boucher B.J. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? *Dermato-Endocrinology* 2012. 4(2). pp. 212–224. <https://doi.org/10.4161/derm.20012>

22. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: Ameta-analysis of prospective studies / Wang L., [et al.]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012. 1; 5: pp. 819–829. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.112.967604>

23. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest (Suppl.)* 2012; 243: pp. 92–102. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.682862>

24. Łagowska K. The Relationship between Vitamin D Status and the Menstrual Cycle in Young Women: A Preliminary Study. *Nutrients*, 2018. 10(11):1729. doi: 10.3390/nu10111729.

25. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control

subjects: results from the nationwide / Littorin B., Blom P., Schölin A. [et al.]. *Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)*. *Diabetologia* 2006; 49: pp. 2847–2852. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0426-x>

26. Multifactorial explanatory model of depression in patients with rheumatoid arthritis: a structural equation approach / Santos E.F., [et al.]. *Clin. Exp.Rheumatol*, 2019. Vol. 37(4). pp. 641-648.

27. Pu D., Luo J., Wang Y. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin.Rheumatol*, 2018. Vol.37(1). pp. 179-184. DOI:10.1007/s10067-017-3874-4

28. Raghuvanshi A., Joshi S.S., Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem*, 2008; 105: pp. 338–343. <https://doi.org/10.1002/jcb.21858>

29. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. / Anderson J.L., [et al.]. *Am J Cardiol* 2010; 106: pp. 963–968. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.027

30. Subramanian A., Gernand A.D. Vitamin D metabolites across the menstrual cycle: a system-

atic review. *BMC Women's Health* 19, 19 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0721-6>

31. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // *Circulation*. 1996. Vol. 93. pp. 1043–1065.

32. Vitamin D and Reproductive Hormones Across the Menstrual Cycle / Harmon Q. E., [et al.]. *Human Reproduction*, Vol.35, Issue 2, 2020, pp 413–423. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez283>

33. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality / Pilz S., [et al.]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011. 75: pp. 575–584. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x

34. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease / Pappa H.M., [et al.]. *Pediatrics*, 2006; 118: pp.1950–1961. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0841>

35. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort / Hyppönen E., [et al.]. *Diabetes* 2008; 57: pp. 298–305. <https://doi.org/10.2337/db07-1122>

Н.А. Данилов, А.Л. Сухомясова, М.Е. Никифорова,  
Я.А. Мунхалова, Т.М. Климова, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННОЙ ДИС- ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РЕ- СПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.16

УДК 159.91, 612.172.2

Представлены результаты многолетнего мониторинга частоты новых случаев и распространенности врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у детей Республики Саха (Якутия). Результаты неонатального скрининга и регистра эндокринологического отделения Педиатрического центра РБ№1-НЦМ (Якутск) показали повышение частоты и распространенности ВГКН у детей Якутии. Эпидемиологические исследования должны стать основой для проведения глубоких молекулярно-генетических исследований ввиду высокой распространенности тяжелых форм ВГКН у детей Республики Саха (Якутия).

**Ключевые слова:** врожденная гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия, Якутия, эпидемиология, частота, распространенность.

The results of long-term monitoring of the frequency of new cases and the prevalence of congenital adrenal hyperplasia (CAH) in children of the Republic of Sakha (Yakutia) are presented. The results of neonatal screening and the registry of the endocrinology department of the Pediatric Center RB#1-NCM (Yakutsk) showed an increase in the incidence and prevalence of CAH in children in Yakutia. Epidemiological studies should become the basis for conducting in-depth molecular genetic studies due to the high prevalence of severe forms of CAH in children of the Republic of Sakha (Yakutia).

**Keywords:** Congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, congenital hyperplasia of the adrenal cortex, Yakutia, epidemiology, frequency, prevalence.

**ДАНИЛОВ Николай Андреевич** – врач эндокринолог ПЦ РБ№1-НЦМ, аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична** – к.м.н., зав. МГЦ ГБУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ»; **НИКИФОРОВА Маргарита Егоровна** – зав. отделением ПЦ РБ№1-НЦМ; **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedyt@mail.ru; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru.

**Введение.** Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты, вовлеченные в биосинтез кортизола. В зависимости от типа и тяжести ферментной недостаточности это может приводить к нарушению биосинтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов и продукции половых гормонов [1, 2, 5, 6]. Наиболее распро-

страненным нарушением является дефицит 21-гидроксилазы, который до 95% случаев возникает в результате мутаций или делеций в гене *CYP21A2*. Дефицит фермента приводит к нарушению производства кортизола, альдостерона и избытку андрогенов [5, 7].

Врожденная гиперплазия надпочечников относится к наиболее распространенным аутосомно-рецессивным заболеваниям. Активное внедрение неонатального скрининга позволило выявить частоту врожденной гиперплазии коры надпочечников в различ-

ных популяциях [1,2]. По данным Pang S. Y. с соавт., частота классической формы ВГКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, составила за период с 1980 по 1988 г. 1 случай на 14199 живорождений для гомозиготных субъектов и 1 на 60 соответственно для гетерозиготных [8].

В систематическом обзоре с включением результатов 58 исследований из 31 страны (за период 1969-2017 гг.) показано, что в среднем частота ВГКН составляет 1:9498 (95% доверительный интервал: 1:9089-1:9945). Наиболее высокая заболеваемость выявлена в странах Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии, самая низкая заболеваемость зарегистрирована в странах Азиатско-Тихоокеанского региона [7]. По результатам неонатального скрининга в Российской Федерации частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 случай на 9638 родившихся живыми [1]. Наиболее высокая частота отмечается в Уральском федеральном округе (1:6749) и низкая – в Северо-Западном федеральном округе (1:14876) [1].

Своевременная диагностика и назначение адекватного лечения ВГКН являются актуальными задачами современной эндокринологии и педиатрии. Несмотря на ряд глубоких научных и клинических достижений, достигнутых за последние годы, данные

о частоте, распространенности и молекулярно-генетических особенностях заболевания в различных популяциях требуют актуализации.

**Цель** исследования - оценка частоты новых случаев и распространенности врожденной гиперплазии коры надпочечников у детей в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** С целью оценки частоты новых случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников в Республике Саха (Якутия) проведен анализ данных неонатального скрининга за период 2006-2020 гг. Для оценки распространенности ВГКН был сформирован регистр детей с врожденной гиперплазией коры надпочечников по данным эндокринологического отделения Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ» как головного учреждения по диагностике этого заболевания.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «ЯНЦ КМП» (Протокол №52 от 28 января 2021 г., решение №1).

**Результаты и обсуждение.** Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром в Республике Саха (Якутия) проводится с 2006 г. на базе Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ» (зав. к.м.н. А.Л. Сухомясова). Всего за 2006-2020 гг. было обследовано 201960 новорожденных (табл. 1). За этот период вы-

явлено 14 детей с адреногенитальным синдромом. Тем самым частота адреногенитального синдрома за 2006–2020 гг. в популяции новорожденных Республики Саха (Якутия), по данным неонатального скрининга, составила 1 случай на 14426 исследований (14:201960). При разделении на 5-летние периоды установлено, что частота выявления ВГКН была максимальной в 2011-2015 гг. За последний временной интервал (2016-2020 гг.) частота новых случаев составила 1 случай на 18906 обследованных новорожденных. Таким образом, по данным неонатального скрининга, за 15-летний период отмечается увеличение частоты обнаружения врожденной гиперплазии коры надпочечников у новорожденных в Республике Саха (Якутия).

Для оценки динамики распространенности ВГКН проведен сравнительный анализ данных за 2007 и 2020 г. (табл. 2) по данным регистра детей с врожденной гиперплазией коры надпочечников эндокринологического отделения Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ». В 2007 г. находились под наблюдением эндокринологического отделения Педиатрического центра ГБУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ» 11 детей с ВГКН, что составило 5,3 на 100 000 детского населения республики. На конец 2020 г. зарегистрирован 21 ребенок с врожденной дисфункцией коры надпочечников (7,9 на 100 000

Таблица 1

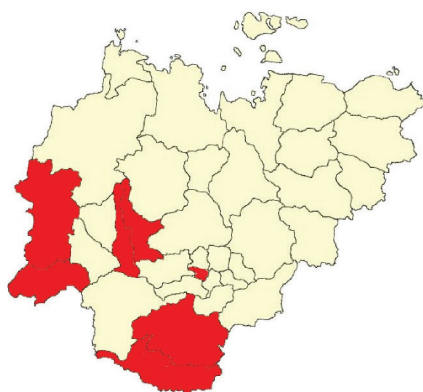
**Результаты неонатального скрининга новорожденных на адреногенитальный синдром в Республике Саха (Якутия) за 2006-2020 гг.**

Год	Число родившихся в РС(Я), по данным ЯРМИАЦ	Обследовано на адреногенитальный синдром	Охват, %	Выявлено больных	Частота (1 случай на число обследованных)
2006	13623	5559	40,8	0	0
2007	15152	14931	98,5	1	14931
2008	15254	10746	70,4	2	5373
2009	15783	15468	98,0	0	0
2010	15877	15662	98,6	0	0
2006-2010	75689	62366	82,4	3	20788,7
2011	16173	16092	99,5	1	16092
2012	16922	16832	99,5	4	4208
2013	16611	16546	99,6	1	16546
2014	16964	16946	99,9	2	8473
2015	16469	16459	99,9	0	0
2011-2015	83139	82875	99,7	8	10359,4
2016	15418	15385	99,8	0	0
2017	13710	13693	99,9	0	0
2018	13472	13456	99,9	1	13456
2019	12713	7720	60,7	1	7720
2020	13034	6465	49,6	1	6465
2016-2020	68347	56719	83,0	3	18906,3
<b>2006-2020</b>	<b>227175</b>	<b>201960</b>	<b>88,9</b>	<b>14</b>	<b>14425,7</b>

Таблица 2

**Распространенность классической формы ВДКН у детей Республики Саха (Якутия), по данным регистра**

Регистр		
Год	Количество	На 100 000 детского населения
2007	11 случаев на 207405 детского населения	5,3
2020	21 случай на 264141 детского населения	7,9



Распределение пациентов с ВГКН по административным районам Республики Саха (Якутия)

детского населения). Увеличение распространенности ВГКН свидетельствует также и об улучшении результатов лечения заболевания.

Таким образом, в Республике Саха (Якутия) частота врожденной дисфункции коры надпочечников сопоставима с мировыми данными [8]. В то же время в работах, проведенных ранее в республике, было показано, что встречаемость мутаций, связанных с заболеванием в детской популяции, достаточно широка и различается в отдельных этнических группах [3,4].

По состоянию на 2022 г. в Республике Саха (Якутия) проживает 23 ребенка с подтвержденным диагнозом врожденной гиперплазии коры надпочечников. На рисунке указаны районы проживания пациентов с заболеванием.

Из общего числа пациентов 14 чел. проживают на территории ГО «Якутск» и ГО «Жатай», 3 - в Нерюнгринском районе, 2 - Верхневилуйском районе, 2 - п. Айхал и г. Удачный Мирнинского района и по 1 - в городах Ленск и Алдан. Национальный состав пациентов с ВГКН выглядит следующим образом: 10 детей – саха, 12 – русские, 1 – эвенк. Из них 13 девочек и 10 мальчиков. Отдельно стоит отметить, что среди общего числа пациентов с ВГКН есть 2 детей-сирот, одинокованные се-

стры, от разных отцов, проживающие в городском Доме ребенка г. Якутска.

Среди детей, учтенных в регистре больных ВГКН, 95,5% (или 21 в абсолютном выражении) детей имеют сольтеряющую форму заболевания. Возраст их составляет от 4 месяцев до 16 лет. Этнический состав пациентов с сольтеряющей формой представлен следующим образом – 11 русских, 9 саха, 1 эвенк. Половой состав 11 девочек, 10 мальчиков.

**Заключение.** Частота ВГКН у детей в Республике Саха (Якутия), по данным неонатального скрининга, за период 2006-2020 гг. составляет 1 случай на 14426 новорожденных. В динамике с 2006 г. отмечается тенденция повышения частоты данной наследственной патологии (с 1 случая на 20789 детей в 2006-2010 гг. до 18906 в 2016-2020 гг. соответственно). Распространенность ВГКН, по данным регистра, по состоянию на начало 2021 г. составляла 7,9 случая на 100 000 детского населения. В динамике распространенность ВГКН имеет тенденцию к повышению, что отражает накопление случаев заболевания на фоне увеличения частоты и улучшения лечения заболевания. Наиболее распространенной формой ВГКН у детей в Республике Саха (Якутия) является сольтеряющая форма, наиболее тяжелая по своему течению. Данный факт указывает на большую распространенность тяжелых мутаций групп 0 и А, приводящих к полному прекращению активности 21-гидроксилазы. Необходимы дальнейшие исследования в популяциях Якутии частоты мутаций, приводящих к дефициту ферментов, участвующих в биосинтезе кортизола.

*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-2023-0003, FSRG-2020-0014).*

## Литература

1. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2019. 46 с.

Kareva M.A. Congenital dysfunction of the adrenal cortex in children: epidemiology, genetic basis, personalized approach to diagnosis and treatment, monitoring of somatic and reproductive health: abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences.- Moscow, 2019.- 46p.

2. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» / Н.Г. Мокрышева [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021.Т. 18, № 3. С. 345-382.

Clinical recommendations "Congenital dysfunction of the adrenal cortex (adrenogenital syndrome)" / N.G. Mokrysheva, G.A. Melnichenko, L.V. Adamyan [et al.] // Obesity and metabolism.- 2021.- Vol. 18.- No. 3.- pp. 345-382.

3. Регистр детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников в Республике Саха (Якутия): сольтеряющая форма / Т. Е. Бурцева [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2019. №1 (14).

Register of children with congenital dysfunction of the adrenal cortex in the Republic of Sakha (Yakutia): the losing form/ Т. Е. Burtseva, S.Ya. Yakovleva, Ya.A. Munkhalova [et al.]// Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov. Series: Medical Sciences. - 2019. - No.1 (14).

4. Яковлева С.Я. Дефицит 21-гидроксилазы надпочечников: распространенность генетических маркеров у детей коренных народностей Крайнего Севера, и организация скрининг-диагностики в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2008. 25 с.

Yakovleva S.Ya. Adrenal 21-hydroxylase deficiency: prevalence of genetic markers in children of indigenous peoples of the Far North, and organization of screening diagnostics in the Republic of Sakha (Yakutia): abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences.-St. Petersburg, 2008, 25p.

5. El-Maouche D., Arlt W., Merke D.P. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2017 Nov 11; 390(10108): 2194-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9.

6. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency / M.I. New, M. Abraham, B. Gonzalez [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. Т. 110. №. 7. С. 2611- 2616.

7. Navarro-Zambrana A.N Sheets L.R. Ethnic and National Differences in Congenital Adrenal Hyperplasia Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Res Paediatr. 2022. doi: 10.1159/000526401

8. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics. 1988 Jun;81(6):866-74. PMID: 3259306.



## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Э.Э. Конникова, А.И. Борисов, А.А. Таппахов,  
Т.Я. Николаева

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/УМЖ.2023.82.17

УДК 616.8

Проведена оценка когнитивных нарушений у лиц молодого возраста после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 легкой степени тяжести. Участники исследования во время острой фазы заболевания жаловались на общую слабость, головные боли, истощаемость при умственном труде, мышечные и суставные боли, снижение внимания, снижение обоняния, нарушение сна, апатию, одышку и чувство давления в груди. Все жалобы регрессировали после выздоровления, и их частота не отличалась от таковых жалоб у лиц контрольной группы. Нейropsychологическое обследование выявило несколько высокий уровень депрессии (10,5 против 6,5 баллов по шкале Бека), некоторое снижение зрительной памяти (11 против 11,5 картинок) и более частую встречаемость общей астении (74% против 44%) у лиц, перенесших COVID-19. Корреляции между тяжестью когнитивных нарушений и давностью перенесенной COVID-19 не выявлено. Таким образом, COVID-19 в легкой степени сопровождается развитием легких когнитивных нарушений у пациентов молодого возраста.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, COVID-19, депрессия, тревога, астения.

The aim of this study was to assess cognitive impairment in young people after a mild novel coronavirus infection (COVID-19). The study participants during the acute phase of the disease complained of general weakness, headaches, mental exhaustion, muscle and joint pain, decreased attention, decreased sense of smell, sleep disturbance, apathy, shortness of breath and a feeling of pressure in the chest. All complaints regressed after recovery, and their frequency did not differ from those of complaints in the control group. Neuropsychological examination revealed a bit higher level of depression (10.5 vs. 6.5 points on the Beck scale), some decrease in visual memory (11 vs. 11.5 pictures) and higher incidence of general asthenia (74% vs. 44%) in COVID-19 patients. There was no correlation between the severity of cognitive impairment and the duration of COVID-19. Thus, COVID-19 is mildly accompanied by the development of mild cognitive impairment in young patients.

**Keywords:** cognitive impairment, COVID-19, depression, anxiety, asthenia.

**Введение.** Вспышка новой коронавирусной инфекции началась в декабре 2019 г. в г. Ухань провинции Хубей (Китай), а 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения признала вспышку нового коронавирусного заболевания пандемией и присвоила официальное название инфекции COVID-19 [2]. В Москве первый случай COVID-19 был зарегистрирован 2 марта 2020 г., а 18 марта 2020 г. выявлен первый пациент в г. Якутске [1].

Научные наблюдения показали, что у 70–76% пациентов после перенесенной инфекции возможны отдаленные последствия с поражением одного или нескольких органов [11, 12]. Кроме

того, при COVID-19 центральная нервная система поражается чаще, чем при других респираторных инфекциях [3]. В качестве вероятных факторов патогенеза неврологического постковидного синдрома рассматриваются хроническая гипоксия, патологический иммунный ответ, прямое повреждающее действие вируса и нейротропизм иммунных комплексов, эндотелиальная дисфункция сосудов головного мозга, состояние кишечной микробиоты и осложнения медикаментозной терапии [3, 5]. Описан широкий спектр неврологических проявлений коронавирусной инфекции в виде астении, головных болей, аносмии, инсомний, когнитивных нарушений, аффективных расстройств, депрессии и повышения уровня тревожности, которые проявляются у 34% лиц, перенесших COVID-19 [4, 8, 9]. Долгосрочное наблюдение за состоянием здоровья 1 733 пациентов, проведенное в Китае Huang С. и соавт., показало, что чаще при постковидном синдроме выявляются слабость (63%), нарушения сна (26%), тревога и депрессия (23%) [14]. Одной из наиболее частых жалоб пациентов после COVID-19 является состояние, описываемое пациентами как «туман в голове» (англ. brain fog)

и выявляемое в 85,1% случаев [10]. При этом большинство исследований проведены преимущественно среди лиц 40–65 лет, которые перенесли заболевание в среднетяжелой и тяжелой формах.

В настоящее время имеется крайне мало исследований, направленных на изучение когнитивных нарушений после перенесенной новой коронавирусной инфекции среди лиц молодого возраста.

**Целью** данного исследования являлась оценка когнитивных нарушений у лиц молодого возраста после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой степени тяжести.

**Материалы и методы исследования.** Одномоментное исследование проведено на базе кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института и учебно-научной лаборатории нейропсихологических исследований Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (г. Якутск). Все участники подписали добровольное информированное согласие о включении в исследование.

Критерии включения: 1) возраст пациентов от 18 до 35 лет; 2) перенесенная новая коронавирусная ин-

**КОННИКОВА Эдилия Эдуардовна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, edilia@mail.ru; **БОРИСОВ Алексей Иннокентьевич** – студент 5 курса Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, seelru@bk.ru; **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, tappakhov@gmail.com; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

фекция COVID-19 в легкой степени тяжести; 3) отсутствие когнитивных и аффективных жалоб до заболевания COVID-19.

Критерии невключения: 1) наличие неврологических, психических и соматических заболеваний, которые сопровождаются когнитивными нарушениями и/или проявления которых препятствуют полноценному выполнению протокола исследования; 2) перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19 в средней и тяжелой степени тяжести; 3) наличие когнитивных жалоб до заболевания COVID-19; 4) наличие мигрени, головной боли на протяжении до заболевания.

В основную группу были включены 50 лиц с перенесенным COVID-19 в легкой степени тяжести в возрасте 19–35 лет (медиана возраста 21,6 [19,8; 22,8] год, средний возраст  $22,2 \pm 4,4$  года), в т.ч. 17 (34%) мужчин и 33 (66%) женщины. Контрольная группа включала 50 чел. без COVID-19 в анамнезе в возрасте от 18 до 33 лет (медиана возраста 21,4 [19,2; 22,0] год, средний возраст  $21,7 \pm 3,2$  года), в т.ч. 15 (30%) мужчин и 35 (70%) женщин. Обе группы были статистически сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Оценка когнитивных функций проводилась с использованием следующих нейропсихологических тестов:

1) шкала депрессии Бека (наличие 10 и более баллов расценивалось как наличие депрессии);

2) опросник Спилберга на выявление личностной и ситуативной тревожности;

3) субъективная шкала оценки астении (MFI-20) - анализ проводился отдельно по субшкалам: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психологическая астения (если суммарный балл по субшкале составлял 12 баллов и выше, это свидетельствовало о наличии патологии);

4) оценка зрительной памяти проводилась с использованием теста на запоминание 12 картинок (оценивались отсроченное воспроизведение (через 3 мин после интерференционного задания) и узнавание (из 48 представленных изображений));

5) оценка слуховой памяти проводилась с использованием теста на запоминание 5 слов (оценивались отсроченное воспроизведение и воспроизведение с категориальными подсказками);

6) исследование фонетической речевой активности (участник в течение одной минуты должен был назы-

вать слова на букву «Л», кроме имен собственных);

7) методика «Таблицы Шульте» для оценки внимания.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием SPSS Statistics 22. Количественные данные приведены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух независимых групп анализ проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных данных применяли  $\chi^2$  критерий Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проведен с помощью критерия Спирмена. Критический уровень статистической значимости для двух групп определен при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.** Лица основной группы во время острой фазы лечились в амбулаторных условиях и были включены в настоящее исследование в диапазоне от 12 до 800 дней после выздоровления от COVID-19 (медиана 167,5 [52,0; 466,5] дней). У 13 пациентов (26%) было повторное заболевание. Были вакцини-

рованы против COVID-19 41 (82%) пациент основной группы и 45 (90%) лиц группы контроля ( $p=0,249$ ). Всем лицам основной группы во время острой фазы заболевания была проведена компьютерная томография легких, по результатам которой изменения, характерные для COVID-19, не обнаруживались.

Участники исследования, перенесшие COVID-19, во время острой фазы заболевания жаловались на общую слабость (90%), головные боли (86%), истощаемость при умственном труде (72%), мышечные и суставные боли (66%), снижение внимания (64%), снижение обоняния (62%), нарушение сна (60%), апатию (54%), одышку (34%) и чувство давления в груди (26%). Все жалобы регрессировали после выздоровления, и их частота не отличалась от таковых жалоб у лиц контрольной группы (табл. 1).

Нейропсихологическое обследование выявило несколько высокий уровень депрессии, некоторое снижение зрительной памяти и более частую встречаемость общей астении у лиц,

Таблица 1

Жалобы у пациентов с COVID-19 и у лиц контрольной группы

Параметр	Жалобы в острой фазе COVID-19, n (%)	Жалобы в момент включения в исследование, n (%)	Контрольная группа, n (%)	p-уровень
Общая слабость	45 (90)	14 (28)	9 (18)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,235$
Мышечные/суставные боли	33 (66)	8 (18)	7 (14)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,779$
Истощаемость при умственном труде	36 (72)	14 (28)	12 (24)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,648$
Снижение памяти	29 (58)	22 (44)	15 (30)	$p_{1,2} = 0,118$ $p_{2,3} = 0,147$
Давление в груди	13 (26)	1 (2)	1 (2)	$p_{1,2} = 0,002$ $p_{2,3} = 1,0$
Одышка	17 (34)	5 (10)	6 (12)	$p_{1,2} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,749$
Головные боли	43 (86)	18 (36)	23 (46)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,309$
Снижение обоняния	31 (62)	5 (10)	1 (2)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,092$
Перепады настроения	20 (40)	13 (26)	11 (22)	$p_{1,2} = 0,143$ $p_{2,3} = 0,64$
Снижение внимания	32 (64)	21 (42)	19 (38)	$p_{1,2} = 0,013$ $p_{2,3} = 0,683$
Снижение мотивации	27 (54)	13 (26)	10 (20)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,476$
Тревога	23 (46)	17 (34)	11 (22)	$p_{1,2} = 0,146$ $p_{2,3} = 0,181$
Нарушение сна	30 (60)	15 (30)	16 (32)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,829$

Таблица 2

## Нейропсихологическое обследование лиц основной и контрольной групп

Параметр	Основная группа, n = 50	Контрольная группа, n = 50	p-уровень
Шкала депрессии Бека, баллы	10,5 [6,0; 18,0]	6,5 [2,0; 14,3]	0,018*
Опросник Спилберга, ситуативная тревожность, баллы	46,0 [35,8; 51,0]	39,0 [32,8; 48,3]	0,081
Опросник Спилберга, личностная тревожность, баллы	51,5 [43,5; 57,0]	47,0 [41,0; 54,3]	0,096
Отсроченная зрительная память, количество слов	11,0 [10,0; 12,0]	11,5 [11,0; 12,0]	0,046*
Отсроченная слуховая память, количество слов	4,5 [4,0; 5,0]	4,5 [4,0; 5,0]	0,937
Методика «Таблицы Шульте», с	25,0 [22,0; 30,5]	28,0 [23,7; 33,2]	0,08
Фонетическая речевая активность, количество слов	12,5 [9,8; 15,0]	11,0 [8,8; 13,3]	0,07
Общая астения	37 (74%)	22 (44%)	0,002*
Пониженная активность	30 (60%)	23 (46%)	0,161
Снижение мотивации	22 (44%)	17 (34%)	0,305
Физическая астения	24 (48%)	21 (42%)	0,546
Психологическая астения	28 (56%)	25 (50%)	0,548

\* Статистически значимый уровень ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 3

## Корреляционный анализ между давностью COVID-19 и результатами нейропсихологических тестов

	Депрессия по шкале Бека	Опросник Спилберга, ситуативная тревожность	Опросник Спилберга, личностная тревожность	Кратковременная зрительная память	Внимание «по таблице Шульте»	Кратковременная слуховая память
Коэффициент корреляции	0,274	0,182	0,033	0,051	-0,106	-0,274
p-уровень	0,054	0,207	0,818	0,725	0,465	0,234

перенесших COVID-19 ( $p \leq 0,05$ ). У представителей этой же группы были выше результаты оценки ситуативной и личностной тревоги, мотивации и астении, однако статистически значимый уровень не был достигнут (табл. 2). Для определения зависимости тяжести когнитивных нарушений со сроками после выздоровления мы провели корреляционный анализ. Однако взаимосвязи между результатами нейропсихологических тестов и давностью COVID-19 не обнаружено (табл. 3).

По результатам нашего исследования, у лиц молодого возраста во время острой фазы при легком течении COVID-19 преобладают жалобы со стороны нервной системы (например, головные боли, снижение внимания,

обоняния, нарушения сна). Напротив, жалобы на одышку, давления в груди встречаются только у трети пациентов.

По данным метаанализа J.P. Rogers, более 18% пациентов, перенесших коронавирус ближневосточного респираторного синдрома, имели снижение концентрации внимания и нарушения памяти на срок от 6 до 39 месяцев [13]. А.И. Пелен и соавт. исследовали распространённость когнитивных и вегетативных расстройств нервной системы среди студентов Ижевской государственной медицинской академии методом анкетирования. В исследовании участвовали 139 чел. Исследование проводилось нейропсихологическим тестом MoCA. По полученным данным выявлено, что когнитивные расстрой-

ства нервной системы встречаются у молодых людей с перенесенной коронавирусной инфекцией более выраженнее, чем у тех, кто не подвергался заболеванию [6].

В.А. Семенов и соавт. исследовали расстройства когнитивной сферы у молодых лиц после перенесенного COVID-19. Ими было исследовано 172 условно здоровых человека в возрасте 18–27 лет по шкале MMSE. По результатам исследования выявлено, что преддементное состояние достаточно часто встречается у людей молодого возраста, а умеренные когнитивные нарушения чаще встречаются у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию [7].

Оригинальностью нашего исследования является то, что нами произведена оценка когнитивного статуса у лиц молодого возраста после перенесенной COVID-19 в легкой форме. Нами показано, что даже после легкого течения COVID-19 обнаруживаются такие нарушения, как астения, легкая депрессия и снижение кратковременной зрительной памяти.

Основным ограничением нашей работы явился широкий диапазон давности COVID-19. Безусловно, что требуется проведение широкого исследования с разделением пациентов по срокам выздоровления и включением нейрофизиологических методов исследования, например, когнитивных вызванных потенциалов. Однако нами показана общая тенденция, что независимо от давности заболевания у пациентов будут те или иные нарушения в когнитивной сфере.

*Работа выполнена без финансовой поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

## Литература

1. Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19 / Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2020. №3. С. 63-67.
2. Analysis of the epidemiological situation on COVID-19 / Popova T.E., Tikhonova O.G., Romanova A.N. [et al.] // Yakut Medical Journal. 2020. Vol. 3. P. 63-67. DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.17.
3. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. №9(2). С. 6-16.
4. Bazdyrev E.D. Coronavirus infection - an urgent problem of the 21st century // Complex



problems of cardiovascular diseases. 2020. Vol. 9(2). P. 6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.

3. Когнитивные нарушения и нейропсихиатрические последствия, связанные с COVID-19 / Е.В. Костенко, М.А. Энеева, Л.В. Петрова [и др.] // Доктор.Ру. 2021. №20(5). С. 6-12.

Cognitive impairment and neuropsychiatric consequences associated with COVID-19 / Kostenko E.V., Eneeva M.A., Petrova L.V. [et al.] // Doctor.Ru. 2021. Vol. 20(5). P. 6-12. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-6-12.

4. Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. №13(1). С. 126–130.

Ostroumova T.M., Chernousov P.A., Kuznetsov I.V. Cognitive impairment in patients with COVID-19 // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2021. Vol. 13(1). P. 126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130.

5. Патогенетические механизмы неврологического постковидного синдрома и основы его патогенетического лечения и профилактики / Т.И. Власова, М.А. Спирина, Е.В. Арсетьева [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. №4(60). С. 129-142.

Pathogenetic mechanisms of neurological post-covid syndrome and the basis of its pathogenetic treatment and prevention / Vlasova T.I.,

Spirina M.A., Arsetyeva E.V. [et al.] // News of higher educational institutions. The Volga region. Medical Sciences. 2021. Vol. 4 (60). P. 129-142. DOI: 10.21685/2072-3032-2021-4-11.

6. Распространённость когнитивных и вегетативных расстройств нервной системы среди студентов, перенесших COVID-19 / А.И. Пелин, Н.Н. Мухаметова, А.Р. Фахрутдинова [и др.] // Modern Science. 2022. №3(2). С. 232-236.

The prevalence of cognitive and autonomic disorders of the nervous system among students who have had COVID-19 / Pelin A.I., Mukhametova N.N., Fakhrutdinova A.R. [et al.] // Modern Science. 2022. Vol. 3(2). P. 232-236.

7. Расстройства когнитивной сферы у молодых лиц после перенесённого COVID-19 / В.А. Семенов, Д.О. Груздев, Н.В. Речкин [и др.] // Universum: медицина и фармакология. 2022. №1(84). С. 8-12.

Cognitive disorders in young people after suffering from COVID-19 / Semenov V.A., Gruzdev D.O., Rechkin N.V. [et al.] // Universum: medicine and pharmacology. – 2022. – Vol. 1 (84). – P. 8-12.

8. Старчина Ю.А., Вахина Н.В. Когнитивные нарушения после инфекции COVID-19 // Поведенческая неврология. 2021. №1. С. 18-27.

Starchina Y.A., Vakhina N.V. Cognitive impairment after COVID-19 infection // Behavioral neurology. – 2021 – Vol. 1 – P. 18-27. DOI: 10.46393/2712-9675\_2021\_1\_18-26.

9. Федин А.И. Неврологические осложнения COVID-19 // Невроньюс. 2021. №11(85). С. 1-19.

Fedin A.I. Neurological complications of COVID-19 // Neuronews. 2021. Vol. 11 (85). P. 1-19.

10. Attributes and predictors of long Covid / Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. [et al.] // Nat Med. 2021. Vol. 27(4). P. 626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.

11. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. / Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. [et al.] // N Engl J Med. 2020. Vol. 382(18). P. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

12. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / Dennis A., Wamil M., Alberts J. [et al.] // BMJ Open. 2021. Vol. 11(3). e048391. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391.

13. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. [et al.] // Lancet Psychiatry. 2020. Vol. 7(7). P. 611-627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0

14. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. / Huang C., Huang L., Wang Y. [et al.] // Lancet. 2021. Vol. 397(10270). P. 220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА 2020-2021 гг.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.18

УДК 616.9-036.22(571.56) «2020/2021»

Проведен анализ эпидемиологической ситуации заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) в РС(Я) за 2020-2021 гг. В работе использованы данные официальной статистики Управления Роспотребнадзора по РС(Я), ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я)» и Росстата.

Несмотря на региональные особенности проживания населения Якутии, эпидемические подъемы заболеваемости НКВИ COVID-19 в РС(Я) соответствовали периодам распространения «уханьского» штамма вируса в 2020 г. и индийского штамма «дельта» в 2021 г., что отразилось в увеличении в 3,6 раза показателя летальности по РС(Я). Заболеваемость в первый год пандемии была напрямую связана с транспортной доступностью отдельных территорий Якутии и проведением противоэпидемических мероприятий. Заболеваемость COVID-19 на всех территориях в 2021 г. значительно превышала показатель 2020 г.

Показатели заболеваемости и смертности НКВИ за 2020-2021 гг. сопоставимы с периодами подъема заболеваемости и смертности по России.

**Ключевые слова:** COVID-19, пандемия коронавируса, Якутия, заболеваемость, смертность населения, эпидемические подъемы.

An analysis of the epidemiological situation of the incidence of a new coronavirus infection (NCVI) in the RS (Y) for 2020-2021 was conducted. The work used data from official statistics of the Office of Rosпотребнадзор in the Republic of Sakha (Yakutia), FSIH "Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha (Yakutia)" and Rosstat.

Despite the regional peculiarities of the population of Yakutia, epidemic rises in the incidence of NCVI COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia) corresponded to the periods of spread of the "Wuhan" strain of the virus in 2020 (2,531.0 people/100 thousand people) and the Indian strain "delta" in 2021 (8,196.9 people/100 thousand people), which was reflected in a 3.6-fold increase in the mortality rate in the Republic of Sakha (Yakutia) (from 39.0 to 141.8 people/100 thousand of us.). The incidence in the first year of the pandemic was directly related to the transport accessibility of certain territories of Yakutia and the implementation of anti-epidemic measures. The incidence of COVID-19 in all territories in 2021 was significantly higher than in 2020.

Morbidity and mortality rates of NCVI for 2020-2021 comparable with periods of rising morbidity and mortality in Russia.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus pandemic, Yakutia, morbidity, mortality, epidemic rises.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск: **ИЛЬИНА Наталина Александровна** – аспирант, bnatalinush@mail.ru, ORCID 0000-0002-9458-403x, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0103-4750.

**СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ФГБНУ ЯНЦ КМП, sachaja@yandex.ru, ORCID 0000-0002-2482-2928.

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и зарегистрированная впервые в КНР в конце 2019 г., беспрецедентно быстро распространилась по всему миру, в т.ч. и по России [1, 6, 8]. Так, несмотря на внедрение государством ряда профилактических и противозидемических мер, уже в первом полугодии 2020 г. эта болезнь отмечалась во всех регионах страны, даже самых отдаленных. Не стала исключением и Республика Саха (Якутия) - первый подтвержденный случай COVID-19 зарегистрирован 18.03.2020 г. На 13.05.2020 на территории республики было зарегистрировано 652 случая заболевания НКВИ, из которых 452 чел. находились на стационарном лечении, 147 чел. выздоровели, умерли 4 пациента. Случаи заболевания были зарегистрированы в Якутске, Нерюнгри, Алданском, Сунтарском, Ленском, Вилюйском, Горном, Мирнинском, Оймяконском, Хангаласском, Усть-Янском и Мегино-Кангаласском районах [7]. В июне того же года региональный показатель заболеваемости достиг уровня 267,7 чел. на 100 тыс. населения, что значительно превышало среднероссийский показатель. Безусловно, в первое время одними из факторов широкого распространения инфекции стали как недооценка значительной частью населения опасности новой инфекции (причем нередко на фоне так называемой инфодемии), так и недостаточная подготовленность системы здравоохранения к появлению столь неожиданного эпидемического сценария.

**Цель работы:** провести анализ эпидемиологической ситуации заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг.

**Материалы и методы исследования.** В работе использованы данные официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я)» и Росстата. Для изучения особенностей распространения пандемии на территории региона использовано медико-географическое районирование Якутии [4], согласно которому она условно разделена на 6 зон:

1. Заполярная – состоит из 13 районов Якутии, включенных в Арктическую зону России. Характеризуется экстремальными природно-климатическими условиями, значительной отдаленностью от промышленных центров, транспортной изолированно-

стью. Плотность населения 0,04 чел./км<sup>2</sup>, по состоянию на 01.01.2021 г. проживает 67,7 тыс. чел.

2. Восточная Якутия – включает 3 района Якутии, в т.ч. Оймяконский улус, известный как полюс холода Северного полушария. Плотность населения 0,09 чел./км<sup>2</sup>, проживает 27,7 тыс. чел. Значительная часть населения представлена приезжими гражданами, занятыми в горнодобывающей промышленности.

3. Западная Якутия (Вилюйская группа районов) – в зону входят сельскохозяйственные районы, климат резко континентальный, но относительно мягкий. Плотность населения 0,05 чел./км<sup>2</sup>, проживает 93,7 тыс. чел.

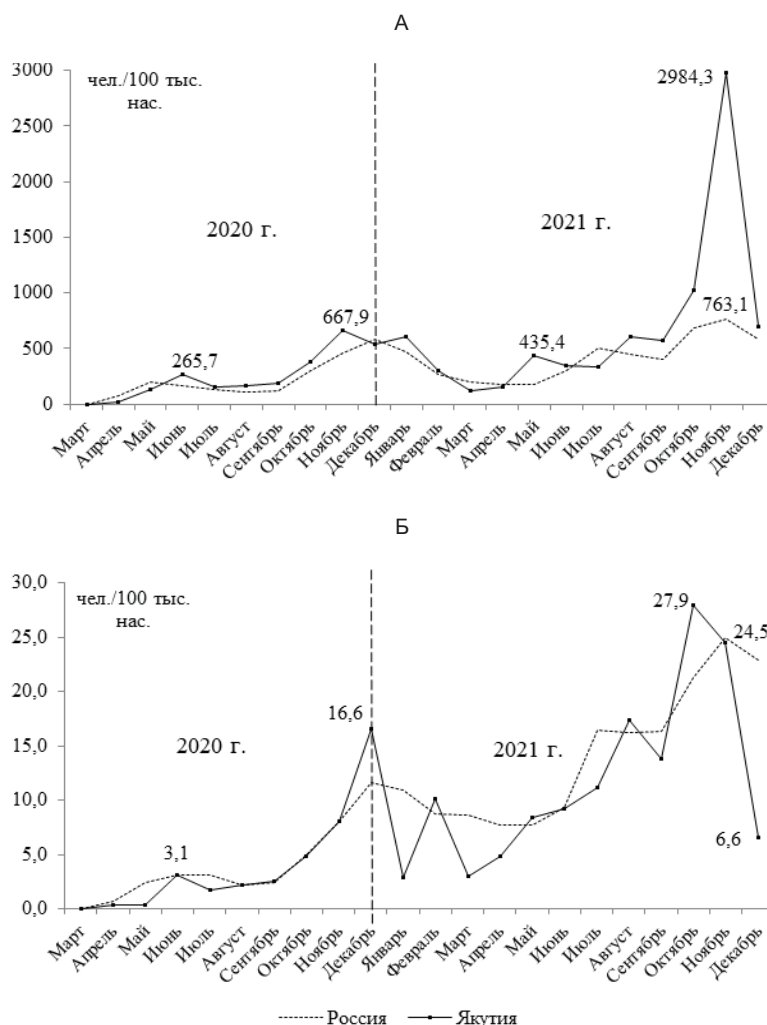
4. Южная (Верхнеленская) зона – занимает южную часть территории республики, климат более мягкий, чем на остальной территории Якутии. Плотность населения 0,03 чел./км<sup>2</sup>, проживает 60,8 тыс. чел.

5. Центральная зона – отличается

резко континентальным климатом. На территории проживают 188,6 тыс. чел., из них более 90% составляют коренное население (якуты).

6. Зона крупных городов включает в основном жителей городов Якутск, Мирный, Нерюнгри и Алдан, в которых проживают более половины (543,3 тыс. чел.) от всего населения Якутии (981,9 тыс. чел.).

**Результаты.** Республика Саха (Якутия) расположена в северо-восточной части Российской Федерации и входит в состав Дальневосточного федерального округа. Постановлением Правительства РС(Я) от 23.12.2021 г. № 536 «О дифференцировании населенных пунктов РС(Я) по транспортной доступности и отдаленности для обеспечения жизнедеятельности населения» 15 населенных пунктов республики определены как ограниченно доступные, 100 – отдаленные, 208 – труднодоступные. Поэтому при организации медицинской помощи в Якутии всегда



Показатели заболеваемости (А) и смертности (Б) от НКВИ по РФ и в РС(Я) по месяцам, 2020-2021 гг. [2, 3]

учитываются региональные особенности: низкая плотность населения, значительные расстояния между населенными пунктами (в ряде районов радиус обслуживания медицинских организаций составляет более 500 км<sup>2</sup>), слабая транспортная схема между поселениями, отсутствие регулярного транспортного сообщения.

Динамика заболеваемости COVID-19 на территории Якутии в 2020-2021 гг. характеризовалась периодами подъема и спада различной продолжительности. В 2020 г. среднегодовой показатель НКВИ составил 2 514,5 чел./100 тыс. населения (24 441 случай), в 2021 г. – 8 092,8 чел./100 тыс. населения (79 469 случаев). В целом, эпидемические подъемы заболеваемости за 2020-2021 гг. в Российской Федерации и Республике Саха (Якутия) соответствовали периодам распространения «уханьского» штамма вируса в 2020 г. и индийского штамма «дельта» в 2021 г. [2, 3, 5].

Распространение новой коронавирусной инфекции в Республике Саха (Якутия) в первое время происходило за счет завозных случаев с неблагополучных территорий Российской Федерации и из-за границы (Швейцария, Англия, США). Заболеваемость COVID-19 в республике к концу 2020 г. имела тенденцию к росту, а с начала 2021 г. – к снижению, которая в апреле снова сменилась высокими темпами ее роста [5].

В первом полугодии 2020 г. наибольший уровень заболеваемости в Якутии отмечался в мае (1 284 чел.), во второй половине года выраженный рост заболеваемости начался осенью с последующим пиком в ноябре (6 450 чел.). Начало 2021 г. также характеризовалось значительным количеством заболевших (в январе 5 879 случаев). В начале весны (февраль-март) отмечено небольшое снижение уровня заболеваемости, однако с апреля наблюдался очередной подъем с пиком в ноябре (28 933 случая). Как правило, в это же время наблюдался пик смертности – в период с 01.10.2021 по 31.11.2021 скончалось 515 чел., что составило 37,4% от общего годового количества умерших. В целом, смертность в 2021 г. составила 141,8 чел. на 100 тыс. населения, тогда как годом ранее этот показатель находился на уровне 39,0 чел. на 100 тыс. населения. Аналогичная динамика летальности наблюдалась по всей стране, что связано с циркуляцией определенных штаммов COVID-19 в период 2020-2021 гг. (рисунок).

Таблица 1

## Показатели заболеваемости COVID-19 по медико-географическим зонам РС(Я)

№	Район	Показатель заболеваемости					
		2020 г.			2021 г.		
		абс., чел.	доля, %	чел./100 тыс. нас.	абс., чел.	доля, %	чел./100 тыс. нас.
1	Абыйский	24	0,09	607,7	66	0,08	1685,4
	Анабарский	88	0,36	2409,0	29	0,04	789,8
	Аллаиховский	161	0,66	5969,6	196	0,25	7190,0
	Булунский	73	0,29	857,5	426	0,54	5011,2
	Нижнеколымский	37	0,15	868,5	285	0,36	6740,8
	Верхоянский	212	0,86	1917,0	640	0,81	5824,0
	Верхнеколымский	23	0,09	574,6	262	0,33	6576,3
	Жиганский	212	0,87	5155,6	601	0,76	14381,4
	Момский	55	0,23	1384,0	199	0,25	4912,4
	Усть-Янский	76	0,31	1084,5	165	0,21	2345,4
	Эвено-Бытантайский	1	0,00	35,1	167	0,21	5800,6
	Оленёкский	191	0,78	4497,3	558	0,70	12898,8
	Среднеколымский	80	0,33	1091,1	361	0,45	4937,1
<b>Итого по зоне</b>	<b>1233</b>	<b>5,04</b>	<b>1822,6</b>	<b>3955</b>	<b>4,98</b>	<b>5833,5</b>	
2	Оймяконский	222	0,91	2818,3	788	0,99	10030,5
	Томпонский	116	0,47	926,1	850	1,07	6755,1
	Усть-Майский	103	0,42	1377,7	405	0,51	5576,2
	<b>Итого по зоне</b>	<b>441</b>	<b>1,80</b>	<b>1581,8</b>	<b>2043</b>	<b>2,57</b>	<b>7374,9</b>
3	Верхневилуйский	334	1,37	1589,0	762	0,96	3597,7
	Вилуйский	408	1,67	1633,2	2033	2,56	8097,3
	Нюрбинский	411	1,68	1740,6	1084	1,36	4565,6
	Сунтарский	286	1,17	1221,0	1416	1,78	5979,7
	<b>Итого по зоне</b>	<b>1439</b>	<b>5,89</b>	<b>1546,7</b>	<b>5295</b>	<b>6,66</b>	<b>5650,4</b>
4	Ленский	398	1,63	1095,4	1275	1,60	3496,9
	Олекминский	274	1,12	1118,8	1159	1,46	4751,6
	<b>Итого по зоне</b>	<b>672</b>	<b>2,75</b>	<b>1104,8</b>	<b>2434</b>	<b>3,06</b>	<b>3999,8</b>
5	Амгинский	352	1,44	2096,0	1471	1,85	8727,4
	Горный	324	1,33	2677,0	572	0,72	4664,1
	Кобяйский	164	0,67	1351,0	680	0,86	5631,5
	Намский	440	1,80	1768,1	1803	2,27	7185,0
	Мегино-Кангаласский	840	3,43	2718,0	3574	4,50	11382,9
	Таттинский	330	1,35	2038,7	1357	1,71	8340,0
	Усть-Алданский	342	1,40	1671,3	1836	2,31	8949,5
	Хангаласский	330	1,35	1004,8	4562	5,74	13815,5
	Чурапчинский	280	1,15	1333,3	1160	1,46	5495,8
<b>Итого по зоне</b>	<b>3402</b>	<b>13,92</b>	<b>1816,2</b>	<b>17015</b>	<b>21,41</b>	<b>9021,7</b>	
6	Алданский	895	3,66	2286,1	3523	4,43	9076,2
	Мирнинский	853	3,49	1181,4	5790	7,28	8053,1
	Нерюнгринский	743	3,04	1005,1	3087	3,88	4121,4
	Якутск	14 763	60,40	4217,8	36327	45,71	10155,9
	<b>Итого по зоне</b>	<b>17254</b>	<b>70,59</b>	<b>3223,3</b>	<b>48727</b>	<b>61,31</b>	<b>8968,6</b>
<b>Всего</b>	<b>24441</b>	<b>100</b>	<b>2514,5</b>	<b>79469</b>	<b>100</b>	<b>8092,8</b>	

Примечание. Обозначение зон: 1 – Заполярная; 2 – Восточная; 3 – Западная; 4 - Южная (Верхнеленская); 5 – Центральная; 6 – зона крупных городов.



Таблица 2

## Возрастной состав заболевших НКВИ в РС(Я), 2020-2021 гг.

Возрастная группа	Годы					
	2020			2021		
	чел.	%	чел./100 тыс. нас.	чел.	%	чел./100 тыс. нас.
До 1 года	196	0,8	1 444,7	983	1,2	7 571,4
1-6 лет	959	3,9	995,6	4 733	5,9	5 073,5
7-14 лет	1457	6,0	1 249,8	7 116	9,0	5 978,4
15-17 лет	676	2,8	1 792,0	2 764	3,5	7 119,1
<b>Итого до 17 лет</b>	<b>3288</b>	<b>13,5</b>	<b>1 244,5</b>	<b>6 3873</b>	<b>19,6</b>	<b>9 055,1</b>
18-29 лет	3 497	14,3	2 173,6	10 397	13,1	5 332,0
30-49 лет	8 093	33,1	2 854,4	26 621	33,5	9 231,4
50-64 лет	5 805	23,8	3 250,9	16 179	20,4	9 128,9
65 лет и старше	3 756	15,4	4 784,8	10 676	13,4	12 769,3
<b>Итого от 18 лет и старше</b>	<b>21 151</b>	<b>86,5</b>	<b>3 015,2</b>	<b>79 469</b>	<b>80,4</b>	<b>8 196,9</b>
Всего	24 441	100,0	2 531,0	15 596	100	5 904,8

Таблица 3

## Распределение лиц, умерших от НКВИ по возрасту в РС(Я) за 2020-2021 гг.

Возрастная группа	Год					
	2020			2021		
	чел.	%	чел./100 тыс. нас.	чел.	%	чел./100 тыс. нас.
18-29 лет	0	0,0	0,0	3	0,2	1,5
30-49 лет	21	5,6	7,3	52	3,8	18,0
50-64 лет	91	24,1	51,3	335	24,4	189,0
65 лет и старше	266	70,4	318,2	985	71,6	1178,1
Всего	378	100,0	39,0	1375	100,0	141,8

Из данных табл. 1 видно, что за период наблюдения основное количество заболевших было зарегистрировано в зоне городов – 70,6% в 2020 г. и 61,3% в 2021 г. Очевидно, что некоторое снижение доли заболевших в 2021 г. в зоне крупных городов связано в основном с более широким распространением вируса в сельской местности, в т.ч. и за счет очагов коронавирусной инфекции, возникших в Вилюйском, Таттинском, Амгинском, Оймяконском и Жиганском улусах.

В структуре заболевших лица от 18 лет и старше составляли 80,4-86,5%, при этом наибольший удельный вес приходился на пациентов в возрасте от 30 до 49 лет (33,1-33,5%). По интенсивным показателям наиболее поражаемы были лица старше 65 лет. Например, в 2021 г. показатель заболеваемости в этой группе составил 12 769,3 чел. на 100 тыс. населения (табл. 2).

По данным самих пациентов, значи-

тельная часть инфицированных заразилась от членов семьи (43,2% в 2020 г., 38,3% - в 2021 г.). Также были случаи заражения по месту работы (11,5% в 2020 г., 4,9% - в 2021 г.) и в медицинских учреждениях (28% в 2020 г., 1,1% в 2021 г.). Но более половины заболевших (51-54,9%) затруднились дать ответ на данный вопрос.

Вне зависимости от года подавляющее большинство людей с положительными результатами анализов (n = 103 910) перенесли COVID-19 бессимптомно или в легкой форме (68,7-69,6%), средняя степень тяжести зафиксирована у 27,2-27,7% пациентов. Тяжело перенесли инфекцию в 2020 г. 2,7%, в 2021 г. – 4% больных. Но при этом необходимо указать, что абсолютное количество перенесших COVID-19 в средней и тяжелой степени возросло с 7 141 чел. в 2020 г. до 24 807 чел. в 2021. Безусловно, это не только увеличило нагрузку на всех этапах оказания медицинской помощи,

но и отразилось в количестве смертельных исходов - с 387 случаев (39,0 чел./100 тыс. населения) до 1375 чел. (141,8 чел./на 100 тыс. населения).

У 64,2% умерших имелась патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, стенокардия), у 12,4% - патологии органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма), у 24,2% - заболевания эндокринной системы (сахарный диабет), онкологические болезни отмечены у 6,9%, ВИЧ-инфекция была у 0,1%. Более 90% умерших – люди от 50 лет и старше (табл. 3).

В конце 2020 г. начата массовая вакцинация против COVID-19. На 31.12.2021 в регионе прошли первую вакцинацию 526 006 чел. (в т.ч. 106 027 чел. старше 60 лет), вторую вакцинацию - 493 018 чел., т.е. полный курс иммунизации прошел 99 271 чел. Всего ревакцинировано в Республике Саха (Якутия) 90 630 чел.

**Заключение.** Динамика заболеваемости COVID-19 в Республике Саха (Якутия) в период 2020-2021 гг. характеризовалась периодами подъема и спада различной продолжительности, эпидемические подъемы соответствовали периодам распространения «куханьского» штамма вируса в 2020 г. (2 531,0 чел./100 тыс. населения) и индийского штамма «дельта» в 2021 г. (8 196,9 чел./100 тыс. населения). Это нашло отражение в увеличении в 3,6 раза регионального показателя летальности с 39,0 до 141,8 чел./100 тыс. населения, что также соответствует и общероссийским показателям, в т.ч. по динамике уровня заболеваемости и летальности от COVID-19 по месяцам.

## Литература

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). <https://edu.rosminzdrav.ru/anonsy/anonsy/news/vremennye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d/>

Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)". Version 16 (08/18/2022). <https://edu.rosminzdrav.ru/anonsy/anonsy/news/vremennye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d/>

2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» по Республике Саха (Якутия) за 2020 год, 2020. - 306.

State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation" for the Republic of Sakha (Yakutia) for 2020, 2020. - 306.

3. Государственный доклад «О состоянии

санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» по Республике Саха (Якутия) за 2021 год. 2021. 278 с.

State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation" for the Republic of Sakha (Yakutia) for 2021, 2021. - 278 p.

4. Гепатология Севера / П. М. Иванов, М.И. Томский, Л.Г. Чибьева и др.; ЯНЦ КМП СО РАМН; Мед. Ин-т СВФУ им. М.К. Аммосова. – Якутск: ООО «Издательство Сфера», 2012. 304 с.

Hepatology of the North / P.M. Ivanov, M.I. Tomsky, L.G. Chibyeva and others; YSC CMP SD RAMS; Med. In-te M.K. Ammosov NEFU. Yakutsk: Sfera Publishing House LLC, 2012. 304 p.

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. 340 p.

6. COVID-19 - Новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. №1. С. 6-13.

COVID-19 - New global threat to humanity / N.Yu. Pshenichnaya [et al] // Epidemiology and infectious diseases. Topical issues 2020. No. 1. P. 6-13.

7. Слепцова С.С., Борисова Е.А., Тарасова В.Е., Малинникова Е.Ю. Опыт работы инфекционной службы Республики Саха (Якутия) в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т.9, №3. С. 30-35. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-30-35>

Sleptsova S.S., Borisova E.A., Tarasova V.E., Malinnikova E.Yu. Experience of the infectious service of the Republic of Sakha (Yakutia) during the pandemic of a new coronavirus infection // Infectious diseases: news, opinions, training. 2020. V.9, No.3. pp. 30-35. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-30-35>

8. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.Ю. Поповой. Саратов: Амирит, 2021. 608 с.

COVID-19: scientific and practical aspects of the fight against the pandemic in the Russian Federation / ed. Dr. med. sciences, prof. A.Yu. Popova. Saratov: Amirit, 2021. 608 p.

COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.Ю. Поповой. Саратов: Амирит, 2021. 608 с.

COVID-19: scientific and practical aspects of the fight against the pandemic in the Russian Federation / ed. Dr. med. sciences, prof. A.Yu. Popova. Saratov: Amirit, 2021. 608 p.

А.И. Фёдоров, А.Л. Сухомясова, А.Л. Данилова,  
А.Н. Слепцов, В.В. Филиппова, Н.Р. Максимова

## МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЧАСТЫХ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРИОД С 2007 ПО 2020 Г. В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.19

УДК 616-007-053.1

В статье представлены результаты анализа данных 13-летнего мониторинга врождённых пороков развития (ВПР) в Республике Саха (Якутия), по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врождённой патологии Медико-генетического центра ГАУ РБ №1-НЦМ. Результаты применения картографического метода при анализе частоты ВПР показали географическую неравномерность её распределения на территории Якутии. В период многолетнего мониторинга наиболее высокая частота ВПР регистрировалась в арктических районах республики.

**Ключевые слова:** врождённые пороки развития, мониторинг, медицинская география, Якутия.

The article presents the results of the analysis of data from 13-year monitoring of congenital malformations (CM) in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the Republican Genetic Register of Hereditary and Congenital Pathology of the Medical and Genetic Center of the SAI RH # 1 – NCM. The results of the application of the cartographic method in the analysis of the frequency of CM showed the geographical unevenness of its distribution on the territory of Yakutia. During the period of long-term monitoring, the highest frequency of CM was recorded in the Arctic regions of the Republic.

**Keywords:** congenital malformations, monitoring, medical geography, Yakutia.

**ФЁДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с. науч.-иссл. лаб. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, [ai.fedorov@s-vfu.ru](mailto:ai.fedorov@s-vfu.ru); **СУХОМЯСОВА Айталипа Лукична** – к.м.н., зав. МГЦ РБ №1-НЦМ, в.н.с. науч.-иссл. лаб. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ДАНИЛОВА Анастасия Лукична** – к.б.н., с.н.с. науч.-иссл. лаб. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **СЛЕПЦОВ Архип Николаевич** – врач-генетик Медико-генетического центра РБ№1-НЦМ, м.н.с. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ФИЛИППОВА Виктория Викторовна** – к.и.н., доцент ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ИГИИПМНС СО РАН; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., гл.н.с. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

**Введение.** Врождённые пороки развития (ВПР) относятся к одним из наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей [4], приводящих к физическим или умственным недостаткам и являются основной причиной детской смертности [10, 12]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно примерно 3,2 млн детей во всем мире рождаются с ВПР и около 300 000 новорожденных с диагнозом ВПР умирают в течение первых 28 дней жизни [13]. Пороки развития различных систем органов (сердечно-сосудистой, костно-мышечной, мочевой, центральной нервной систем, множественных ВПР) вносят неодинаковый вклад в общий

показатель частоты ВПР. Структура пороков развития в регионах отличается: вклад разных систем органов в распространенность пороков развития в территориальных группах населения значительно варьирует [4].

При проведении сравнительных эпидемиологических исследований частоты ВПР в популяциях необходимо учитывать стандартных маркеров, таких форм пороков развития, которые достаточно часто встречаются и однозначно диагностируются врачами всех специальностей. Длительное наблюдение популяций по таким маркерам дает возможность оценить распространенность и динамику ВПР, проводить сравнительный анализ.

Во многих странах мониторинг ВПР является по существу единственным эффективным инструментом контроля уровня врожденных пороков развития и используется для изучения их этиологии. Главная задача системы мониторинга заключается в определении популяционной частоты и других эпидемиологических характеристик, что приобретает первостепенное значение при планировании и организации профилактических мероприятий в отношении врожденных пороков развития [1].

Первые регистры по мониторингу ВПР начали работать еще в 70-е гг. прошлого столетия. В настоящее время успешно функционируют две международные системы мониторинговых регистров, одна из них Европейская международная организация по совместной деятельности в области исследований врожденных аномалий и многоплодных беременностей (EUROCAT). EUROCAT представляет собой совместную сеть из 43 популяционных регистров врожденных аномалий, базирующихся в 23 странах. В реестры собирают данные о врожденных аномалиях, возникающих при живорождении, поздних выкидышах (20-24 недели беременности), мертворождениях (> 24 недель беременности) и прерывании беременности из-за аномалий развития плода [4, 9]. Вторая система – это международный информационный центр по эпидемиологическому надзору и исследованиям в области врожденных дефектов (ICBDSR), который объединяет программы наблюдения за ВПР и исследовательские проекты со всего мира. В настоящее время в организации действует 42 программы из 36 стран мира [14].

В России система мониторинга ВПР работает с 1999 г. В течение всего этого времени НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева (отдел информационных технологий и мониторинга) осуществляет сбор и анализ сведений о пороках развития из регионов РФ. За это время накоплен значительный материал по врожденным аномалиям, что позволяет с высокой степенью достоверности оценить частоту отдельных форм пороков развития, характерную для конкретных регионов и суммарно по всем регионам России, участвующим в мониторинге [2].

В Республике Саха (Якутия) мониторинг ВПР начали проводить на основании приказа Министерства здравоохранения от 10.09.1998 №268 и Приказа Министерства здравоохранения РС(Я) от 28.03.2001 №01-8/4-112

с 2001 г. Многолетнее исследование ВПР в Якутии позволили определить структуру, динамику ВПР. Определена базовая частота хромосомных болезней, пороков центральной нервной системы и врожденных пороков сердца по районам. Выявлены различия между промышленными и сельскохозяйственными районами Якутии [7]. Наблюдаемая в Якутии географическая подразделенность обусловила дальнейшее исследование частоты ВПР картографическими методами.

**Целью** исследования является медико-географический анализ данных

частоты врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили данные мониторинга с 2007 по 2020 годы Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии Медико-генетического центра ГАУ РБ №1 – НЦМ, формируемого на основании извещений о ВПР с уточненными диагнозами. Расчет частоты случаев ВПР был проведен у живорожденных детей на 1000 рождений в соответствующие годы мониторинга. Были вычислены интегральные

#### Средняя частота врожденных пороков развития на 1000 новорожденных в Якутии с 2007 по 2020 г.

п/п	Административные единицы	Частота ВПР на 1000 новорожденных
Арктические улусы		
1	Абыйский	22,19
2	Аллайховский	32,51
3	Анабарский	48,68*
4	Булунский	23,15
5	Верхнеколымский	13,89
6	Верхоянский	27,95
7	Жиганский	34,11
8	Момский	27,70
9	Нижнеколымский	31,00
10	Оленёкский	40,39*
11	Среднеколымский	23,57
12	Усть-Янский	23,79
13	Эвено-Бытантайский	40,43*
Центральные улусы		
14	Амгинский	18,14
15	Горный	28,82
16	Кобяйский	29,63
17	Мегино-Кангаласский	19,06
18	Намский	26,68
19	Таттинский	31,70
20	Усть-Алданский	37,18
21	Хангаласский	28,79
22	Чурапчинский	36,69
23	г. Якутск	37,69
Восточные улусы		
24	Оймяконский	28,76
25	Томпонский	26,22
26	Усть-Майский	13,38
Западные улусы, районы		
27	Верхневилуйский	23,34
28	Вилуйский	24,88
29	Ленский	10,47
30	Мирнинский	11,77
31	Нюрбинский	34,91
32	Сунтарский	31,34
Южные улусы, районы		
33	Алданский	14,99
34	Нерюнгринский	14,27
35	Олёкминский	17,28
Средний показатель по Якутии		
36	РС(Я)	28,47*

\* Статистически значимые различия.



показатели частоты ВПР по поражённым системам организма за весь период мониторинга с распределением по всем улусам (районам) и городским округам РС(Я). Учёт частоты ВПР вели по месту наблюдения матерей.

Для отображения ситуации по распространённости ВПР среди новорожденных детей по улусам (районам) Якутии был проведён медико-географический анализ данных о частоте врождённых пороков развития на 1000 новорожденных с использованием картографического метода [3]. Пороки развития были сгруппированы по поражённым системам организма. Показ частоты осуществлён по пяти градациям шкалы одного цвета: низкая, ниже среднего, средняя, выше среднего и высокая. Интегральный показатель частоты врождённых пороков развития по поражённым системам органов показан через цифровое обозначение. Каждая цифра соответствует одной из 9 наиболее часто поражаемых систем, пронумерованных по убыванию их интегральной частоты. Составленные карты направлены на формирование и извлечение пространственно-территориальной статистической информации о географии распространённости пороков развития среди новорожденных детей по улусам РС(Я).

**Результаты и обсуждение.** В настоящем исследовании определена частота всего спектра ВПР у новорожденных детей в период с 2007 по 2020 г. в районах Республики Саха (Якутия). Результаты исследования приведены в таблице. Следует отметить, что при анализе все улусы были объединены в группы – Центральная, Западная, Арктическая, Восточная и Южная [6]. Эти зоны отличаются по природно-климатическим условиям, уровням социально-экономического развития, численности населения, национальному составу, транспортной доступности, миграционных процессов и по другим параметрам, что могли способствовать образованию очагов накопления генетического груза в популяции, а это свою очередь может отразиться на структуре врождённых пороков развития.

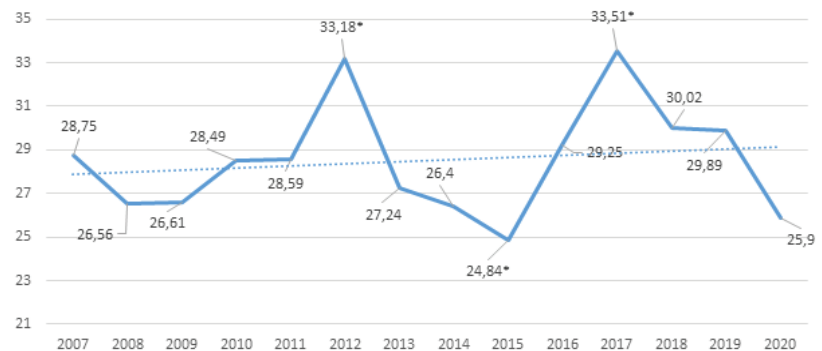
Результаты исследования показали, что в период мониторинга средневзвешенная частота всего спектра ВПР отличалась от среднереспубликанского показателя в зависимости от географического и социально-экономического положения улусов. В большинстве улусов республики, за исключением Анабарского, Оленёкского и Эвено-Бытантайского, варибельность ча-

стоты всего спектра ВПР находится в пределах статистических колебаний, т.е. не имеет существенных отличий от средневзвешенной частоты по региону. При этом в Анабарском, Оленёкском и Эвено-Бытантайском улусах общая частота ВПР более чем на 40% превышает среднереспубликанский показатель за тот же период. Данное повышение частоты является статистически значимым. Указанные улусы относятся к Арктической группе. Как известно, Арктическая группа характеризуется экстремальными природно-климатическими и сложными социально-экономическими условиями, что конечно отрицательно влияет на жизнедеятельность и общее благополучие человека [5].

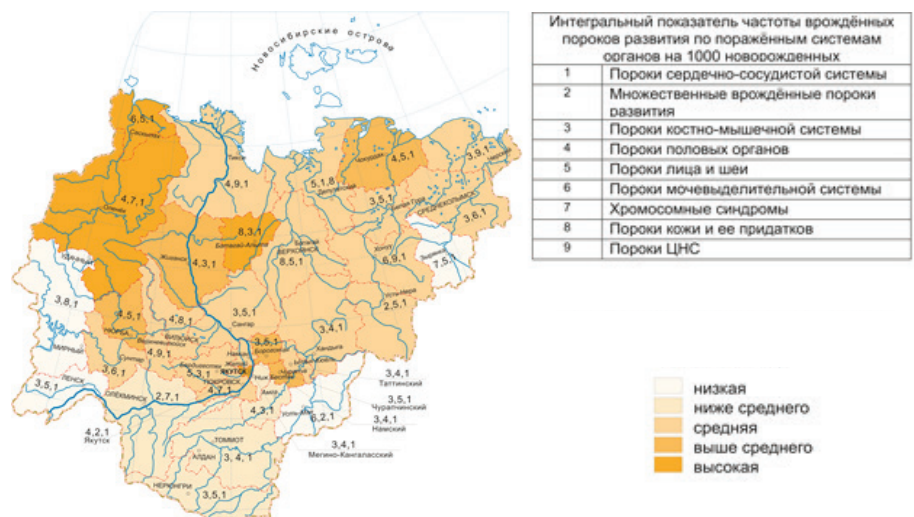
Также проведена оценка динамики общей частоты ВПР по годам мониторинга. В период мониторинга наблюдались два пиковых повышения частоты всего спектра ВПР – в 2012 и 2017 гг. В эти годы частота ВПР статистически значимо превышала средневзвешен-

ную частоту по Якутии за весь период мониторинга. В то же время в 2015 г. отмечалось значительное снижение данного показателя. Динамика частоты ВПР проиллюстрирована на рис. 1.

Далее было проведено медико-географическое исследование, результаты которого приведены на рис. 2. Результаты данного исследования наглядно продемонстрировали неравномерность географического распределения общей частоты ВПР и поражаемых систем организма. Высокие показатели общей частоты ВПР отмечены в арктических и центральных улусах Якутии. Наиболее часто поражаются сердечно-сосудистая и костно-мышечная системы, а также часто регистрируются множественные поражения разных систем. Низкая частота пороков развития регистрируется в Западной и Южной группах улусов. При этом считается, что общая частота ВПР должна быть выше 20 случаев на 1000 рождений. Более низкие показатели могут быть



**Рис. 1.** Динамика общей частоты ВПР на 1000 новорожденных в период с 2007 по 2020 г.  
\* Статистически значимые показатели



**Рис. 2.** Частота врожденных пороков развития (по улусам (район), на 1000 новорожденных, 2007-2020 гг.)

следствием недостаточного выявления или учёта пороков развития [11]. Следует отметить, что Южная группа улусов характеризуется низким уровнем рождаемости [8].

В республике с 2012 г. реализуется программа ранней пренатальной диагностики ВПР и хромосомных аномалий, по решению перинатальных консилиума определяются уровень оказания медицинской помощи и маршрутизация беременных в зависимости от тяжести врождённых пороков. При этом в случаях тяжёлых и некорректируемых ВПР принимается решение об элиминации плода. Частота регистрации и характер ВПР также может быть показателем уровня и качества проведения пренатальной диагностики в каждом из 35 административных единиц Якутии.

**Заключение.** По данным мониторинга, наблюдаемые особенности распределения частоты ВПР могут быть обусловлены разным уровнем рождаемости и диагностическими возможностями медицинских организаций Якутии. Географический фактор (удалённость, труднодоступность территорий) и в настоящее время может влиять на формирование популяционной частоты врождённых пороков развития среди отдельных групп населения Севера. В период исследования отмечается волнообразная динамика частоты всего спектра ВПР с интервалами в 2-3 года между пиковыми значениями. Данная закономерность, возможно, объясняется какими-то внутривнутрипопуляционными процессами, которые не изучались в рамках данной работы. По итогам мониторинга за 2007-2020 гг. средневзвешенная частота врождённых пороков развития в Республике Саха (Якутия) составила 28,47 случая на 1000 новорожденных. Несмотря на значимую динамику общей частоты ВПР в отдельные годы устойчивой тенденции к снижению или повышению данного показателя не отмечено. Проблема высокой частоты ВПР сохраняется в Арктической группе улусов Якутии. Так, в Эвено-Бытантайском и Оленёкском улусах общая частота ВПР обязательного учёта в период

мониторинга превышает среднереспубликанский показатель в 1,5-2 раза.

Полученные данные позволяют принять меры по улучшению организации мониторинга, периконцепционной профилактики и пренатальной диагностики ВПР в республике.

*Работа поддержана Государственным заданием Министерства науки и высшего образования РФ (проект №FSRG-2020-0014 «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность и патология»).*

## Литература

1. Демикова Н.С. Эпидемиологический мониторинг врождённых пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врождённых аномалий у детей: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09: защищена 2005. М., 2005.
2. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000-2010 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. №2. С. 91-98.
3. Демикова Н.С., Лапина А.С. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation (monitoring results for 2000-2010) // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012. No. 2. 91-98 pp.
4. Малхазова С.М. Медико-географический анализ территории: картографирование, оценка, прогноз. М.: Научный мир, 2001. 240 с.
5. Малхазова С.М. Medical-geographical Analysis of the Territory: Mapping, Assessment, Forecast / S.M. Malkhazova. M.: Scientific world, 2001. p. 240
6. Минайчева Л.И. Генетико-эпидемиологическое исследование врождённых пороков развития в сибирских популяциях: мониторинг, медико-генетическое консультирование, диспансеризация: дис. ... д-ра мед. наук: 03.02.07: защищена 2014. Томск, 2014.
7. Минайчева Л.И. Genetic and Epidemiological Study of Congenital Malformations in Siberian Populations: Monitoring, Medical Genetic Counseling, Clinical Examination: Dissertation of the Doctor of the Medical Sciences: 03.02.07: defended in 2014 / Minaycheva Larisa Ivanovna. Tomsk, 2014
8. Пономарёва Г.А., Охлопков М.Н. Проблемы пространственного и социально-экономического развития улусов Арктической зоны Республики Саха (Якутия) // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2013. №47 (236). С. 20-25.
9. Пономарёва Г.А., Охлопков М.Н. Problems of Spatial and Socio-Economic Development of the Uluses of the Arctic Zone of the Republic of Sakha (Yakutia) // National Interests: Priorities and Security. 2013. No. 47 (236). 20-25 pp.
10. Правительство Республики Саха (Якутия). Стратегия социально-экономического развития Республики Саха (Якутия) до 2030 с определением целевого видения до 2050 года. Якутск, 2016. 332 с.
11. Government of the Republic of Sakha (Yakutia). Strategy for the Socio-Economic Development of the Republic of Sakha (Yakutia) until 2030 with the Definition of a Target Vision until 2050 [Text]. Yakutsk, 2016. P. 332
12. Пузырев В.П., Томский М.И. Генетические исследования населения Якутии. Якутск: ЯНЦ КМП СО РАМН, 2014. 336 с.
13. Пузырев В.П., Томский М.И. Genetic studies of the population of Yakutia. Yakutsk: YSC CMP SB RAMS, 2014. P. 336
14. Тимофеев Л.Ф., Петрова П.Г., Борисова Н.В. [и др.]. Медико-географическая ситуация в Восточной и Южной экономических зонах Республики Саха (Я) // Вестник СВФУ им. М.К. Аммосова. Серия Медицинские науки. Якутск: Изд-во СВФУ, 2018. №1 (10). С. 15-26.
15. Тимофеев Л.Ф., Петрова П.Г., Борисова Н.В. [et al.]. Medical-geographical Situation in the Eastern and Southern Economic Zones of the Republic of Sakha (Yakutia) [Text] // Bulletin NEFU named after M.K. Ammosov. Ser. Medical Sciences. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2018. No. 1 (10). 15-26 pp.
16. Best K.E., Rankin J., Dolk H., Loane M. Multilevel analyses of related public health indicators: The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Public Health Indicators // Paediatr Perinat Epidemiol. 2020; 34:122-129. doi: 10.1111/ppe.12655
17. Fimmel R.H., Caiaffa C.D., Kim S-E [et al.]. Gene Environment Interactions in the Etiology of Neural Tube Defects // Front. Genet. 2021. 12:659612. DOI: 10.3389/fgene.2021.659612
18. Loane M., Dolk H., Garne E. [et al.]. EUROCAT data quality indicators for population-based registers of congenital anomalies // Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol. 2011. (1). Pp. 23-30. DOI: 10.1002/bdra.20779
19. National Birth Defects Prevention Network National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014 / Mai C.T., Isenburg J.L., Canfield M.A., Meyer R.E., Correa A., Alverson C. J., Lupo P.J., Riehle-Colarusso T., Cho S.J., Aggarwal D., Kirby R.S. // Birth Defects Res. 2019 November 01. 111(18): Pp. 1420-1435. doi:10.1002/bdr2.1589
20. Risk Assessment for Birth Defects in Offspring of Chinese Pregnant Women / Qu P, Zhao D, Yan M, Liu D, Pei L, Zeng L, Yan H, Dang S. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 14; 19(14): 8584. doi: 10.3390/ijerph19148584
21. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research <http://www.icbdrs.org> [electronic resource]

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова,  
С.С. Находкин, С.А. Федорова

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs689466 ГЕНА *PTGS2* С УРОВНЕМ ИРИСИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.20

УДК 577.17

Цель настоящей работы - анализ полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* с уровнем ирисина в плазме крови у якутов, проживающих в холодных климатических условиях. Выявлено, что уровни ирисина у мужчин с генотипом ТТ были статистически значимо выше, чем у мужчин с генотипами СТ+СС. Кроме того, у мужчин с генотипом ТТ была более низкая масса тела, чем у мужчин с генотипами СТ+СС. Обнаруженная ассоциация генотипа ТТ rs689466 гена *PTGS2* у мужчин с повышенными уровнями ирисина и более низкой массой тела может свидетельствовать о влиянии простагландина E2 на сократительный термогенез при холодовом стрессе, что может играть определенную роль в адаптации человека к холодному климату.

**Ключевые слова:** ирисин, простагландин E2, ген *PTGS2*, rs689466, лихорадка, холодовой стресс.

The aim of this study is to analyze the polymorphism rs689466 of the *PTGS2* gene with the level of irisin in blood plasma in the population of Yakuts living in cold climatic conditions. Irisin levels in men with TT genotype ( $8.2 \pm 1.85 \mu\text{g/ml}$ ) were significantly higher compared to men with CT+CC genotypes ( $7.1 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$ ;  $U=261$ ;  $p=0.005$ ). In addition, men with the TT genotype had lower weight ( $63.6 \pm 6.67 \text{ kg}$ ) than men with the CT+CC genotypes ( $67.93 \pm 7.28 \text{ kg}$ ;  $U=279$ ;  $p=0.01$ ). The detected association of the TT rs689466 genotype of the *PTGS2* gene with elevated irisin levels and with a lower weight in men may indicate the effect of prostaglandin E2 on shivering thermogenesis during cold stress, which may play a role in human adaptation to cold climate.

**Key words:** irisin, prostaglandin E2, gene *PTGS2*, rs689466, fever, cold stress.

**Введение.** Одним из ключевых механизмов в физиологии человека является способность ощущать и регулировать температуру тела, что имеет решающее значение для выживания. К защитным реакциям организма можно отнести лихорадку, которая сопровождается повышением температуры тела в ответ на пирогенные вещества [14], что стимулирует механизмы иммунной защиты [6]. Повышение температуры тела во время лихорадки происходит за счет сократительного (в скелетных мышцах) и несократительного (в бурой жировой ткани) термогенеза, а уменьшение пассивной потери тепла происходит за счет вазоконстрикции [8]. Однако основной вклад в повышенную выработку тепла при лихорадке вносит сократительный

термогенез, который сопровождается произвольным сокращением мышц (дрожью) и высвобождением в кровь гормона ирисина [7, 15].

Медиатором лихорадочной реакции является простагландин E2, который также может контролировать базальные механизмы терморегуляции. В 2015 г. Дж. Фостером и его коллегами была опубликована работа, посвященная новой гипотезе о роли простагландина E2 в процессах терморегуляции при холодовом стрессе [12]. Основные положения гипотезы базируются на том, что нейроны, чувствительные к холоду, и нейроны группы EP3 (рецептор простагландина E2) активируют одни и те же области гипоталамуса, которые ответственны за терморегуляцию [12]. В связи с этим произвольные термогенные реакции по поддержанию температуры тела во время холодового стресса идентичны механизмам, повышающим температуру тела во время лихорадки [12].

Простагландин E2 образуется в результате оксигенации и циклизации арахидоновой кислоты ферментом циклооксигеназа-2 [1]. Фермент циклооксигеназа-2 кодируется геном *PTGS2* [2], расположенным на хромосомном участке 1q25.2-q25.3 и содержащим 10 кодирующих экзонов [2,3]. В гене *PTGS2* известно большое количество однонуклеотидных полиморфных

участков (SNP), некоторые из которых считаются функционально-значимыми [13]. К таким участкам относится SNP rs689466, который расположен в промоторном районе гена *PTGS2* [10,13]. Анализ мПНК в тканях пищевода человека показал, что нормальный аллель Т rs689466 приводит к более высокой транскрипционной активности гена *PTGS2* по сравнению с мутантным аллелем С [4,10]. Поскольку существует вариабельность транскрипционной активности *PTGS2* в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма rs689466 [4,10], то вероятно, это может влиять на роль простагландина E2 в терморегуляции при холодовом стрессе.

В связи с этим **целью** настоящей работы является анализ связи полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* с уровнем ирисина в плазме крови у якутов, проживающих в холодных климатических условиях.

**Материал и методы исследования.** Выборка исследуемых составила 263 чел. якутской национальности (183 женщины и 80 мужчин), их средний возраст  $19,73 \pm 1,99$  года. На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья. Участники исследования самостоятельно заполнили анкету, в которой указали свой пол, этническую принадлежность и воз-

Якутский НЦ комплексных медицин. проблем: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7129-6633, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., orcid.org/0000-0002-6984-7934, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., orcid.org/0000-0001-6866-9462;

Ин-т естествен. наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с., orcid.org/0000-0002-6917-5760, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., orcid.org/0000-0002-6952-3868.



раст. Все дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол № 16 от 13 декабря 2014 г.).

Антропометрические параметры (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) были измерены у всех участников стандартизированными методами. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы согласно категориям ИМТ [11]: дефицит массы тела ( $\leq 18,49$  кг/м<sup>2</sup>), нормальная масса тела (18,5-24,99 кг/м<sup>2</sup>) и избыточная масса тела / ожирение ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>).

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

Геномную ДНК выделяли из крови с помощью фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование было проведено с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Оригинальные олигонуклеотидные праймеры были подобраны с использованием программы FastPCR (<http://primerdigital.com/>). Были использованы следующие последовательности праймеров для rs689466 гена *PTGS2*: F: 5'-ATGAGTTGTGACCATGGATCAA-3'; 5'-AAAAACCTCCAAGTGAGTCTCTT-3'. Детекция была проведена с помощью стандартной ПЦР на T100 Thermal Cycler («Bio-Rad», Геркулес, США). Условия ПЦР для rs689466 были следующими: денатурация - 95°C (5 мин), отжиг - 58°C (45 с), элонгация 72°C (7 мин), всего 30 циклов. Анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) проводили с использованием эндонуклеазы *Bst4C I* («СибЭнзим», Россия), в соответствии с рекомендациями производителя. После инкубации с *Bst4C I* аллель Т rs689466 остается интактным (432 п.н.), в то время как аллель С расщепляется на 295 п.н. и 137 п.н. Разделение продуктов гидролиза проводили в горизонтальных электрофорезных камерах в 2%-ном агарозном геле. Визуализация электрофореграмм осуществлялась с помощью систем гелевидеодокументации фирмы «Bio-Rad» (Геркулес, США).

Полученные данные были проанализированы с помощью статистической программы Statistica 13.5 («TIBCO Software Inc.», США). Количественные результаты представлены в виде «среднее  $\pm$  стандартное отклонение». Частоту генотипов полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* в популяции якутов (n=263) проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Для проверки нормальности распределения был проведен тест Колмогорова-Смирнова. Анализ ассоциаций между генотипами rs689466 гена *PTGS2* и уровнями ирисина, массы тела, роста и ИМТ был проведен с помощью U-критерия Манна-Уитни. Значения  $p \leq 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты и обсуждение.** Для поиска возможной роли аллельных вариантов rs689466 гена *PTGS2* в терморегуляции при холодовом стрессе был проведен ассоциативный анализ генотипов rs689466 с уровнем ирисина в плазме крови у жителей Якутии, проживающих в экстремально холодных климатических условиях Восточной Сибири. Была определена частота аллелей и генотипов полиморфизма rs689466 гена *PTGS2* в популяции яку-

тов (n=263). Частота нормального аллеля Т составила 75%, а мутантного аллеля С – 25%. Частота встречаемости генотипа ТТ составила 55%, гетерозиготный вариант СТ составил 40%, а генотип СС встречался с частотой 5%. Распределение частоты генотипов rs689466 в выборке якутов (n=263) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=1,366$ ,  $p=0,24$ ).

Средние уровни ирисина в плазме крови у женщин (n=183) и у мужчин (n=80) с учетом ИМТ представлены в табл. 1. Для ассоциативного анализа уровней ирисина с генотипами rs689466, редкий генотип СС был объединен с гетерозиготным генотипом СТ (СТ+СС). Анализ был проведен отдельно для мужчин (n=60) и для женщин (n=142) с нормальной массой тела. Тест Колмогорова-Смирнова выявил, что уровни ирисина у якутов с нормальной массой тела (n=202) не соответствовали критериям нормального распределения ( $D=0,122$ ;  $p < 0,01$ ), в связи с этим анализ ассоциаций был проведен с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. В результате значимые ассоциации были обнаружены у мужчин, но не были выявлены у женщин (табл. 2). У носителей

Таблица 1

Средние уровни ирисина (мкг/мл) у мужчин и женщин с учетом ИМТ

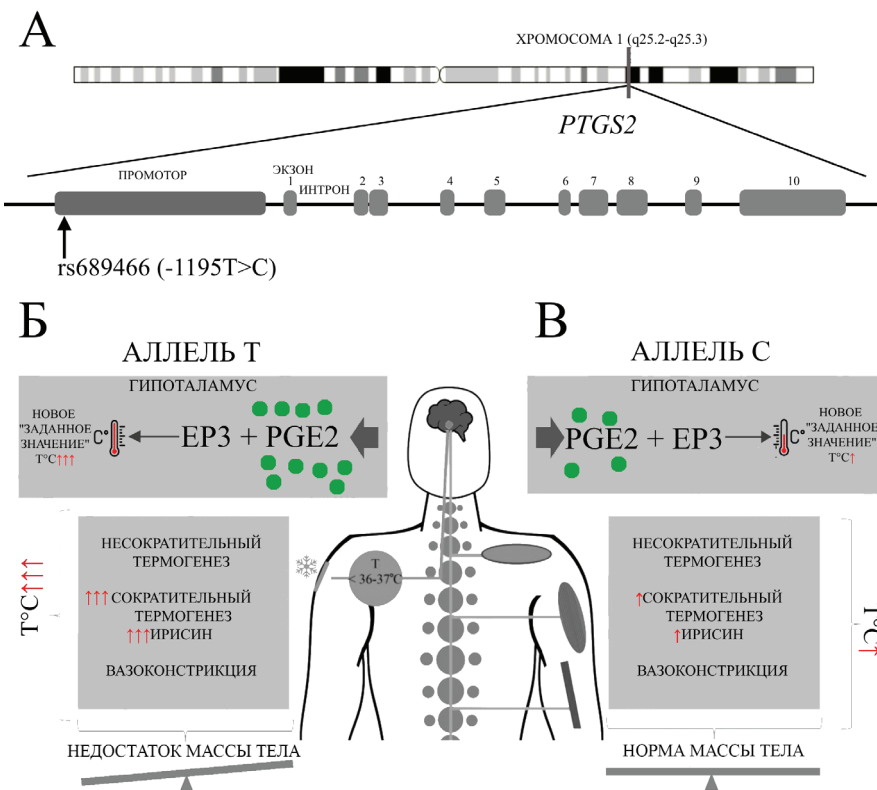
Категории ИМТ	Женщины	Мужчины
Дефицит массы тела	7,88 $\pm$ 1,96 (n = 25)	8,52 $\pm$ 2,64 (n = 11)
Нормальная масса тела	8,43 $\pm$ 2,94 (n = 142)	7,65 $\pm$ 1,66 (n = 60)
Избыточная масса тела	8,27 $\pm$ 1,96 (n = 16)	9,17 $\pm$ 2,11 (n = 9)

Таблица 2

Ассоциативный анализ уровней ирисина и антропометрических параметров с генотипами rs689466 гена *PTGS2* в популяции якутов

Параметры	Среднее $\pm$ стандартное отклонение		U	p	
	ТТ (n=114)	СТ+СС (n=88)			
Ирисин, мкг/мл	Ж	8,47 $\pm$ 3,05 (n=84)	8,38 $\pm$ 2,8 (n=58)	2397	0,87
	М	<b>8,2<math>\pm</math>1,85</b> (n=30)	<b>7,1<math>\pm</math>1,25</b> (n=30)		
Масса тела, кг	Ж	55,87 $\pm$ 6,28 (n=84)	55,1 $\pm$ 5,10 (n=58)	2345	0,71
	М	<b>63,6<math>\pm</math>6,67</b> (n=30)	<b>67,93<math>\pm</math>7,28</b> (n=30)		
Рост, см	Ж	160,76 $\pm$ 6,3 (n=84)	161,26 $\pm$ 5,7 (n=58)	2332	0,67
	М	172,17 $\pm$ 5,84 (n=30)	174,37 $\pm$ 5,71 (n=30)		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ж	21,59 $\pm$ 1,71 (n=84)	21,17 $\pm$ 1,48 (n=58)	2086	0,15
	М	21,44 $\pm$ 1,86 (n=30)	22,31 $\pm$ 1,86 (n=30)		

Примечание: U – критерий Манна-Уитни; p – уровень статистической значимости; Ж – женщины; М – мужчины; жирным выделены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ).



Простагландин E2 (PGE2) в механизмах терморегуляции при холодном стрессе: А – схематическое изображение локализации гена *PTGS2* на хромосоме 1 (q25.2-q25.3) и структура гена с указанием расположения rs689466 в области промотора [5], Б – механизм терморегуляции PGE2 и его эффект у носителей аллеля Т, В – механизм терморегуляции PGE2 и его эффект у носителей аллеля С.

Примечание: T°C – температура тела, EP3 – рецептор простагландина E2, ↑ – слабое повышение, ↑↑ – сильное повышение \* – воздействие холода на организм.

генотипа ТТ уровни ирисина ( $8,2 \pm 1,85$  мкг/мл) были статистически значимо выше ( $U=261$ ,  $p=0,005$ ) по сравнению с генотипами СТ+СС ( $7,1 \pm 1,25$  мкг/мл). Дополнительный анализ ассоциации генотипов rs689466 с антропометрическими параметрами (масса тела, рост и ИМТ) (табл. 2) показал, что у мужчин с генотипом ТТ ( $63,6 \pm 6,67$  кг) масса тела была ниже, чем у мужчин с генотипами СТ+СС ( $67,93 \pm 7,28$  кг;  $U=279$ ,  $p=0,01$ ).

**Возможный механизм действия простагландина E2 при холодном стрессе.** При термонейтральных условиях для оптимальной жизнедеятельности температура тела держится в пределах  $36-37^\circ\text{C}$  [9]. Холодовой стресс приводит к снижению температуры тела ( $<36-37^\circ\text{C}$ ), что в свою очередь стимулирует синтез простагландина E2 [12]. Для защиты организма от переохлаждения простагландин E2 воздействует на рецептор EP3 в преоптической области гипоталамуса, что приводит к активации экстренных механизмов терморегуляции, аналогичных лихорадочной реакции [12].

Скорее всего, чем выше уровень простагландина E2, тем выше будет новое «заданное значение» температуры тела. Поскольку для аллеля Т rs689466 гена *PTGS2* характерна более высокая транскрипционная активность [4,10], мы предполагаем, что у носителей генотипа ТТ должны быть более повышенные уровни простагландина E2, что должно приводить к более высокому «заданному значению» температуры тела. В результате, у носителей генотипа ТТ будет более интенсивная или более продолжительная по времени стадия сократительного термогенеза и, следовательно, повышенные уровни ирисина в крови, чем у лиц с генотипом СТ и СС (рисунк).

Однако при постоянном воздействии холода, как в Якутии, где зима длится около 6 мес. и температура атмосферного воздуха в этот период колеблется в пределах от  $-60^\circ\text{C}$  до  $-20^\circ\text{C}$ , механизм терморегуляции по типу лихорадочной реакции может сильно истощать организм. Поэтому мы предполагаем, что относительно низкая мас-

са тела у носителей генотипа ТТ, по сравнению с носителями генотипов СС и СТ, связана с тем, что поступающие с пищей макронутриенты расходуются на более интенсивный или продолжительный по времени сократительный термогенез, а не на запасующую функцию, поскольку в холодных климатических условиях организм в первую очередь нацелен на поддержание термического гомеостаза. В свою очередь, адаптивная роль аллельного варианта Т rs689466 гена *PTGS2*, вероятно, связана с защитными механизмами, направленными против экстремально низких температур атмосферного воздуха для предотвращения быстрого переохлаждения и холодовой травмы.

**Заключение.** В настоящем исследовании у жителей Якутии была выявлена ассоциация генотипа ТТ rs689466 гена *PTGS2* с повышенным уровнем ирисина и с пониженной массой тела у мужчин, что может свидетельствовать о влиянии простагландина E2 на сократительный термогенез при холодном стрессе. Мы предполагаем, что повышенная транскрипционная активность гена *PTGS2* при аллельном варианте Т rs689466 может играть определенную роль в адаптации человека к холодному климату.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).*

## Литература

1. Aronoff D.M., Romanovsky A.A. Eicosanoids in non-febrile thermoregulation // Prog. Brain Res. 2007. 162. 15-25. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62002-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62002-5).
2. Assignment of the Human Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 (*PTGS2*) Gene to 1q25 by Fluorescence in Situ Hybridization. // Tay A., Squire J.A., Goldberg H., Skorecki K. Genomics. 1994. 23. 718-9. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1569>.
3. Characterization of the human gene (*PTGS2*) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2 // Kosaka T., Miyata A., Ihara H., Hara S., Sugimoto T., Takeda O. Eur. J. Biochem. 1994. 221 (3). 889-97. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb18804.x>.
4. Cyclooxygenase-2 genetic polymorphism and stroke subtypes in Chinese // Chen G., Shan X., Cheng G., Tao H. J. Mol. Neurosci. 2013. 51. 467-73. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0078-5>.
5. Cyclooxygenase-2 haplotypes influence the longitudinal risk of malaria and severe malarial anemia in Kenyan children from a holoendemic transmission region // Anyona S.B., Hengartner N.W., Raballah E., Ongecha J.M., Lauve

N., Cheng Q. *J. Hum. Genet.* 2020. 65. 99-113. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0692-3>

6. Evans S.S., Repasky E.A., Fisher D.T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. 6(15). 335-349. doi:10.1038/nri3843

7. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine // Roca-Rivada A., Castela C., Senin L.L., Landrove M.O., Baltar J., Belén Crujeiras A. *PLoS One.* 2013. 8(4). e60563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>

8. Hasday J.D., Thompson C. Singh I.S. Fever, immunity, and molecular adaptations // *Compr. Physiol.* 2014. 4(1). 109-148. doi:10.1002/cphy.c130019

9. Hensel H., Schafer K. Thermoreception

and temperature regulation in man. New York: Springer New York. 1984. 51-64.

10. Identification of Functional Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 and Their Association With Risk of Esophageal Cancer // Zhang X., Miao X., Tan W., Ning B., Liu Z., Hong Y. *Gastroenterology.* 2005. 129(2). 565-76. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.003>

11. International Obesity Task Force. Obesity: Managing the Global Epidemic: Report of the World Health Organization (WHO) Consultation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1997.

12. Is prostaglandin E2 (PGE2) involved in the thermogenic response to environmental cooling in healthy humans? // Foster J., Mager

A.R., Chrismas B.C.R., Thomasson K., Taylor L. *Med. Hypotheses.* 2015. 85. 607-11. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.022>

13. Luo D., Long Y., Chen G.-J. Cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis // *J. Neurol. Sci.* 2015. 359(1-2). 100-5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.053>

14. Mackowiak P.A. *Fever: Basic Mechanisms and Management.* New York: Raven Press. 1991. 336.

15. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans // Lee P., Smith S., Linderman J., Courville A.B., Brychta R.J., Dieckmann W. *Diabetes.* 2014. 63. 3686-98. <https://doi.org/10.2337/db14-0513>

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

### С.Д. Нусугуров, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, Т.А. Григорьев НЕПРЕДНАМЕРЕННАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ГИПОТЕРМИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ И ПОДДЕРЖАНИЕ НОРМОТЕРМИИ КАК ПРОФИЛАКТИКА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.21

УДК 616-006.36 : 616-039.71

Выполнен обзор современной научной литературы, посвященной проблеме непреднамеренной интраоперационной гипотермии (НИГ) в онкологической хирургии и ее роли в развитии кардиальных осложнений. Представлены данные о факторах развития НИГ, влиянии продолжительности и характера оперативного вмешательства, а также различных видов и методов анестезии на степень гипотермии пациента. Изучены сведения о взаимосвязи тяжести НИГ с хирургическим профилем и коморбидностью пациента. Показано, что онкологические пациенты относятся к группе риска развития НИГ в периоперационном периоде, что свидетельствует о важности предотвращения гипотермии на этапах операции и анестезии. Анализированы результаты научных исследований о нежелательных эффектах НИГ, роли гипотермии в развитии различных осложнений, в том числе и кардиальных осложнений. Систематизированы данные о профилактике НИГ и методах ее профилактики. Показана возможность поддержания нормотермии пациента в снижении риска развития кардиальных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** непреднамеренная интраоперационная гипотермия, кардиальные осложнения, мониторинг температуры, активное согревание, ранний послеоперационный период.

A review is done of the latest research on unintentional intraoperative hypothermia (UIH) in oncological surgery, as well as its contribution to cardiac complications. Data are presented on the risk factors for developing UIH, the impact of surgery duration and type, as well as different anesthesia types and methods on the stage of the patient's hypothermia. Data on the relationship between the severity of UIH and the surgical profile of a patient and the patient's comorbidity were studied. It was revealed that cancer patients are at risk of developing UIH in the perioperative period, indicating the importance of preventing hypothermia during the surgery and anesthesia. The results of research on the undesirable effects of UIH, the impact of hypothermia on the development of various events, including cardiac complications, were analyzed. Data on the prevention of UIH and the methods of its prevention were systematized. The potential of maintaining the patient's normothermia for reducing the risk of developing cardiac complications in the immediate postoperative period is shown.

**Keywords:** unintentional intraoperative hypothermia, cardiac complications, temperature monitoring, active warming, early postoperative period.

**НУСУГУРОВ Семен Дмитриевич** – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», [nusugurovsemen@gmail.com](mailto:nusugurovsemen@gmail.com); **ПОТАПОВ**

**Александр Филиппович** – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [rotarov-paf@mail.ru](mailto:rotarov-paf@mail.ru); **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [iaa\\_60@mail.ru](mailto:iaa_60@mail.ru); **ГРИГОРЬЕВ Тимофей Александрович** – зав. отд. ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», [grigorievtemu4in@mail.ru](mailto:grigorievtemu4in@mail.ru).

Непреднамеренная интраоперационная гипотермия (НИГ) – это снижение центральной температуры (ЦТ) тела пациентов ниже температуры 36°C в ходе оперативного вмешательства. Причинами НИГ являются непосредственное воздействие неблагоприятных факторов хирургического лечения, повы-

шающих потери тепла организмом (температура операционного зала, неподвижное положение больного, открытие полостей тела и их орошение растворами), исходное состояние больного, тяжесть основной и сопутствующей патологии, а также влияние анестезии на механизмы терморегуляции [5].



Настоящая статья является обзором научной литературы, посвященной проблеме НИГ в онкологической хирургии, факторов ее развития, осложнений НИГ и методах ее профилактики. Поиск статей проводился в общедоступных базах данных, опубликованных на английском и русском языках до 31.12.2022. При поисковом запросе использованы следующие термины или их комбинации: на русском языке - «гипотермия», «анестезия», «непреднамеренная интраоперационная гипотермия», «периоперационная гипотермия», «озноб», «согревание», «активное согревание», «абдоминальная хирургия», «онкология», «онкологическая хирургия», «кардиальные осложнения», «абдоминальная онкологическая патология», «послеоперационное осложнение», «ишемическая болезнь сердца», «нарушения ритма сердца», «ишемическая болезнь сердца», на английском языке - «anesthesia», «hypothermia», «anesthesia», «intraoperative perioperative hypothermia», «unintentional intraoperative hypothermia», «intraoperative perioperative hypothermia», «warming», «shivering», «warming», «active warming», «abdominal surgery», «oncology», «oncological surgery», «abdominal oncological pathology», «postoperative complication», «cardiac events», «ischemic heart disease», «cardiac arrest», «cardiac arrhythmia», «cardiac complications». Для обеспечения качества поиска отбор подходящих исследований производился ручным методом с выбором статей, опубликованных преимущественно за последние пять лет.

**Частота, факторы и механизмы развития непреднамеренной гипотермии при оперативных вмешательствах и анестезии.** По данным I.P. Sabbag и соавт., доля пациентов с температурой <35°C составила 19,1%, <36°C - 64% [27]. В 2017 г. в многоцентровом ретроспективном исследовании общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов» был проведен анализ 5733 историй болезни пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) различных клинических центров Российской Федерации (Москва, Новодвинск, Архангельск, Краснодар, Якутск, Чита). Исследование показало, что более 70% больных поступили в палату пробуждения в состоянии гипотермии, средняя температура тела этих пациентов при поступлении в ОРИТ составила 33,6°C (от 32,9 до 34,3°C) [13].

В отличие от преднамеренной гипо-

термии, которую используют при ряде нейрохирургических или кардиоваскулярных операций, НИГ возникает спонтанно и обусловлена множеством факторов. Прежде всего, это микроклимат операционного зала. К снижению температуры операционной в зимнее время могут приводить конструктивные дефекты стен, оконных групп и недостаток теплоснабжения, а в летнее время – климатическое оборудование, используемое для создания комфортных условий работы хирургической бригады [28]. Поэтому, если не проводится пассивное обогревание, начиная с предоперационной комнаты, в виде дополнительного операционного белья и не применяются меры активного обогрева пациента во время операции, неизбежно происходит снижение температуры его тела.

Несомненно, одним из главных факторов развития НИГ является продолжительность и характер операции. Во время длительных абдоминальных операций НИГ возникает гораздо чаще, что отражено в исследовании I.P. Sabbag и соавт. [27]. Во время лапаротомных оперативных вмешательств увеличивается площадь рассеивания тепла за счет брюшины, а также происходит испарение влаги, что объясняет частоту развития НИГ во время открытых операций. Хирургическое промывание брюшины физиологическим раствором или раствором биклуконата хлорексидина комнатной температуры также приводит к быстрому снижению центральной температуры тела [8]. Вместе с тем, если присутствует значительный временной фактор, НИГ может наблюдаться и при малоинвазивных операциях. НИГ отмечается у 29% пациентов, перенесших абдоминальные закрытые операции, согласно исследованию N.Y. Chen и соавт. [32]. В исследовании Y. Li, H. Liang, Y. Feng у 72,7% взрослых пациентов во время видеоассистированных торакоскопических операций выявлена гипотермия [28]. При эндоскопических операциях в брюшную полость нагнетается неувлажненный, не согретый углекислый газ. Карбоксиперитонеум может быть фактором риска возникновения НИГ, поскольку инсuffляция неувлажненного и необогретого углекислого газа снижает центральную температуру тела пациента, что показывает проспективное обсервационное исследование Groene P. и соавт. [22]. Заметим, что временной фактор имеет определяющее значение. Операции продолжительностью более 2 ч характеризуются более высокой частотой развития НИГ,

что можно рассматривать как отдельный фактор риска развития НИГ.

Существенное влияние на развитие НИГ имеют также исходное состояние больного, тяжесть основной патологии, по поводу которой выполняется оперативное вмешательство, а также выраженность сопутствующей патологии и такие факторы, как пожилой возраст, избыточный вес и др. [27].

Сопутствующие хронические патологии - сахарный диабет, гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания ухудшают терморегулирующие возможности организма. Астеничные пациенты с выраженным расстройством питания исходно наиболее склонны к гипотермии ввиду нарушения обменных процессов в организме. У данной категории пациентов предшествующая гипотермия в предоперационном периоде гарантирует продолжение снижения температуры во время операции и может приводить к тяжелым последствиям.

У пациентов пожилого возраста гипотермия выражена сильнее, поскольку у лиц старше 60 лет вазодилатирующий эффект анестетиков более выражен [18]. Сегодня такие предоперационные характеристики, как возраст, рост, вес, высокие баллы по шкале ASA (American Society of Anesthesiologist), показатели частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, относятся к прогностическим признакам НИГ [17].

Свое непосредственное значение в инициации гипотермии имеет и анестезиологическое пособие, которое способствует нарушению терморегуляции. У здорового человека в состоянии бодрствования поддержание температуры тела осуществляется путем поведенческой и вегетативной регуляций при достижении пороговой температуры. Во время наркоза отсутствуют поведенческие реакции и реализуются только вегетативный механизм защиты организма и внешнее управление терморегуляцией [5]. В норме пороговые температуры для сужения сосудов и дрожи составляют соответственно 36,5-36° С, которые во время общей анестезии снижаются на 2-3° С. Кроме того, ухудшаются и вегетативные реакции, так как большинство анестетиков увеличивают тепловую реакцию и снижают порог холодовой реакции – «межпороговый диапазон» может увеличиться 10-кратно (от 0,3°C до 2-4° С), что задерживает запуск механизма терморегуляторной защиты.

Главным действующим механизмом гипотермии во время общей анестезии

является вазодилатация (при одновременном подавлении вазоконстрикции), которая возникает в ответ на действие многих препаратов, входящих в состав премедикации (опиоидные анальгетики, бензодиазепины), индукции (пропофол, тиопентал натрия) или ингаляционных анестетиков для поддержания наркоза (севофлуран, изофлуран, десфлуран) [5]. Вазодилатация смещает централизованный кровоток к периферии, что нарушает ведущий механизм сохранения температурного гомеостаза. Согретая центральная кровь в периферии посредством иррадиации расходует накопленное тепло, приводя к постепенному снижению температуры ядра тела [5]. Дополнительно снижает температуру циркулирующей крови инфузия недостаточно подогретых растворов [28].

Выделяют три фазы развития гипотермии во время наркоза: начальное быстрое снижение, медленное линейное снижение и фаза плато [5]. Первая фаза наблюдается в 1-й час наркоза и характеризуется снижением ЦТ на 0,5-1,5 °С и одновременным повышением периферической температуры с 33 до 35 °С вследствие вазодилатации и перераспределения тепла от центра к периферии. Вторая фаза гипотермии, в последующие 2-4 ч операции, обусловлена превышением теплопотери над метаболической продукцией тепла. Через 3-4 ч следует фаза плато, когда отмечается стабилизация температуры тела, поскольку инициированная снижением температуры тела периферическая вазоконстрикция уменьшает как выработку метаболического тепла, так и передачу тепла от ядра к периферии [26].

Нарушение терморегуляции наблюдается и при нейроаксиальной анестезии, при которой также исключены поведенческая реакция пациента и вегетативный механизм защиты. Как и при общей анестезии, для спинальной анестезии характерно снижение пороговых значений терморегуляции и тепловое перераспределение от ядра к периферическим тканям. Еще одним механизмом гипотермии при этом методе анестезии является блокада сенсорного импульса о снижении температуры от зон блокады к терморегуляторным центрам. Значимым предиктором центральной гипотермии во время спинальной анестезии является уровень блокады. Корреляция между блокадой высокого уровня и низкой внутренней температурой во время спинальной анестезии согласуется с известными физиологическими эф-

фектами спинальной анестезии – чем больше зона блокады, тем значительнее ожидаемые нарушения терморегуляторной функции [26].

Учитывая эти данные, можно предполагать, что сочетание общей анестезии с регионарной анестезией будет повышать риск интраоперационного снижения температуры тела.

Анализ литературы, посвященной НИГ, показывает, что проблема гипотермии актуальна и для больных онкологического профиля. Так, научное исследование группы К. Morozumi показало, что интраоперационная гипотермия встречается достаточно часто и, более того, может быть важным предиктором рецидива и выживаемости при II стадии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [23]. В данном исследовании у 68 (55%) из 124 пациентов, у которых во время радикальной цистэктомии отмечена гипотермия, при отсутствии отличий в количестве послеоперационных осложнений имела более высокая частота рецидива в течение 12 месяцев ( $p=0,013$ ).

К противоположным выводам привело исследование D. Timothy с соавт. при анализе результатов двухлетней выживаемости после радикальной цистэктомии у 852 пациентов [16]. В данной работе, несмотря на активное согревание установкой Bair Hugger, НИГ была зарегистрирована во время операции у 274 (32%) пациентов, среди которых у 37 (4,3%) пациентов наблюдалась глубокая гипотермия ( $t<35,0$  °С). При этом не было выявлено статистически значимой связи гипотермии с двухлетней выживаемостью, исключаящей НИГ как прогностический фактор для исходов рака среди пациентов, перенесших радикальную цистэктомию.

Анализ 1547 колоректальных операций выявил, что частота интраоперационной гипотермии составила 67,0% и была выше при лапароскопическом доступе, чем при лапаротомном (71,23% против 63,16%; хи-квадрат  $P = 0,001$ ). Кроме того, имелись существенные различия в степени тяжести гипотермии [25].

О связи массы тела и частоты развития НИГ свидетельствует исследование С. Motamed и соавт., которые показали, что средняя частота гипотермии составила 21% у пациентов, оперированных по поводу новообразований молочной железы. При этом индекс массы тела (ИМТ) был значительно ниже в группе гипотермии -  $23,5 \pm 4,1$  по сравнению с  $26,4 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup> у нормотермичных пациентов ( $p<0,05$ ) [21].

В 2018 г. группа исследователей под руководством Tai L.H провела похожее исследование на мышах, результаты которых свидетельствовали, что при сепсисе, индуцированном гипотермией и массивной кровопотерей, возникает значимый риск возникновения метастазов [33].

Таким образом, онкологические больные могут представлять отдельную группу в плане риска развития периоперационной гипотермии.

#### **Осложнения непреднамеренной интраоперационной гипотермии.**

Гипотермия во время операции не является физиологическим состоянием и может сопровождаться неблагоприятными эффектами во время операции, а также привести к нежелательным последствиям в послеоперационном периоде. В настоящее время признано, что периоперационная гипотермия способна оказывать негативное влияние на многие жизненно важные системы человеческого организма [5]. Доказана причастность гипотермии как фактора, снижающего активность свертывающей системы крови, повышающего вероятность возникновения нарушений ритма сердца, ишемии миокарда, увеличения кровопотери, увеличения длительности заживления послеоперационных ран, возникновения септических осложнений, что в совокупности увеличивает общее количество осложнений, расход медикаментозных средств, длительность госпитализации и послеоперационную летальность [16].

При НИГ отмечаются и нарушения свертывающей системы крови. В исследованиях А.В. Царева выявлена зависимость риска развития коагулопатии (снижение значений международного нормализованного отношения) от гипотермии у пациентов с политравмой [2]. Снижение активности факторов свертывающей системы приводит к кровоточивости ран, что в перспективе приводит к повторным вмешательствам и необходимости гемотрансфузий.

Метаанализ 384 исследований, проведенный группой ученых из КНР, показал, что периоперационная гипотермия достоверно может увеличить риск развития хирургической инфекции [15]. V. Poveda с соавт. в результате детального обзора с метаанализом 956 публикаций 9 исследований, которые были посвящены изучению взаимосвязи интраоперационного согревания больных и инфекционных осложнений и представлены в базах данных PubMed, CINAHL, LiLACS, CENTRAL и

EMBASE, пришли к выводу о необходимости дополнительных рандомизированных клинических испытаний для оценки эффективности профилактики НИГ как фактора предотвращения инфекции в области хирургического вмешательства [24].

Гипотермия приводит к пролонгированию эффектов анестетиков и миорелаксантов, удлинению времени пробуждения и задержке экстубации пациентов.

При гипотермии изменяется уровень калия в сыворотке крови. Анализ 50 клинических и экспериментальных исследований, посвященных оценке влияния гипотермии на уровень калия, выполненный S. Buse с соавт., определил основные патофизиологические механизмы, объясняющие колебание уровня калия в крови с изменением температуры [30]. Так, в начале развития гипотермии наблюдается гипокалиемия, связанная с его внутриклеточным сдвигом вследствие усиленного функционирования Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>АТФазы, бета-адренергической стимуляции, сдвига рН и стабилизации мембран. Затем при усугублении гипотермии из-за недостаточной активности ферментов происходит повышение уровня калия.

Самые грозные осложнения гипотермии возникают при выраженных, тяжелых формах гипотермии, когда температура ядра тела снижается ниже 35,2°C. Снижение температуры тела приводит к спазму коронарных сосудов, увеличению потребления кислорода сердечной мышцей, что может привести к ишемии миокарда. Потенциально угрожающими жизни пациента являются нарушения ритма сердца, вплоть до остановки сердечной деятельности [10]. Гипотермия во время оперативного вмешательства приводит к замедлению проведения импульса, что может привести к разным степеням атриовентрикулярной блокады. Послеоперационный озноб и тахикардия также негативно влияют на сердечно-сосудистую систему, увеличивая потребность в кислороде миокарда и усугубляя существующую коронарную патологию, особенно у ослабленных пациентов [12].

В настоящее время руководства по кардиологии относят адекватную коррекцию периоперационной гипотермии и предотвращение послеоперационной дрожи к важным компонентам анестезиологического пособия как метода профилактики повреждения миокарда [4].

Не вызывает сомнения, что количество негативных последствий НИГ

будет зависеть не только от хирургического доступа, а также от количества и глубины сопутствующих патологий. Таким образом, к пациентам высокого риска следует отнести пациентов онкологического профиля, для которых характерны дефицит массы тела, остаточная интоксикация из-за химиотерапии, предшествующей оперативному вмешательству, и часто встречаются сопутствующие хронические патологии, особую роль играют сердечно-сосудистые заболевания [10]. Так, у 78,2% пациентов онкологического профиля встречается сопутствующая ИБС [12]. Гипотермия также часто сопровождается нарушениями ритма сердца и артериальной гипертензией, повышает частоту ишемии миокарда в 3 раза [11].

Следует отметить, что у большинства онкологических пациентов оперативному лечению предшествует лучевая или химиотерапия. При этом базовые химиопрепараты, используемые в лечении новообразований, обладают широким спектром токсических эффектов, включая кардиотоксичность, вызывающая повреждение кардиомиоцитов, эндокарда и клапанов сердца, развитие нарушения функции миокарда и/или сердечной недостаточности. Частота возникновения осложнений, время начала клинических проявлений и тяжесть проявлений токсичности различаются в зависимости от выбранного противоопухолевого лечения, дозы препарата, а также наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Комбинация химиотерапии или их сочетание с лучевой терапией могут усиливать кардиотоксический эффект [7].

Непреднамеренная гипотермия, как показало исследование, посвященное роли НИГ на частоту развития коронарных осложнений, является независимым фактором риска возникновения ранних послеоперационных осложнений. Так, при ретроспективном анализе 121 случая радикальной эзофагэктомии было выявлено, что у 51 (96,2%) из 53 пациентов с ранними послеоперационными осложнениями отмечалась НИГ. Среди осложнений было зафиксировано 8 случаев нарушения ритма сердца, что составляет 11,1% от числа всех ранних послеоперационных осложнений.

Изучение НИГ как предиктора возникновения ранних послеоперационных осложнений у пациентов с раком мочевого пузыря, которым была выполнена цистэктомия, показало ее значимость в развитии различных

осложнений [11]. В исследовании приняли участие 124 пациента, из которых 68 (54,8%) пациентов во время операции перенесли гипотермию. Осложнения наблюдались у 22,1% больных, перенесших гипотермию и у 14,3% у больных без гипотермии. При этом коронарные осложнения отмечены в 12,5% и 6% случаев соответственно в группах с гипотермией и без гипотермии.

Таким образом, представленные данные показывают наличие у больных онкологического профиля тесной взаимосвязи между НИГ и послеоперационными осложнениями, в том числе и корональными осложнениями, что свидетельствует о важности профилактики гипотермии на этапах операции и анестезии.

#### **Профилактика непреднамеренной интраоперационной гипотермии и методы согревания больных.**

Безусловно, методы активного согревания пациентов в периоперационном периоде значительно влияют на тяжесть НИГ и его осложнений [4]. Тем не менее, в настоящее время, несмотря на актуальность проблемы НИГ, интраоперационная термометрия еще не стала рутинной практикой в анестезиологии, как контроль гемодинамики или дыхания. Исследования по всему миру свидетельствуют о низком соответствии рекомендациям по регулированию температуры в периоперационном периоде. Так, по данным Европейской группы TEMMP (Thermoregulation in Europa Monitoring and Managing Patient Temperature), изучающей соблюдение температурного режима пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам, лишь у 20% пациентов применяются специальные согревающие методы в периоперационном периоде [18].

В настоящее время для профилактики НИГ используются методы, направленные на различные механизмы возникновения гипотермии в каждой фазе периоперационного периода [34, 29]. С целью предотвращения возникновения НИГ в ряде клиник разработаны руководства для персонала операционных и анестезиологических бригад [20]. Стратегия ускоренного хирургического лечения и реабилитации FAST TRACK, широко внедряемая в зарубежную и отечественную медицину, включает в себя обязательный температурный менеджмент и профилактику периоперационной гипотермии [6]. В последних приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации о порядке оказания медицинской



помощи по профилю «анестезиология и реаниматология» регламентируется наличие термоизолирующих одеял в операционном зале и палате пробуждения отделения интенсивной терапии [8, 9].

Сегодня рекомендуют начинать согревание с момента поступления больного в предоперационную комнату [14]. Например, соблюдение рекомендаций Ассоциации научных медицинских обществ Германии по предварительному обогреву больных привело к значительному и клинически значимому снижению частоты НИГ. В настоящее время частота гипотермии в клиниках Германии составляет 15,8% во время операции и 5,1% после операции [17].

Для сохранения накопленного тепла пациента перед операцией укрывают термоизолирующими одеялами с механизмами активного согревания, химическими реагентами, работа которых не требует дополнительного источника питания или блока управления нагревом [36]. Применяются также системы активного обогрева, использующие теплый воздух, нагнетаемый под белье или накидку, что в дальнейшем снижает выраженность гипотермии во время операции [31].

После обеспечения сосудистого доступа, на этапе индукции наркоза, предлагается использование подогретых растворов для внутривенных инфузий, так как определенное количество тепла расходуется на согревание попадающих в организм инфузионных сред. Поэтому согревание инфузионным раствором может быть использовано в качестве дополнительной меры для согревания пациента [3]. По данным С.А. Столярова и его коллег, коррекция периоперационной гипотермии посредством нагревания растворов у экстренных пациентов хирургического профиля в 92,4% случаев удается избежать периоперационной гипотермии и ее клинических проявлений [4]. А. Вессега и соавт. считают, что даже кратковременное, в течение 5-15 мин предварительное активное согревание пациента перед лапароскопической урологической операцией позволяет поддерживать значительно более высокую температуру в течение интраоперационного периода по сравнению с пациентами, которые не были предварительно согреты [33]. J.H Yoo с соавт. относят активное принудительное нагревание воздухом с температурой 47°C на выходе из обогревателя с периода индукции простым и эффективным методом предотвращения НИГ

при операциях продолжительностью более 120 мин [19].

При открытых хирургических вмешательствах предлагается использование подогретых растворов для ирригации полости, что снижает в совокупности потери, вызванные испарением влаги и конвекцией тепла из полости. При закрытых хирургических вмешательствах также необходимо использование подогретого и увлажненного углекислого газа при инсуффляции в брюшную или плевральную полости. Подогретый газ предотвращает развитие интраоперационной гипотермии, позволяет сохранить базальную температуру тела пациента и может даже ее повысить [35].

Заслуживающим внимания фактом является развитие гипотермии во время операции даже у пациентов, которым применяют методы активного согревания. В действительности, гипотермия возникает не только во время самой операции, но начинает развиваться еще на этапе подготовки к операции: во время подготовки пациента, введения в наркоз, а также может продолжаться в первые часы после операции - в палате пробуждения или в палате интенсивной терапии. Поэтому многие исследователи, занимающиеся проблемой НИГ, указывают на необходимость разработки методов прогнозирования, выявления пациентов, подверженных риску интраоперационной гипотермии, оптимизации мероприятий по терморегуляции и необходимости дополнительных исследований по изучению методов активного согревания и внедрению инноваций в технологии активного согревания больных [1].

**Заключение.** Гипотермия в периоперационном периоде остается одной из актуальных проблем современной анестезиологии [3]. Анализ представленных в литературе результатов исследований, посвященных частоте развития НИГ и ее роли как фактора, способствующего развитию осложнений, влияющего на результаты лечения хирургических пациентов, показывает, что НИГ часто изучается в обобщенной группе пациентов, без выделения отдельных нозологических категорий пациентов. На сегодняшний день у пациентов онкологического профиля недостаточно изучены температурный профиль при использовании различных методов интраоперационного активного согревания, влияние НИГ на развитие кардиальных осложнений у данной группы пациентов и не представлены данные о центральной температуре тела в зависимости от

методов хирургического доступа в периоперационном периоде. Отмечается противоречивость данных, что может быть объяснено неоднородностью выборки групп исследования по основному и сопутствующим заболеваниям, характеру выполненных операций, возрасту и другим факторам.

Учитывая вышеизложенное, мониторинг центральной температуры тела и оценка влияния НИГ на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с онкологической патологией является актуальным, а профилактика развития кардиальных осложнений, основанная на поддержании нормальной центральной температуры тела пациента в периоперационном периоде, представляется перспективной и требует изучения.

## Литература

1. Влияние растворов на основе субстратов цикла тракарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии / Ю.С. Александрович [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(1):28-32.
2. Царев А.В. Гипотермия как фактор риска развития травматической коагулопатии при кровопотере у пациентов с политравмой // Украинский журнал медицинской биологии и спорта. 2018;4(13):128-131.
3. Carev A.V. Hypothermia as a risk factor for developing trauma-induced coagulopathy during blood loss in patients with multiple trauma // Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 2018;4(13):128-131. DOI: 10.26693/jmbs03.04.128
4. Динамика центральной температуры тела при применении активного метода интраоперационного согревания при лапароскопических и лапаротомических операциях у пациентов с абдоминальной онкологической патологией / С.Д. Нусугуров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2022;3:94.
5. Dynamics of the central body temperature when using the active method of intraoperative warming during laparoscopic and laparotomic operations in patients with abdominal oncological pathology / Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A. [et al.] // Modern problems of science and education. 2022;3:94. DOI: 10.17513/spno.31715
6. Исследование эффективности периоперационной коррекции гипотермии у экстренных пациентов хирургического профиля при помощи устройства "Transfusion composition XPRO" / С.А. Столяров [и др.] // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". 2017;6:123-127.
7. A study of the effectiveness of perioperative correction of hypothermia in emergency surgical patients using the "Transfusion composition XPRO" device / Stolyarov S.A., Ahmedov I.N., Volkov V.YU. [et al.] // Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". 2017;6:123-127.
8. Нусугуров С.Д., Потапов А.Ф., Иванова А.А. Мониторинг центральной температуры и

поддержание нормотермии в профилактике кардиальных осложнений у пациентов с абдоминальной онкологической патологией // Забайкальский медицинский вестник. 2022;3:59-69.

Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A. Central temperature monitoring and maintenance of normothermia in the prevention of cardiac complications in patients with abdominal oncological pathology // The Transbaikalian Medical Bulletin. 2022;3:59-69. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_3\_59

6. Мультимодальная стратегия ведения больных хирургического профиля (Fast track хирургия) / А.И. Ищенко [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017;4(4):172-177.

Multimodal strategy for the management of biological surgical profile (Fast track surgery) / Ishchenko A.I., Aleksandrov L.S., Ishchenko A.A., [et al.] // V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2017;4(4):172-177. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-172-177

7. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов // Клиническая практика. 2019;10(1):31-41.

Plokhova E.V., Dundua D.P. Basic principles for the prevention and treatment of cardiotoxicity during chemotherapy in cancer patients // Clinical Practice. 2019;10(1):31-41. DOI: 10.17816/clin-pract10130-40

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология"»

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 915n "On approval of the procedure for providing medical care to oncology patients"

9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"»

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 919n "On approval of the procedure for providing medical care to the adult population in the field of "anaesthesiology and resuscitation"

10. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / А.Д. Каприн [и др.] // Онкология Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(2):139-147.

Cardiovascular diseases in cancer patients / Kaprin A.D., Mackeplishvili S.T., Potievskaya [et al.] // P. A. Gercen Journal of Oncology. 2019;8(2):139-147. DOI: 10.17116/onkolog20198021139

11. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский онкологический журнал. 2018;23(3-6):120-128.

Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. The modern strategy of surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases // Russian Journal of Oncology. 2018;23(3-6):120-128. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128

12. Факторы риска симультанных операций при сочетании рака легкого и сердечно-

сосудистой патологии / Д.Г. Кабаков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(5):87-94.

Risk factors for simultaneous operations in combination of lung cancer and cardiovascular pathology / Kabakov D.G., Bazarov D.V., Vyzhigina M.A. [et al.] // Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2018;15(5):87-94. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-87-94

13. Частота, структура и исходы гипотермии у взрослых пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии: многоцентровое ретроспективное исследование / С.А. Маковеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2019;4:31-37.

Rates, structure and results of hypothermia in adult patients at admission to the rehabilitation and intensive therapy ward: multi-focal retrospective survey / Makoveev S.A., Hussejn A., Perembetov N.V. [et al.] // Anesthesiology and Reanimatology. 2019;4:31-37. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904131

14. Anaesthesia-related complications and side-effects in TAVI: a retrospective study in Germany / Goldfuss S., Wittmann S., Würschinger F. [et al.] // BMJ Open. 2019;9(4):e025825. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025825

15. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: A meta-analysis / Bu N., Zhao E., Gao Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2019;98(6):e14392. DOI: 10.1097/MD.00000000000014392

16. Association of intraoperative hypothermia with oncologic outcomes following radical cystectomy Urologic / Lyon T.D., Frank I., Tollefson M.K. [et al.] // Oncology: Seminars and Original Investigations. 2020;39(6):370. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.036

17. Development and internal validation of an algorithm to predict intraoperative risk of inadvertent hypothermia based on preoperative data / Wallisch C., Zeiner S., Scholten P. [et al.] // Sci Rep. 2021;11(1):22296. DOI: 10.1038/s41598-021-01743-z

18. Effect of preoperative warming on intraoperative hypothermia: a randomized-controlled trial / Lau A., Lowlaavar N., Cooke E.M. [et al.] // Canadian Journal of Anesthesia. 2018;65:1029-1040. DOI: 10.1007/s12630-018-1161-8

19. Efficacy of active forced air warming during induction of anesthesia to prevent inadvertent perioperative hypothermia in intraoperative warming patients: Comparison with passive warming, a randomized controlled trial / Yoo J.H., Ok S.Y., Kim S.H. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2021;100(12):e25235. DOI: 10.1097/MD.00000000000025235

20. Marie A. Guideline Implementation: Preventing Hypothermia // AORN Journal. 2016;103:304-313. DOI: 10.1016/j.aorn.2016.01.009

21. Incidence of Severe Hypothermia and Its Impact on Postoperative Surgical Complications and Time Delay to Adjunct Treatments in Breast Surgery Cancer Patients: A Case-Controlled Study / Motamed C., Weil G., Dridi C. [et al.] // J Clin Med. 2021;20(16):3702. DOI: 10.3390/jcm10163702

22. Influence of insufflated carbon dioxide on abdominal temperature compared to oesophageal temperature during laparoscopic surgery / Groene P., Gündogar U., Hofmann-Kiefer K. [et al.] // Surg Endosc. 2021;35(12):6892-6896. DOI: 10.1007/s00464-020-08196-x

23. Intraoperative hypothermia is a significant prognostic predictor of radical cystectomy espe-

cially for stage II muscle-invasive bladder cancer / Morozumi K., Mitsuzuka K., Takai Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2019;98(2):e13962. DOI: 10.1097/MD.00000000000013962

24. Poveda V.B., Oliveira R.A., Galvao C.M. Perioperative body temperature maintenance and occurrence of surgical site infection: A systematic review with meta-analysis // Am J Infect Control. 2020;48(10):1248-1254. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.002

25. Perioperative hypothermia in open and laparoscopic colorectal surgery / Cumlin D., Fogarin J., Mitchell S.J. [et al.] // ANZ J Surg. 2022;92(5):1125-1131. DOI: 10.1111/ans.17493

26. Sessler D.I. Perioperative thermoregulation and heat balance // Lancet. 2016;387:2655-2664. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2

27. Sabbag I.P., Hohmann F.B. Postoperative hypothermia following non-cardiac high-risk surgery: A prospective study of temporal patterns and risk factors // PLoS One. 2021;16(11):e0259789. DOI: 10.1371/journal.pone.0259789

28. Li Y., Liang H., Feng Y. Prevalence and multivariable factors associated with inadvertent intraoperative hypothermia in video-assisted thoracoscopic surgery: a single-center retrospective study // BMC Anesthesiol. 2020;20(1):25. DOI: 10.1186/s12871-020-0953-x

29. Alfonsi P., Bekka S., Aegerter P. Prevalence of hypothermia on admission to recovery room remains high despite a large use of forced-air warming devices: Findings of a non-randomized observational multicenter and pragmatic study on perioperative hypothermia prevalence in France // PLoS One. 2019;14(12):e0226038. DOI: 10.1371/journal.pone.0226038

30. Prevention of Intraoperative Hypothermia in Laparoscopy by the Use of Body-Temperature and Humidified CO<sub>2</sub>: a Pilot Study / Wittenborn J., Clausen A., Zeppernick F. [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(9):969-975. DOI: 10.1055/a-0903-2638

31. Prospective observational study of the effectiveness of prewarming on perioperative hypothermia in surgical patients submitted to spinal anesthesia / Becerra A., Valencia L., Ferrando C. [et al.] // Sci Rep. 2019;9(1):16477. DOI: 10.1038/s41598-019-52960-6

32. Risk factors for inadvertent intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective cohort study / Chen H.Y., Su L.J., Wu H.Z. [et al.] // PLoS One. 2021;16(9):e0257816. DOI: 10.1371/journal.pone.0257816.

33. Sepsis increases perioperative metastases in a murine model / Tai L.H., Ananth A.A., Seth R. [et al.] // BMC Cancer. 2018;18:277. DOI: 10.1186/s12885-018-4173-4

34. Short-Periods of Pre-Warming in Laparoscopic Surgery. A Non-Randomized Clinical Trial Evaluating Current Clinical Practice / Becerra A., Valencia L., Villar J. [et al.] // J Clin Med. 2021;10(5):1047. DOI: 10.3390/jcm10051047

35. The impact of hypothermia on serum potassium concentration: A systematic review / Buse S., Marc Blancher M., Viglino D. [et al.] // Resuscitation. 2017;118:35-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.07.003

36. Thermal suit in preventing unintentional intraoperative hypothermia during general anaesthesia: a randomized controlled trial / Lauronen S.L., Kalliomeaki M.L., Aho A.J. [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2017;61:1133-1141. DOI: 10.1111/aas.12945

О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин

## ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.22

УДК: 577.112.856: 611.018.74: 616.12

Цель обзора – дать современные представления об участии липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в функционировании эндотелиальных клеток и предотвращении развития эндотелиальной дисфункции. Связываясь с различными рецепторами на эндотелиальных клетках, ЛПВП вызывают индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота, повышают продукцию NO, стимулируют синтез простациклина, что приводит к снижению тонуса сосудов. Подавляя синтез молекул межклеточной адгезии, ЛПВП предотвращают миграцию лейкоцитов и моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку, оказывая противовоспалительное действие. ЛПВП ингибируют продукцию активных форм кислорода, предотвращают апоптоз, стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток.

**Ключевые слова:** эндотелиальные клетки, липопротеины высокой плотности, апоптоз, ангиогенез, сердечно-сосудистые заболевания.

The goal of this review is to describe modern concepts concerning the involvement of HDLs in the functioning of endothelial cells and preventing the development of endothelial dysfunction. Upon binding to various receptors on endothelial cells, HDLs initiate the induction of endothelial nitric oxide synthase, enhance the production of NO, and stimulate the synthesis of prostacyclin, thus leading to vasorelaxation. By suppressing the synthesis of intercellular adhesion molecules, HDLs prevent the migration of leucocytes and monocytes/macrophages into the vascular wall, exerting anti-inflammatory action. HDLs inhibit the production of reactive oxygen species, prevent apoptosis, and stimulate the proliferation and migration of endothelial cells.

**Keywords:** endothelial cells, high density lipoproteins, apoptosis, angiogenesis, cardiovascular diseases.

**Введение.** Эндотелий сосудов, находящийся на границе между циркулирующей кровью и клетками органов и тканей, выполняет не только барьерную функцию. Он является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза, поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием или стимулированием миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, фибринолизом и тромбообразованием, участвует в регуляции межклеточной адгезии и агрегации тромбоцитов. Эндотелиальная дисфункция лежит в основе патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Активные формы кислорода (АФК), окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), свободные радикалы нарушают способность эндотелия синтезировать оксид азота (NO). Под влиянием медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов на мембране эндотелиоцитов синтезируются P- и E-селектины, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), молекулы межклеточной адгезии 1-го

типа (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), способствующие адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий. Воспалительный процесс индуцирует продукцию факторов роста, которые вызывают гиперпролиферацию гладкомышечных клеток, фиброз внеклеточного матрикса и отложение эластина, что увеличивает толщину интимы-медиа сосудистой стенки и способствует образованию бляшек и кальцинозу [54]. Из-за недостатка фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), основного регулятора ангиогенеза, происходит нарушение процесса образования новых кровеносных сосудов [43].

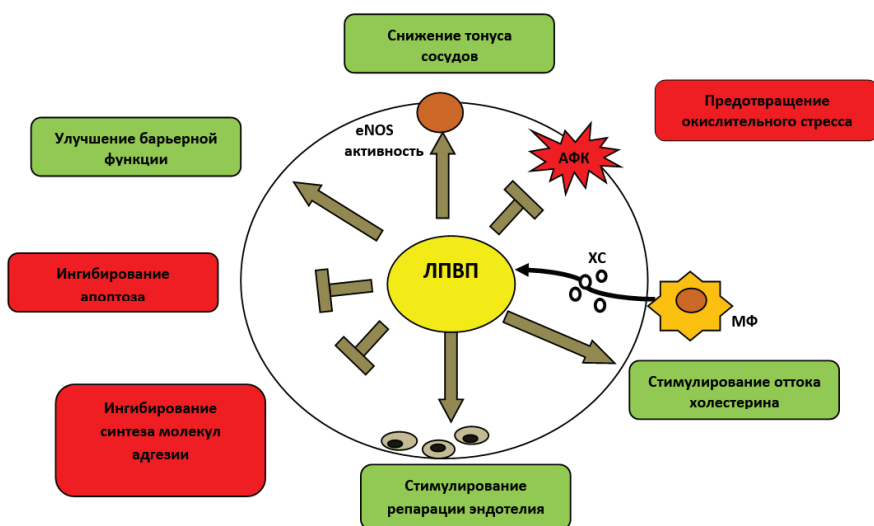
Известно, что между развитием сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) существует сильная обратная корреляционная зависимость [1,21]. Антиатерогенное действие ЛПВП связывают, прежде всего, с их участием в обратном транспорте холестерина. Кроме того, в последние годы получено много фактов, свидетельствующих о том, что ЛПВП обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитромботической и противомикробной функциями [4,15]. ЛПВП увеличивают выработку оксида азота (NO), стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, подавляют процессы воспаления и апоптоза в сосудистой стенке. Параоксоназа 1 (ПОН 1), фермент,

связанный с ЛПВП, отвечает за его антиоксидантные функции [44]. Обсуждаются антидиабетическая [8,39] и кардиопротекторная функции ЛПВП и его основного белкового компонента аполипопротеина А-I (апоА-I) [29].

**Цель** данного обзора – дать современные представления об участии ЛПВП в функционировании эндотелиальных клеток и предотвращении развития эндотелиальной дисфункции.

**Регуляция тонуса сосудов.** Известно, что связывание, интернализация и транспорт ЛПВП через клетки эндотелия осуществляются с помощью следующих белков: «скэвенджер»-рецептор класса В тип I (SR-BI), АТФ-связывающий кассетный транспортер G1 (ABCG1), эндотелиальная липаза, экто-F1-АТФаза. Каждый из них вносит свой вклад в сосудистый гомеостаз. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют сфингозин-1-фосфатные рецепторы (S1PR) для S1P - биоактивного липида, 50-70% которого переносится ЛПВП (S1P-ЛПВП) [43]. Связывание ЛПВП/апоА-I или S1P с рецепторами не только приводит к трансэндотелиальному транспорту липидов, но и запускает несколько внутриклеточных сигнальных событий, которые сопровождаются последующими потенциальными вазопротекторными эффектами (рисунок). ЛПВП вызывают индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что повышает синтез NO и приводит к расслаблению сосудов; подавляют син-





Вазопротекторное влияние ЛПВП на функции эндотелиальных клеток [адаптировано из 49]: МФ – макрофаг, АФК – активные формы кислорода, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности

тез эндотелиальных молекул адгезии, предотвращают миграцию лейкоцитов и моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку, оказывая противовоспалительное действие. ЛПВП ингибируют активные формы кислорода (АФК), апоптоз, обеспечивают пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток, ангиогенез и реэндотелиализацию [35,49]. Показано, что у тучных людей с диабетом и дислипидемией ЛПВП теряют способность к эндотелиальной защите [52].

Оксид азота является ключевой сигнальной молекулой для поддержания нормальной функции сосудов посредством регуляции сосудистого тонуса. Он предотвращает эндотелиальное воспаление и активацию тромбоцитов, а также снижает рост гладкомышечных клеток. Активность eNOS может регулироваться физиологическими концентрациями ЛПВП/апоА-I через фосфорилирование Ser1179 фермента [36]. Индуцированное ЛПВП высвобождение NO уменьшалось под действием N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME-неселективный ингибитор eNOS). В эндотелиальных клетках бычьей аорты (ВАЕС) была продемонстрирована солокализация апоА-I и eNOS, выявленная с помощью конфокальной микроскопии при иммуноокрашивании этих белков. Взаимодействие между апоА-I и eNOS, вероятнее всего, происходит в перинуклеарной области, а не на мембране [24]. Антитела к апоА-I блокируют активацию eNOS, индуцированную ЛПВП, в изолированных плазматических мембранах эндотелиальных клеток [35].

Способность стимулировать eNOS в эндотелиальных клетках может быть опосредована разными сайтами связывания ЛПВП. Молекулярный механизм активации может начинаться со взаимодействия ЛПВП с SR-B1 и стимулирования фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая в свою очередь вызывает параллельную активацию серин/треониновой протеинкиназы B (Akt) и митоген-активированной протеинкиназы (MAPK)/Erk1/2 с последующим активированием eNOS, генерирующей NO и сосудистую релаксацию [36, 37]. В культуре клеток аорты трансгенных мышей по апоА-I<sup>-/-</sup> наблюдалось снижение количества фосфорилированных белков Akt и Erk1/2 [25]. Этот сигнальный путь частично подавлялся при нокадауне SR-B1 с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA), а индукция SR-B1 ингибиторами HMG-CoA редуктазы (статины) усиливала активацию eNOS [32].

Другой механизм активации eNOS начинается со взаимодействия S1P-ЛПВП с S1PR. S1P оказывал сильное сосудорасширяющее действие на аорту мышей дикого типа. В клетках HUVEC эффекты S1P на фосфорилирование Akt и eNOS зависели от его концентрации и полностью исчезали после предварительной обработки L-NAME. В эндотелиальных клетках мышей с дефицитом S1P фосфорилирование Akt и увеличение [Ca<sup>2+</sup>] в ответ на ЛПВП и S1P были значительно снижены. Ранее было показано, что активация eNOS достигается за счет мобилизации [Ca<sup>2+</sup>] из внутренних запасов и является предпосылкой Akt-зависимой

активации eNOS и NO-зависимой вазорелаксации [26].

В настоящее время изучено влияние ЛПВП на продукцию NO через рецепторы ABCG1 и их взаимодействие со структурным компонентом кавеол, холестерин-связывающим белком - кавеоллином. Кавеолы и кавеоллины являются важнейшими модуляторами сигнальной трансдукции в клетке. Кавеоллины взаимодействуют с сигнальными молекулами, модулируя их активность, при этом в большинстве случаев исполняя роль ингибитора [2]. Увеличение холестерина в эндотелиальных клетках лёгких мышей, находящихся на высокохолестериновой диете, усиливает взаимодействие между кавеоллином и eNOS, что подавляет каталитическую активность фермента и ухудшает высвобождение NO. ЛПВП отменяли ингибирование eNOS в эндотелиальных клетках, но не оказывали эффект у мышей с дефицитом кавеоллина. Стимулирование оттока холестерина и окистеролов, которые обнаруживаются в большом количестве в атеросклеротических бляшках, через ABCG1 приводит к снижению взаимодействия eNOS с кавеоллином и последующему фосфорилированию eNOS [14].

Недавно было показано, что экто-F1-АТФаза является единственным рецептором, участвующим в стимуляции продукции NO эндотелиальными клетками и NO-зависимой релаксации сосудов, индуцированными апоА-I, не содержащим липидов. Активация экто-F1-АТФазы под действием апоА-I в эндотелиальных клетках человека и аорте мыши приводила к фосфорилированию Ser1179 белка eNOS через сигнальный путь различных киназ, включая Akt, протеинкиназу A, AMPK, кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу типа II (CaMKK2) [38].

Повышение уровня белка eNOS под действием ЛПВП было также продемонстрировано в эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК), являющихся субпопуляцией стволовых клеток, которые могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и участвовать в процессах реэндотелизации и неоваскуляризации [12]. Кроме того, ЛПВП/апоА-I могут увеличивать количество белка eNOS, но не путем изменения транскрипции генов, а за счёт увеличения периода полураспада белка eNOS в эндотелиальных клетках сосудов человека через активацию PI3K, Akt и p42/44 MAPK [38].

В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* было показано, что ЛПВП

стимулируют эндотелиальные клетки к выработке простаглицина, увеличивая поступление арахидоновой кислоты и экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2), вырабатывающей простаглицин (PGI<sub>2</sub>) - метаболит арахидоновой кислоты, вазоактивный эндотелиальный липидный медиатор. Простаглицин является мощным фактором, препятствующим агрегации тромбоцитов и вызывающим вазодилатацию. Различные подтипы ЛПВП<sub>2</sub> и ЛПВП<sub>3</sub> способствовали высвобождению PGI<sub>2</sub> в эндотелиальных клетках дозозависимым образом, которое блокировалось специфическим ингибитором COX-2 - рофекоксибом. Нокдаун рецепторов SR-B1 также значительно снижал высвобождение PGI<sub>2</sub> [5]. Гликированные ЛПВП при сахарном диабете 2-го типа теряют способность усиливать экспрессию COX-2 и высвобождение PGI<sub>2</sub> в эндотелиальных клетках HUVEC. Но добавление S1P к дисфункциональным ЛПВП восстанавливает утраченную эту способность. Процесс регуляции экспрессии COX-2 включал фосфорилирование сигнального пути MAPK/ERK, которые увеличивали фосфорилирование ядерного транскрипционного фактора CREB [51]. Потенциальный вклад ЛПВП в сосудистый гомеостаз через увеличение синтеза PGI<sub>2</sub> может быть усилен статинами [33]. Помимо благоприятного влияния на вазодилатацию ЛПВП ингибирует синтез тромбоксана A<sub>2</sub> - мощного вазоконстриктора эндотелиальных клеток [40].

У людей с семейной гипоальфа-липопротеинемией на фоне низкого уровня ЛПВП наблюдали резкое снижение как базальной, так и стимулированной активности NO, сопровождаемое эндотелиальной дисфункцией, которая оценивалась с помощью венозной окклюзионной плетизмографии. Однократное введение реконструированных ЛПВП (рЛПВП), состоящих из апоА-I и фосфатидилхолина, приводило к полному восстановлению вазомоторных функций [41]. Влияние ЛПВП *in vivo* также было доказано с использованием пептидов-миметиков апоА-I, которые представляют собой искусственно синтезированные пептиды, обладающие биологическими свойствами нативного апоА-I. Пероральное введение пептида, имитирующего действие апоА-I (D-4F), мышам с нокаутом рецептора ЛПНП (т.е. гиперхолестеринемией) улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и уменьшает толщину артериальной стенки [18].

**Регуляция апоптоза.** Окисленные ЛПНП вызывают устойчивое увеличение концентрации внутриклеточного кальция, что приводит к гибели эндотелиальных клеток. Показано, что рЛПВП, состоящие из апоА-I, холестерина и фосфолипидов, ингибировали апоптоз в эндотелиальных клетках. При этом обогащение рЛПВП плазمالогенами или сфингомиелинами увеличивало их антиапоптотическую активность [46]. Кроме того, ЛПВП сохраняли антиапоптотическую активность и после нокдауна eNOS с использованием его ингибитора - L-NAME, что свидетельствует о независимости антиапоптотической активности ЛПВП от активации eNOS [42].

ЛПВП предотвращают апоптоз эндотелиальных клеток HUVEC, вызванный различными стимулами. Механизм эндотелиального антиапоптотического эффекта ЛПВП зависит от стимула апоптоза. Подавление апоптоза, индуцированного TNF- $\alpha$ , связано с уменьшением индукции каспазы 3, которая является компонентом всех первичных апоптотических путей. Ингибирование апоптоза в отсутствие в среде факторов роста связано с ослаблением митохондриального пути апоптоза. При этом ЛПВП уменьшают рассеивание митохондриального потенциала, генерацию АФК, высвобождение цитохрома С в цитоплазму и активацию каспаз 3 и 9. ЛПВП, активируя Akt, вызывают фосфорилирование мишени Akt - BAD (Bcl-2, связанный агонист гибели клеток), что способствует отсоединению Bcl-2 от Bcl-xL и подавлению апоптоза [35, 42]. Было показано, что ЛПВП, выделенные из крови пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или острым коронарным синдромом, содержащие повышенное количество аполипопротеинов С-I или С-III, превращались в мощные индукторы апоптоза в сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клетках за счет повышения активности Bcl-2 и стимуляции экспрессии проапоптотического белка tBid [37].

Подавляющее большинство доказательств антиапоптотического действия ЛПВП на эндотелий получено из работы с клеточными культурами. Влияние ЛПВП *in vivo* было доказано при изучении апоА-I - миметика (D-4F) в качестве антиапоптотического средства в крысиной модели диабета и показало, что D-4F улучшал сосудистую реактивность, уменьшал фрагментацию и сплывание десквамированных эндотелиоцитов [16].

**Регуляция ангиогенеза.** Эндоте-

лиальные клетки обладают способностью пролиферировать, мигрировать и участвовать в ангиогенезе, что лежит в основе неоваскуляризации и поддержании целостности сосудистой стенки. ЛПВП (в концентрации 50, 100 и 500 мкг/мл) дозозависимо в течение 72 ч увеличивали пролиферацию клеток HUVEC в 2-5 раз по сравнению с контрольной группой. При этом уже через 24 ч достоверно усиливали их миграцию и повышали способность к образованию сосудистоподобных эндотелиальных трубок [23]. Флуоресцентная микроскопия с применением красителя Alexa-568 в эндотелиальных клетках ВАЕС продемонстрировала заметное увеличение ламеллиподий (признак миграции клеток) под влиянием ЛПВП, что было сопоставимо с действием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), основного регулятора ангиогенеза [7]. D-4F восстанавливал реэндотелизацию, нарушенную в присутствии окисленных ЛПВП, способствуя пролиферации, миграции эндотелиальных клеток аорты человека (НАЕС), образованию ламеллиподий. Пролiferация клеток была выявлена с помощью иммуноокрашивания на PCNA (ядерный фактор, участвующий в репликации и репарации ДНК пролиферирующих клеток). Эндотелиальную миграцию клеток и реэндотелизацию подтверждали заживлением ран и transwell-анализом (тест для изучения миграционной реакции эндотелиальных клеток на ангиогенные индукторы или ингибиторы) [7].

Механизмы, контролируемые ангиогенные реакции в ответ на ЛПВП, связаны с увеличением количества рецепторов для VEGF (VEGFR), его быстрым фосфорилированием т.е. активацией. Было показано, что VEGFR2 - основной рецептор для VEGF, опосредующий ангиогенез в эндотелиальных клетках под влиянием ЛПВП. Экспрессия VEGFR2 зависела от времени и дозы ЛПВП. Блокада активации VEGFR2 ингибитором SU1498 заметно отменяла проангиогенную способность ЛПВП. Более того, ингибитор S1P3 (сурамин) предотвращал экспрессию VEGFR2, последующую миграцию эндотелиальных клеток и формирование новых сосудов, в то время как агонист S1P1 (CYM-5442) и ингибитор S1P2 (JTE-013) не оказывали никакого эффекта [23]. В нормальных условиях ЛПВП через различные рецепторы (ABCG1, S1P, SR-BI) индуцируют активацию множества сигнальных путей, необходимых для физиологического ангиогенеза, включая PI3K/

AKT, Gi/Ras/ERK и eNOS. В результате усиливаются процессы миграции, пролиферации эндотелиальных клеток, мобилизация ЭПК, реэндотелизация, тубулогенез [50].

ЛПВП выполняют ключевую роль в регуляции ангиогенеза, вызванного гипоксией. В условиях снижения внутриклеточного кислорода ЛПВП модулируют посттрансляционную модификацию HIF-1 $\alpha$  (фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией 1-а), после чего он транслоцируется в ядро. Это стимулирует экспрессию проангиогенных медиаторов, таких как VEGF, ангиопоэтин, фактор роста фибробластов и др. ЛПВП после связывания с рецептором SR-BI на клеточной поверхности опосредуют ангиогенез в условиях гипоксии через сигнальный путь PI3K/Akt, модуляцию HIF-1 $\alpha$ /VEGF, а также усиления активности eNOS [50]. Введение рЛПВП/апоА-I повышало уровни мРНК VEGF, способствовало увеличению плотности икрожных капилляров в ишемизированных задних конечностях у мышей со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. Местное применение ЛПВП восстанавливало ангиогенез, образование коронарных коллатералей, способствовало заживлению ран [28].

Для подтверждения реэндотелизации *in vivo* измеряют площадь оголения сосудистой стенки после периваскулярной электротравмы. Используя данную модель, было показано, что у мышей трансгенных по апоА-I<sup>-/-</sup> можно восстановить эндотелизацию сосудов, нарушенную электротравмой, с помощью введения в соматические клетки гена апоА-I человека [27]. Влияние на восстановление эндотелия *in vivo* было продемонстрировано на мышах, получавших диету с высоким содержанием холестерина, с повреждением сонных артерий, вызванным электрическим током. В опытной группе заживление происходило медленнее, чем у контрольных мышей: на 5-й день заживление составило 27,8% против 48,2% соответственно. Введение D-4F улучшило восстановление эндотелия у мышей до 43,4%. При этом наблюдалась значительная обратная корреляция между заживлением эндотелия и плазменными маркерами окислительного стресса [13].

Кроме того, ЛПВП способны оказывать стимулирующее действие на реэндотелизацию и неоваскуляризацию в местах повреждения через дифференцировку ЭПК в зрелые эндотелиальные клетки и их адгезию к стенкам сосудов [12]. Миметик апоА-I, D-4F,

увеличивал количество и функциональную активность (пролиферацию, миграцию и образование капиллярных трубок) мышинных и человеческих ЭПК [19]. ЛПВП способствовали ангиогенезу, нарушенному ишемией, стимулируя дифференцировку ЭПК через сигнальный путь PI3K/Akt [22].

АпоА-I повышал экспрессию ангиопоэтина 4 (белковый фактор роста, стимулирующий формирование кровеносных сосудов из существовавших ранее) в эндотелиальных клетках аорты человека. Этот сигнальный путь протекал через PI3K/Akt/FOXO1 (forkhead box protein O1 - фактор транскрипции) [30].

У мышей с поражением мозга, аналогичным боковому амиотрофическому склерозу человека, апоА-1 снижал гибель эндотелиальных клеток мозга (mBEC) через сигнальный путь PI3K/Akt, который был подтвержден ингибированием вортманнином (ингибитором PI3K). При этом апоЕ не оказывал подобного влияния на культуру клеток. Получены доказательства значительного увеличения гибели эндотелиальных клеток при ингибировании действия апоА-I моноклональными антителами [19].

**Влияние на барьерные функции.** ЛПВП-S1P обеспечивают стабильность и проницаемость сосудов [22]. У генетически модифицированных мышей (апоМ-/-) при сильном снижении уровня S1P в плазме была усилена экссудация плазмы во внесосудистые ткани [31]. Кроме того, у мышей апоМ-/- методом двухфотонной микроскопии, использующейся для получения изображений мозга *in vivo*, было показано увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера для малых молекул (флуоресцентный альбумин, 45 kDa) и опосредованного транцитозом потока больших белков (флуоресцеин натрия, 365 Da и Alexa fluor488, 643 Da). Например, перенос флуоресцентного альбумина в артериолах увеличивался в 3-10 раз. Агонист S1PR1 (SEW2871) быстро нормализовал нарушенную проницаемость и поддерживал её во всех микрососудах головного мозга [10]. Ранее было показано, что у мышей отсутствие апоМ нарушает эндотелиальный барьер в легких и бурой жировой ткани [47].

ЛПВП способствуют целостности эндотелиального барьера HUVEC посредством процесса, включающего S1PR1 и активацию Akt [43]. Недавно было показано, что сохранение целостности эндотелиального барьера в

микрососудах человека под действием S1P сигнального пути происходит через активацию AMPK [45].

В работе Svensson D. [11] была проанализирована способность апоА-I дикого типа ослаблять негативное влияние пептида - кателицидина (LL-37) - на жизнеспособность эндотелиальных клеток HUVEC. LL-37 синтезируется гранулоцитами, лимфоцитами и моноцитами, а после связывания с клеточными мембранами может вызывать образование в ней пор, снижая жизнеспособность клеток. Связывание апоА-I с LL-37 приводило к структурной перестройке пептида, снижая его антибактериальное действие и цитотоксичность. Нокдаун гена апоА-I с помощью siRNA для снижения экспрессии белка в клетках HepG2, продуцирующих апоА-I, увеличивает LL-37-индуцированную цитотоксичность.

**Противовоспалительное действие.** Важным свойством ЛПВП является прямое воздействие на эндотелий, которое связано с его противовоспалительным действием. В частности, ЛПВП ослабляют экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина в культивируемых эндотелиальных клетках [9,53]. Этот процесс опосредован SR-BI- и S1P-рецепторами, PI3K и eNOS [35]. S1P-ЛПВП индуцированное фосфорилирование AMPK в ингибировании экспрессии молекул адгезии было подтверждено *in vitro* в клетках HUVEC и *in vivo* в эндотелиальных клетках аорты мыши. Введение мышам активатора AMPK (AICAR) в естественных условиях в течение 3 дней стимулировало фосфорилирование AMPK с последующей активацией eNOS, ингибированием экспрессии VCAM-1, миграции моноцитов и их адгезии к эндотелиальным клеткам. При этом активация AMPK и eNOS были полностью подавлены siRNA к CaMKK2, лежащей выше уровня AMPK, или STO-609, специфическим ингибитором CaMKK2 [34].

Ключевая роль в модуляции клеточных ответов на воспаление принадлежит ядерному фактору транскрипции NF- $\kappa$ B. В неактивном состоянии фактор NF- $\kappa$ B образует локализованный в цитозоле гетеродимерный комплекс, состоящий из двух субъединиц, p50 и p65, связанных с ингибирующим белком I $\kappa$ B. При активации фактора NF- $\kappa$ B высокими концентрациями глюкозы, активными формами кислорода (АФК), воспалительными цитокинами белок I $\kappa$ B фосфорилируется, подвергается деградации. Высвобождаемый в результате этого p50/p65-гетеродимер



транслоцируется в ядро и инициирует транскрипцию генов, вовлечённых в развитие воспалительных реакций эндотелия, в том числе молекулы клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), фактор Виллебранда, Е и Р-селектины, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток [20]. Противовоспалительное действие ЛПВП связано с ингибированием продукции различных факторов, включая Е-селектин, молекулы клеточной адгезии и цитокины [6]. Было показано, что апоА-I снижает активацию NF-κB, индуцированную пальмитатом в культивируемых эндотелиальных клетках [35]. Положительные эффекты, связанные с противовоспалительным действием апоА-I в различных клетках, обсуждались в недавних обзорах [20,43].

В эндотелиальных клетках дефицит апоА-I и рЛПВП подавляли экспрессию молекул адгезии, повышая активность гемоксигеназы-1. Гемоксигеназа-1 (HO-1) является индуцибельным ферментом, который нейтрализует АФК, образованные NADPH-оксидазой под влиянием окисленных ЛПНП. В клетках HUVEC D-4F увеличивал экспрессию HO-1 в зависимости от дозы и времени действия. Механизм действия D-4F связан с активацией фермента HO-1 через путь Akt/AMPK/eNOS/HO-1 [48]. D-4F подавлял накопление окисленных ЛПНП, миграцию моноцитов, ингибировал экспрессию молекул адгезии и MCP-1, что приводило к восстановлению миграции и репарации клеток HAEC in vitro [13]. У крыс Sprague Dawley пероральное введение D-4F in vivo снижало индуцированное йодиксанолом воспаление, путём ингибирования NADPH-оксидазы, продукции АФК и образования пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) [17]. Таким образом, D-4F in vitro и in vivo предотвращает эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, воспаление.

ЛПВП уменьшает воспаление в эндотелиальных клетках путем увеличения в них экспрессии аннексина (липоскартина) с последующим ингибированием активации фосфолипазы А2. В TNF-α-активированных эндотелиальных клетках HUVEC ЛПВП повышали уровень аннексина А1 через рецептор SR-BI, вовлекая ERK, p38MAPK, Akt и PKC сигнальные пути. Аннексин А1, индуцированный ЛПВП, ингибировал экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и Е-селектина, а также секрецию MCP-1, IL-8, VCAM-1 и Е-селектина, тем самым подавляя адгезию моноцитов. Специальные ин-

гибиторы вышеуказанных сигнальных путей in vitro ослабляли ингибирующий эффект ЛПВП на адгезию моноцитов к TNF-α-активированным эндотелиальным клеткам. В экспериментах in vivo ЛПВП (10 мг/кг) индуцировали экспрессию аннексина в эндотелиальных клетках грудной аорты, а также предотвращали его снижение под действием TNF-α [6].

**Заключение** Представленные в обзоре факты свидетельствуют о важной роли ЛПВП в функционировании эндотелиальных клеток. Регуляторное влияние ЛПВП осуществляют через рецепторы на мембране эндотелиальных клеток (SR-BI, ABCG1, S1PR), а также через активацию эндотелиальной липазы и экто-F1-АТФазы. Таким образом, связывание ЛПВП с рецепторами необходимо не только для трансэндотелиального транспорта липидов, но и для запуска внутриклеточных сигнальных событий, в том числе PI3K/Akt, AMPK, MAPK. В результате ЛПВП вызывают индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота, повышают продукцию NO, стимулируют синтез простаглицлина, что приводит к снижению тонуса сосудов. Подавляя синтез молекул межклеточной адгезии, ЛПВП предотвращают миграцию лейкоцитов и моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку, оказывая противовоспалительное действие. ЛПВП ингибируют продукцию активных форм кислорода, предотвращают апоптоз, стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. Понимание механизмов защитного действия ЛПВП на эндотелий сосудов является необходимым этапом для создания на их основе новых терапевтических средств с эндотелиопротекторными свойствами.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства Российской Федерации (регистрационный номер темы 1021050400914-1-1.6.4).*

## Литература

1. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Ч. II. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические антиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы) // Профилактика. медицина. 2017; 20(4): 37-44. DOI: 10.17116/profmed201720437-44
2. Perova N.V. Atheromarkers of high-density lipoproteins. Part II. High-density lipoproteins: structure, composition, physicochemical and physiological antiatherogenic properties, their mechanisms and markers (a review of literature) // The Russian Journal of Preventive

Medicine. 2017; 20(4): 37-44. DOI: 10.17116/profmed201720437-44

3. Роль кавеол и кавеолина в норме и патологии / Р.И. Воробьев, Г.И. Шумахер, М.А., Хорева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(8): 105-111.

4. The role of caveolae and caveolin in health and disease / R.I. Vorobiev, G.I. Shumakher, M.A. Khoreva [et al.] // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008; 7(8): 105-111.

5. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции Э. Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2020; 66(1): 47-55. DOI: 10.14341/probl12212

6. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction / E.B. Popyhova, T.V. Stepanova, D.D. Lagutina [et al.] // Problems of Endocrinology. 2020; 66(1): 47-55. DOI: 10.14341/probl12212

7. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): mechanistic insights into potential clinical benefit / F. Brites, M. Martin, I. Guillas [et al.] // BBA Clin. 2017; 8: 66-77. DOI: 10.1016/j.bbaci.2017.07.002.

8. An involvement of SR-B1 mediated PI3K-Akt-eNOS signaling in HDL-induced cyclooxygenase 2 expression and prostacyclin production in endothelial cells / Q.-H. Zhang, X.-Y. Zu, R.-X. Cao [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. 2012; 420(1): 17-23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.02.103.

9. A novel anti-inflammatory mechanism of high density lipoprotein through up-regulating annexin A1 in vascular endothelial cells / B. Pan, J. Kong, J. Jin [et al.] // BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2016; 1861(6): 501-512. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.03.022

10. Apolipoprotein A-1 mimetic peptide 4F promotes endothelial repairing and compromises reendothelialization impaired by oxidized HDL through SR-B1 / D. He, M. Zhao, C. Wu [et al.] // Redox Biol. 2018; 15: 228-242. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.027

11. Apolipoprotein A-I improves pancreatic β-cell function independent of the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1 / L. Hou, S. Tang, B.J. Wu [et al.] // FASEB J. 2019; 33(7): 8479-8489. DOI: 10.1096/fj.201802512RR.

12. ApoA1: a protein with multiple therapeutic functions / B.J. Cochran, K.L. Ong, B. Manandhar [et al.] // Curr Atheroscler Rep. 2021; 23(3):11. DOI: 10.1007/s11883-021-00906-7.

13. Apolipoprotein M-bound sphingosine1-phosphate regulates blood-brain barrier paracellular permeability and transcytosis / M. Mathiesen Janiurek, R. Soyulu-Kucharz, C. Christoffersen [et al.] // Elife. 2019; 8: e49405. DOI: 10.7554/eLife.49405.

14. Apolipoprotein A-I attenuates LL-37-induced endothelial cell cytotoxicity / D. Svensson, J.O. Lagerstedt, B.-O. Nilsson [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. 2017; 493(1): 71-76. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.072

15. Apolipoprotein A-I enhances proliferation of human endothelial progenitor cells and promotes angiogenesis through the cell surface ATP synthase / V. Gonzalez-Pecchi, S. Valdes, V. Pons [et al.] // Microvasc Res. 2015; 98: 9-15. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.11.003

16. Apolipoprotein A-I mimetic peptide reverses impaired arterial healing after injury by reducing oxidative stress / M.A. Rosenbaum, P. Chaudhuri, B. Abelson [et al.] // Atherosclerosis. 2015; 241(2): 709-715. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.018

17. ATP-binding cassette transporter G1 and high-density lipoprotein promote endothelial NO

synthesis through a decrease in the interaction of caveolin-1 and endothelial NO synthase / N. Terasaka, M. Westerterp, J. Koetsveld [et al.] // *Arter Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(11): 2219–2225. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213215.

15. Barter PJ, Rye KA. Targeting high-density lipoproteins to reduce cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Ther.* 2015; 37(12): 2716–2731. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.07.021.

16. D-4F induces hemeoxygenase-1 and extracellular superoxide dismutase, decreases endothelial cell sloughing, and improves vascular reactivity in rat model of diabetes / AL. Kruger, S. Peterson, P. Turkseven [et al.] // *Circulation.* 2005; 111(23): 3126–3134. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517102

17. D-4F Ameliorates Contrast Media-Induced Oxidative Injuries in Endothelial Cells via the AMPK/PKC Pathway / Y. Guo, W. Li, M. Qian [et al.] // *Front Pharmacol.* 2021; 11:556074. DOI: 10.3389/fphar.2020.556074.

18. Effects of D-4F on vasodilation and vessel wall thickness in hypercholesterolemic LDL receptor-null and LDL receptor/apolipoprotein A-I double-knockout mice on Western diet / J. Ou, J. Wang, H. Xu [et al.] // *Circ Res.* 2005; 97(11): 1190–1197. DOI: 10.1161/01.RES.0000190634.60042

19. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Borlongan CV. Apolipoprotein A1 enhances endothelial cell survival in an in vitro model of ALS. *ENEURO.* 2022; 9(4): 0140–22.2022 1–11. DOI: 10.1523/ENEURO.0140-22.2022

20. Jackson AO, Rahman GA, Long S. Apolipoprotein-AI and AIBP synergetic anti-inflammation as vascular diseases therapy: the new perspective. *Mol Cell Biochem.* 2021; 476(8): 3065–3078. DOI: 10.1007/s11010-020-04037-6

21. Jomard A, Osto E. High density lipoprotein: metabolism, function, and therapeutic potential. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7(39):1–12. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00039.

22. High-density lipoprotein antiinflammatory capacity and incident cardiovascular events / C. Jia, J.L.C. Anderson, E.G. Gruppen [et al.] // *Circulation.* 2021; 143(20): 1935–1945. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050808

23. High-density lipoprotein (HDL) promotes angiogenesis via S1P3-dependent VEGFR2 activation / F. Jin, N. Hagemann, L. Sun [et al.] // *Angiogenesis* 2018; 21(2): 381–394. DOI: 10.1007/s10456-018-9603-z

24. High-density lipoprotein and apolipoprotein A1 increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation / B.G. Drew, N.H. Fidge, G. Gallon-Beaumie [et al.] // *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2004; 101: 6999 – 7004. DOI: 10.1073/pnas.0306266101

25. High-density lipoproteins induce transforming growth factor-beta2 expression in endothelial cells / G.D. Norata, E. Callegari, M. Marchesi [et al.] // *Circulation.* 2005;111: 2805 – 2811

26. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3 / J.R. Nofer, M. van der Giet, M. Tolle [et al.] // *J Clin Invest.* 2004; 113(4): 569 – 581. DOI: 10.1172/JCI18004.

27. High-density lipoprotein promotes endothelial cell migration and reendothelialization via scavenger receptor-B type I / D. Seetharam, C. Mineo, A.K. Gormley [et al.] //

*Circ Res.* 2006; 98(1): 63–72. DOI: 10.1161/01.RES.0000199272.59432.5b.

28. High-density lipoproteins rescue diabetes-impaired angiogenesis via scavenger receptor class B type I / J.T. Tan, H.C. Prosser, L.L. Dunn [et al.] // *Diabetes.* 2016; 65(10): 3091–3103. DOI: 10.2337/db15-1668

29. HDL therapy today: from atherosclerosis, to stent compatibility to heart failure / C.R. Sirtori, M. Ruscica, L. Calabresi [et al.] // *Ann Med.* 2019; 51(7–8): 345–359. DOI:10.1080/07853890.2019.1694695

30. HDL-apoA-I induces the expression of angiopoietin like 4 (ANGPTL4) in endothelial cells via a PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway / D. Theofilatos, P. Fotakis, E. Valanti [et al.] // *Metabolism.* 2018; 87: 36–47. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.06.002

31. Impaired endothelial barrier function in apolipoprotein M-deficient mice is dependent on sphingosine-1-phosphate receptor 1 / P.M. Christensen, C.H. Liu, S.L. Swendeman [et al.] // *FASEB J.* 2016; 30(6): 2351–2359. DOI: 10.1096/fj.201500064

32. Induction of scavenger receptor class B type I is critical for simvastatin enhancement of high-density lipoprotein-induced anti-inflammatory actions in endothelial cells / T. Kimura, C. Mogi, H. Tomura [et al.] // *J Immunol.* 2008; 181: 7332–7340. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7332

33. Martinez-Gonzalez J, Escudero I, Badimon L. Simvastatin potentiates PGI(2) release induced by HDL in human VSMC: effect on Cox-2 up-regulation and MAPK signalling pathways activated by HDL. *Atherosclerosis.* 174(2): 305–313. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.037174.

34. Mechanism and role of high density lipoprotein-induced activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells / T. Kimura, H. Tomura, K. Sato [et al.] // *J Biol Chem.* 2010; 285(7): 4387 – 4397. DOI: 10.1074/jbc.M109.043869

35. Mineo C, Shaul PW. Regulation of signal transduction by HDL. *J Lipid Res.* 2013; 54(9):2315–24. DOI: 10.1194/jlr.R039479

36. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2019; 116(7):1254–1274. DOI: 10.1093/cvr/cvz338.

37. Nofer JR. Signal transduction by HDL: Agonists, receptors, and signaling cascades. *Handb. Exp. Pharmacol.* /A. von Eckardstein, D. Kardassis (eds.) 2014; 224: 229–256. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0\_6

38. Pharmacological inhibition of the F1 -ATPase/P2Y1 pathway suppresses the effect of apolipoprotein A1 on endothelial nitric oxide synthesis and vasorelaxation / C. Cabou, P. Honorato, L. Briceño [et al.] // *Acta Physiol.* 2019; 226(3): e13268. DOI:10.1111/apha.13268

39. Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Antidiabetic role of high density lipoproteins. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2019; 13(2): 113–21. DOI: 10.1134/S1990750819020070

40. Reciprocal multifaceted interaction between HDL (high-density lipoprotein) and myocardial infarction / A.C. Sposito, J.C. de Lima-Junior, F.A. Moura [et al.] *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(8): 1550–1564. DOI:10.1161/atvbaha.119.312880

41. Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with

isolated low high-density lipoprotein / R.J. Bisoodial, R.J. Bisoodial, G. Kees [et al.] // *Circulation.* 2003; 107(23): 2944–2948. doi:10.1161/01.cir.0000070934.69310.1a

42. Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A. Dysfunctional HDL: From Structure function-relationships to biomarkers /A. von Eckardstein, D. Kardassis (eds.), *High Density Lipoproteins, Handbook of Experimental Pharmacology.* 2015; 224. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0\_10

43. Robert J, Osto E, von Eckardstein A. The endothelium is both a target and a barrier of HDL's protective functions. *Cells.* 2021; 10(5): 1041. DOI: 10.3390/cells10051041.

44. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 222. DOI: 10.3389/fphar.2015.00222.

45. Sphingosine-1-phosphate promotes barrier-stabilizing effects in human microvascular endothelial cells via AMPK-dependent mechanisms / S. Dennhardt, K.R. Finke, A. Huwiler [et al.] // *BBA Mol Basis Dis.* 2019; 1865: 774–781. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.12.022

46. Structure-function relationships of HDL in diabetes and coronary heart disease / M Cardner, M Yalcinkaya, S Goetze [et al.] // *JCI Insight.* 2020; 5(1): e131491. DOI: 10.1172/jci.insight.131491

47. The apolipoprotein M/S1P Axis controls triglyceride metabolism and Brown fat activity / C. Christoffersen, C.K. Federspiel, A. Borup [et al.] // *Cell Reports.* 2018; 22:175–188. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.029

48. The apolipoprotein A-I mimetic peptide, D-4F, alleviates ox-LDL-induced oxidative stress and promotes endothelial repair through the eNOS/HO-1 pathway / D. Liu, Z. Ding, M. Wu [et al.] // *JMCC.* 2017; 105: 77–88. DOI:10.1016/j.jmcc.2017.01.017

49. Understanding myeloperoxidase-induced damage to HDL structure and function in the vessel wall: implications for HDL-based therapies / G. Marsche, J.T. Stadler, J. Kargl [et al.] // *Antioxidants.* 2022; 11: 556. DOI: 10.3390/antiox11030556

50. Tan JT, Ng MK, Bursill CA. The role of high-density lipoproteins in the regulation of angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2015; 106(2): 184–93. DOI: 10.1093/cvr/cvv104

51. The compensatory enrichment of sphingosine-1-phosphate harbored on glycated high-density lipoprotein restores endothelial protective function in type 2 diabetes mellitus / X. Tong, Lv Pu, A.V. Mathew [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13:82. DOI: 10.1186/1475-2840-13-82.

52. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions / T. Vaisar, E. Couzens, A. Hwang [et al.] // *PLoS ONE.* 2018; 13(3): e0192616. DOI: 10.1371/journal.pone.0192616

53. Van der Vorst EPC. High-density lipoproteins and apolipoprotein A1. Vertebrate and invertebrate respiratory proteins, lipoproteins and other body fluid proteins. 2020; 399–420. DOI: 10.1007/978-3-030-41769-7\_16

54. Ucma/GRP inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification via SMAD-dependent BMP signaling / B.A. Willems, M. Furmanik, M.M.J. Caron [et al.] // *Sci Rep.* 2018; 8(1): 4961. DOI: 10.1038/s41598-018-23353-y

Н.А. Чулакова, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова

## ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИН КАК БИОМАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИН- ФЕКЦИИ COVID-19: МЕТА-АНАЛИЗ И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.23

УДК 616.9-03

Цель работы - анализ и обобщение исследований, посвященных оценке информативности проадреномедуллина (про-АДМ) как раннего маркера тяжести течения и летального исхода у больных с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) COVID-19. В результате библиографического поиска выбраны 19 статей, отвечающих критериям исследования. Установлено, что уровень про-АДМ существенно выше при неблагоприятных исходах в группе больных, госпитализированных как в инфекционное отделение, так и у реанимационных пациентов. Определение уровня про-АДМ как маркера с высокой чувствительностью и специфичностью тяжести течения и вероятности летального исхода будет оптимальным на ранних этапах стационарного лечения - для стратификации больных по тяжести состояния, принятия решения о госпитализации и дифференцированного подхода при определении объема оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, биомаркер, проадреномедуллин, оценка тяжести состояния, прогноз летальности.

The aim of this study was to analyse and summarise all researches about proadrenomedullin (pro-ADM) prognostic value as covid-19 severity and mortality early predictor in patients with novel coronavirus infection (NCVI) COVID-19. After a literature search and selection, we found 19 articles eligible to inclusion in a meta-analysis. We found pro-ADM had significantly high values in patients both admitted to the general department and ICU-patients with unfavourable outcomes. Determining the level of pro-ADM is optimal at the early stages of inpatient treatment, starting from the emergency department, for stratifying patients according to the severity, making a decision on hospitalization and a differential treatment approach.

**Keywords:** coronavirus disease COVID-19, biomarker, proadrenomedullin, severity score, mortality prognosis.

**Введение.** Объективная оценка тяжести состояния пациента и прогнозирование течения болезни являются необходимыми элементами для принятия решения по тактике ведения больного и определения объема оказания медицинской помощи. Вопросы стратификации больных, их обоснованная маршрутизация с учетом тяжести состояния и рисков неблагоприятного исхода становятся крайне важными и первоочередными при большом количестве обращений в стационар и неизбежном повышении нагрузки на медицинскую организацию. Особую актуальность эти требования приобретают при заболеваниях с широкой вариабельностью клинического течения и быстро развивающимися тяжелыми осложнениями, примером которых явилась новая коронавирусная инфекция (НКВИ) COVID-19.

В настоящее время для оценки тяжести НКВИ COVID-19 используют общеизвестные в клинической прак-

тике прогностические шкалы (APACHE II, SOFA, SAPS II, CURB-65, NEWS), а также лабораторные маркеры (уровень в крови лейкоцитов, тромбоцитов, D-димера, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов 6 и 10, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , прокальцитонина и другие) [8]. Однако представленные шкалы и лабораторные показатели не обладают высокой чувствительностью и специфичностью при НКВИ COVID-19, что требует поиска новых маркеров, отражающих тяжесть течения этой инфекции.

Исследования, направленные на изучение механизмов развития НКВИ COVID-19, свидетельствуют, что ключевую роль в патогенезе играет повреждение эндотелия, степень которого коррелирует с тяжестью течения инфекции [16]. Поэтому сегодня активно проводятся научные исследования для выявления ранних и высокоспецифичных биомаркеров повреждения эндотелия при COVID-19. Одним из наиболее изучаемых маркеров является адреномедуллин (АДМ) – гормон, обладающий цитокиноподобным эффектом, представляющий собой полипептид, состоящий из 52 аминокислот, образующийся в результате синтеза эндотелиальными и гладкомышечными клетками в различных органах и

клетках при инфекционном процессе [1]. АДМ обладает вазодилатирующим, иммуномодулирующим и прямым бактерицидным свойствами и его часто изучают как ранний маркер органной недостаточности при инфекции нижних дыхательных путей, внебольничной пневмонии и сепсисе [2]. Однако ввиду короткого периода полураспада АДМ предпочтительнее измерение его предшественника – среднерегионарного про-адреномедуллина (про-АДМ), который находится в плазме крови в соотношении 1:1 к уровню АДМ. Биомаркер имеет прямую корреляцию с повышением уровня прокальцитонина (ПКТ) и прогностическими шкалами APACHE II, SOFA, SAPS II, CURB-65, NEWS. Уровень про-АДМ в крови при сепсисе составляет 1,8 (0,4-5,8) нмоль/л, септическом шоке - 4,5 (0,9-21,0) нмоль/л [2, 4]. При интерпретации уровня про-АДМ в сочетании с другими маркерами и шкалами в отдельных исследованиях показана его информативность для принятия решения по госпитализации больного в отделение реанимации или переводе в профильное отделение, необходимости эскалации/деэскалации антибиотикотерапии, а также оценке вероятности неблагоприятного исхода [1].

**Цель исследования** – анализ и

ФПОВ Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова: **ЧУЛАКОВА Надежда Александровна** – аспирант, chulakovan@list.ru, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., проф., **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., зав. кафедрой.



обобщение исследований, посвященных оценке информативности про-АДМ как раннего маркера тяжести течения и летального исхода у больных с НКВИ COVID-19.

**Материалы и методы исследования.** Проведен поиск статей в базах данных PubMed, EMBASE (Experta Medica), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scholar Google и e-library, опубликованных на английском и русском языках до 25.11.2022 г. и содержащих информацию о связи про-АДМ с тяжестью и исходом болезни у больных с НКВИ COVID-19. При поисковом запросе использованы следующие термины или их комбинации: на русском языке - «новая коронавирусная инфекция», «КОВИД-19», «прогноз» «проадренomedуллин», «средне-регионарный проадренomedуллин», на английском языке - «new coronavirus infection», «COVID-19», «predict», «mid-regional proadrenomedullin», «proadrenomedullin».

Критерии включения в мета-анализ: клинические исследования пациентов с установленным (подтвержденным) диагнозом «U07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19», возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: описание отдельных случаев, нерандомизированные исследования с участием менее 5 пациентов, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов, исследования, результаты которых опубликованы только в форме тезисов, результаты обследования беременных и пациентов с тяжелыми хроническими сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Для обеспечения качества поиска отбор подходящих исследований производился ручным методом согласно рекомендациям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, www.prisma-statement.org). Все исследования включали демографические данные больных, лабораторные показатели, течение заболевания и его исход. Всем пациентам при поступлении (в первые часы) был измерен уровень про-АДМ техникой TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) на анализаторе KRYPTOR «BRAHMS».

Отобранные статьи (исследования) были разделены по категории исследованных пациентов на две основные группы: 1-я – где больные были госпитализированы в инфекционное отделение, и 2-я – где пациенты с тяжелым и крайне тяжелым состоянием госпитализированы в отделение реанима-

ции и интенсивной терапии (ОРИТ). В каждой группе сравнивали уровень про-АДМ у выживших и умерших. Во всех исследованиях были собраны основные характеристики пациентов, показатели при поступлении, оценка по шкалам SOFA, NEWS, CURB-65.

Мета-анализ проведен согласно рекомендациям Кокрейновской Коллаборации с помощью программы Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (2020 г). В мета-анализ были включены все исследования со следующими условиями: пациенты были уже разделены или их можно было объединить в две основные группы - выжившие и умершие; в каждой группе есть данные по количеству пациентов и представлены средние значения про-АДМ в 1-е сут госпитализации, средние стандартные отклонения с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) (или эти показатели были конвертированы нами на сайте math.hkbu.edu.hk, из имеющихся данных – объема выборки, медианы, максимального, минимального значения и межквартильного интервала); имеется ста-

статическая значимость  $p < 0,05$ . Также проведен расчет среднего взвешенного значения (арифметического).

Оценка статистической гетерогенности исследований, включенных в мета-анализ, проводилась с помощью критерия  $\chi^2$  (Chi квадрат) с пороговым уровнем  $p$ -value 0,10 и вычислен индекс гетерогенности  $I^2$  со значениями: 0-40% - незначительная, 30-60% - умеренная, 50-90% - значительная, 75-100 - высокая гетерогенность [5]. Для обобщения данных при умеренной гетерогенности выбрана модель фиксированного эффекта, а при значительной – модель случайных эффектов. Для оценки публикационного смещения при мета-анализе статей с 5 и более исследованиями была построена воронкообразная диаграмма рассеивания. Оценка методологического качества проведена по русскоязычной версии шкалы Ньюкасл-Оттава для всех исследований, включенных в мета-анализ [7].

**Результаты и обсуждение.** В результате библиографического поиска с использованием ключевых слов всего

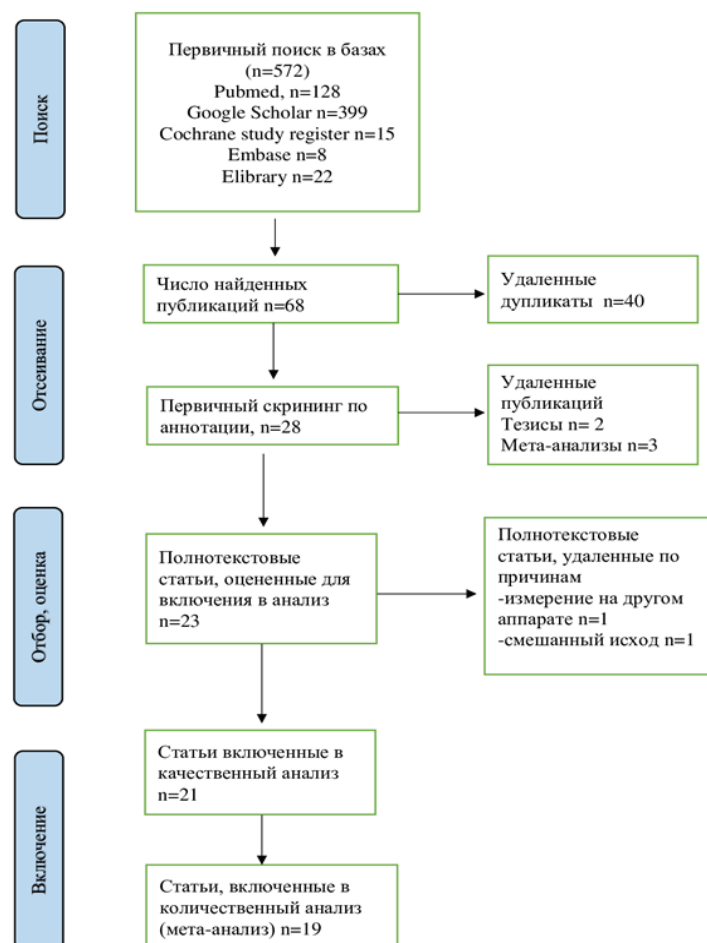


Рис. 1. Поток данных

## Характеристика включенных в мета-анализ исследований

Автор, страна, год публикации	Тип исследования	Период исследования	Число пациентов выжившие/умершие (летальность, %)	Профиль отделения	AUC (95% ДИ)	Порог Cut Off нмоль/л	Примечание
Gregoriano S. et al., Italy, 2021 [29]	Проспективное обсервационное	Февраль-апрель 2020	89 72/17 (17,2)	Инфекционное	0,78	0,93	Оценивали про-АДМ в динамике, ежедневно до 8 сут госпитализации, отмечено его повышение у умерших
Mangioni D. et al., Italy, 2022 [26]	Проспективное обсервационное одноцентровое	Февраль-октябрь 2020	100 87/13 (13)	Инфекц-е	0,87 (0,79–0,94)	1,04	Дополнительно изучали $\gamma$ -IFN, прогностическая значимость низкая. Прогностическая значимость про-АДМ повышается на 7-е сут
Indirli R. et al., Italy, 2021 [25]	Ретроспективное обсервационное Случай-контроль	Март-июнь 2020	116 95/21 (18,1)	Инфекц-е	0,79	1,00	Дополнительно изучали ко-пептин-показал прогностическую эффективность
Méndez R. et al., Spain, 2021 [9]	Лонгитюдное Проспективное	Март-июнь 2020	210 183/27 (12,9)	Примное отделение	-	1,16	Дополнительно оценивали уровень проэндотелина, отмечена корреляция с тяжестью состояния и летальностью
Lo Sasso B. et al., Italy, 2021 [11]	Ретроспективное обсервационное одноцентровое	Сентябрь-октябрь 2020	110 96/14 (12,7)	Инфекц-е	0,95 (0,86–0,99)	1,73	Наиболее высокий уровень про-АДМ у тяжелых пациентов по сравнению с результатами др. авторов. Отмечается вариабельность уровня про-АДМ у пациентов
de Guadiana-Romualdo L.G. et al., Spain, 2021 [10]	Проспективное многоцентровое	Август-октябрь 2020	359 327/32 (8,9)	Инфекц-е	0,832 (0,77–0,894)	0,8	Уровень про-АДМ коррелировал с тяжестью состояния по шкале SOFA
Minieri M., et al., Italy, 2022 [28]	Ретроспективное обсервационное одноцентровое	Апрель-декабрь 2020	321 224/97 (30,2)	Примное отделение	0,85	1,105	Дополнительно оценивали необходимость неинвазивной и инвазивной ИВЛ
Попов Д.А. и др., Россия, 2020 [6]	Проспективное обсервационное	Май-июнь 2020	97 83/14 (14,4)	Инфекц-е	0,75 (0,59–0,91)	0,895	Высокая прогностическая значимость среди исследуемых показателей
de Guadiana-Romualdo L.G. et al., Spain, 2021 [24]	Проспективное обсервационное	Март-апрель 2020	99[17] 85/14 (14,1)	Инфекц-е	0,905 (0,829–0,955)	1,01	Дополнительное деление на тяжелое и нетяжелое течение, прогнозирование прогрессирования болезни
Moore N. et al., UK, 2022 [23]	Обсервационное одноцентровое	Апрель-июнь 2020	135 105/30 (22,2)	Инфекц-е	0,844 (0,776–0,912)	1,54	Дополнительно изучали несколько маркеров, среди которых выявлена прогностическая значимость СРБ и про-АДМ. Оценка госпитализации в ОРИТ, необходимость ИВЛ
Sozio E. et al., International 2022 [17]	Ретроспективное многоцентровое	Март-апрель 2020	1278 986/292 (22,8)	Примное отделение	0,786	0,911	Оценка про-АДМ, СРБ и ЛДГ для стратификации больных на группы: госпитализация не показана, госпитализация показана и пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода

Atallah N. J. et al., USA, 2022 [21]	Ретроспективное обсервационное многоцентровое	Апрель-июнь 2020	182 173/9 (4,9)	Инфекц-е	0,76 (0,59–1,17)	0,87	Дополнительно оценивали необходимость ИВЛ, госпитализации в ОРИТ, ухудшение состояния и риск неблагоприятного исхода
Montuschio G. et al., Italy, 2021 [12]	Ретроспективное обсервационное случай-контроль	Март-июнь 2020	57 26/31 (54,4)	Реанимат-е	0,95 (0,86–0,99)	1,8	Сравнение информативности с СРБ, ПКТ, ЛДГ с измерением в первые 48 ч, на 3-й, 7-й, и 14-й дни госпитализации
Попов Д.А. и др., Россия, 2022 [19]	Проспективное обсервационное	Не указано	135 115/20 (14,8)	Реанимат-е	0,78 (0,66–0,90)	0,895	Высокая прогностическая значимость среди др. исследуемых показателей
Малинина Д.А. и др., Россия, 2020 [3]	Ретроспективное обсервационное одноцентровое	Май-август 2020	37 18/19 (51,3)	Реанимат-е	-	-	Нет общих данных, все пациенты разделены на 2 группы -выжившие/ умершие Высокая прогностическая значимость среди исследуемых показателей
Benedetti I. et al. et al., Italy, 2021 [15]	Обсервационное одноцентровое	Март-апрель 2020	21 10/11 (52,4)	Реанимат-е	0,91	1,07	Измерение в динамике – при поступлении и в последующие 1-е, 3-и, 5-е сут госпитализации. Высокая прогностическая значимость среди исследуемых показателей
Van Oers J.A.H. et al., Netherlands, 2021 [13]	Проспективное обсервационное	Март-май 2020	105 75/30 (28,6)	Реанимат-е	0,84 (0,76–0,92)	1,57	Дополнительно изучали С-терминальный проэнтотелин-1, предиктор летального исхода
Oblitas C.M. et al., Spain, 2021 [22]	Проспективное обсервационное одноцентровое	Август-ноябрь 2020	95 83/12 (12,6)	Реанимат-е	0,73 (0,63–0,81)	1,0	Дополнительно изучали метгемоглобин и карбоксигемоглобин (прогностическая значимость низкая)
Montmollin E. et al., France, 2022 [20]	Проспективное одноцентровое	Апрель 2020-май 2021	135 89/46 (34,1)	Реанимат-е	0,744	1,0	Измерение про-АДМ в динамике, на 1-е, 3-и, 7-е сут госпитализации

из 572 ссылок выбрано 68 публикаций, из которых после первичного скрининга и удаления дублирующих публикаций отобрано 28 статей, где отражены данные 5 отечественных и 23 зарубежных исследований. После дальнейшего отбора и оценки этих статей в мета-анализ включено 19 статей (3 отечественных и 16 зарубежных исследований) (рис.1). Список статей, включенных в мета-анализ, представлен в таблице.

В выбранных 19 публикациях были проанализированы результаты лечения 3681 больного: 3096 больных, госпитализированных при обращении в стационар в инфекционное отделение, и 585 больных, госпитализированных и лечившихся в условиях ОРИТ.

*Результаты мета-анализа уровня про-АДМ у пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение.*

Анализируются публикации, включающие результаты исследований 3096 пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение, из которых умерло 580 (летальность 18,7%). После обобщения данных взвешенное среднее значение про-АДМ у выживших составило 0,83 нмоль/л, у умерших – 1,57 нмоль/л, разность между которыми существенная: MD=0,87 (95% ДИ: -1,08, -0,67),  $p < 0,00001$ . Проверка исследований выявила значительную гетерогенность данных ( $I^2=86\%$ ,  $\chi^2=76,4$ ,  $p < 0,00001$ ) (рис. 2, 4).

*Мета-анализ сравнения уровня про-АДМ у пациентов, госпитализированных в ОРИТ.*

Выполнен анализ исследований, в которых были представлены данные о результатах лечения 585 пациентов ОРИТ (умерло 169 больных, летальность 28,9%). Взвешенное среднее значение про-АДМ у выживших составило 0,90 нмоль/л, у умерших - 2,11 нмоль/л, разность значений между выжившими и умершими составила: MD=-0,71 (95% ДИ: -0,80, -0,61),  $p < 0,0004$ . В отличие от больных, госпитализированных в инфекционное отделение, у больных ОРИТ гетерогенность данных была умеренной ( $I^2=44\%$ ,  $\chi^2=10,68$ ,  $p=0,10$ ) (рис. 3, 4).

Таким образом, полученные в результате мета-анализа данные показывают, что уровень про-АДМ у умерших больных статистически значимо выше по сравнению с выжившими, как среди больных инфекционного отделения ( $p < 0,00001$ ), так и больных ОРИТ ( $p < 0,0004$ ). При этом отметим, что у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным пневмонией с дыхательной недостаточностью и ле-



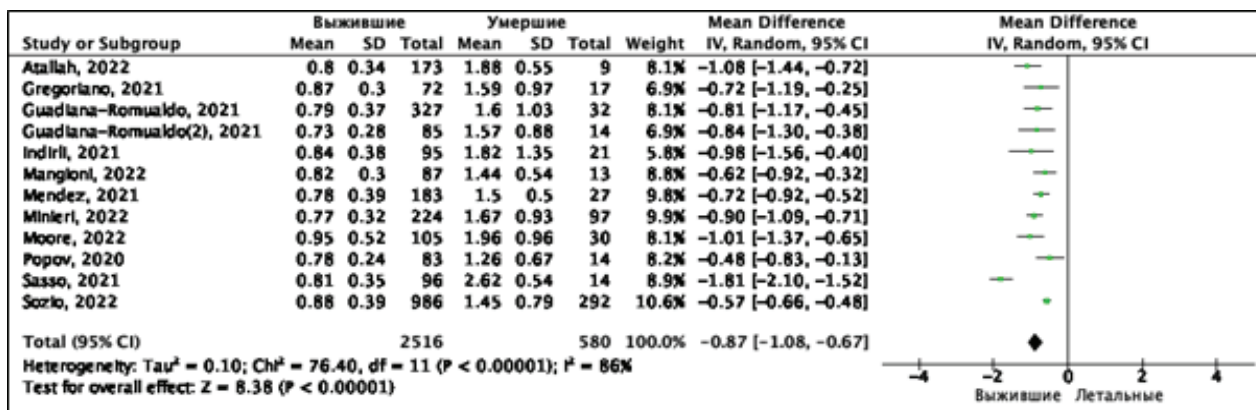


Рис. 2. Мета-анализ средних значений про-АДМ и график Forest Plot у выживших и умерших пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение

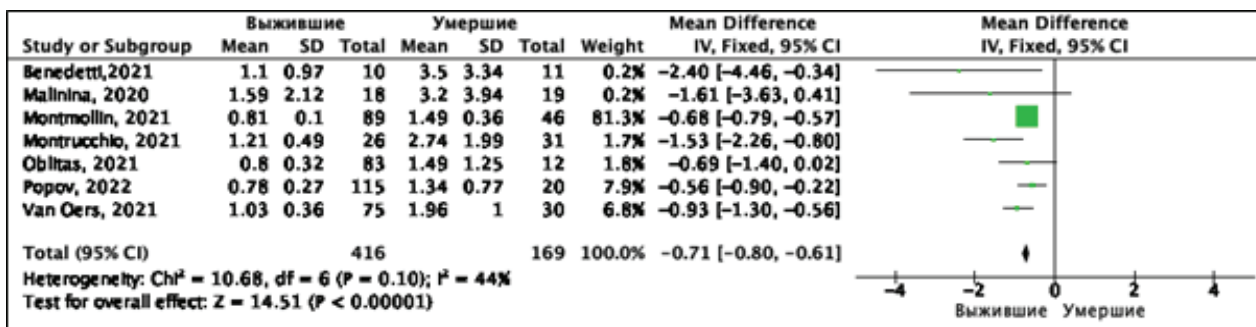


Рис. 3. Результаты мета-анализа средних значений про-АДМ и график Forest Plot у выживших и умерших пациентов, госпитализированных в ОРИТ

жившихся в условиях ОРИТ, значения про-АДМ исходно выше, включая и выживших.

Важно заметить, что у больных инфекционного отделения значительная гетерогенность обусловлена результатами, представленными В.Л. Sasso и соавт. [11], в работе которых средние значения про-АДМ у пациентов с неблагоприятным исходом были заметно выше и составили 2,62 нмоль/л (рис. 4).

В изученных публикациях леталь-

ность в отделениях реанимации была высокая, и по данным исследований [3, 12, 15] превышала 50%. Медиана возраста поступивших в инфекционное отделение варьировал от 53,3 до 67 лет, в ОРИТ – от 63,3 до 70,9 года, а среди больных преобладали лица мужского пола (в инфекционных отделениях - 51,9-65,2%, в ОРИТ - 67,4-87,7%).

Полученные нами результаты при изучении научных публикаций по обсуждаемой теме подтверждают вы-

воды других работ, где представлена существенная разница значений про-АДМ у выживших и умерших пациентов. Так, в мета-анализе G. Montrucchio и соавт. разница уровня средних значений про-АДМ среди выживших и умерших больных ОРИТ составила -0,96 нмоль/л (95% ДИ:-1,26,-0,65, гетерогенность I<sup>2</sup>=0% p<0,00001) [25]. Lippi и соавт. с объединением исследований с неблагоприятным исходом (перевод в ОРИТ, заместительная почечная терапия, инвазивная искусственная венти-

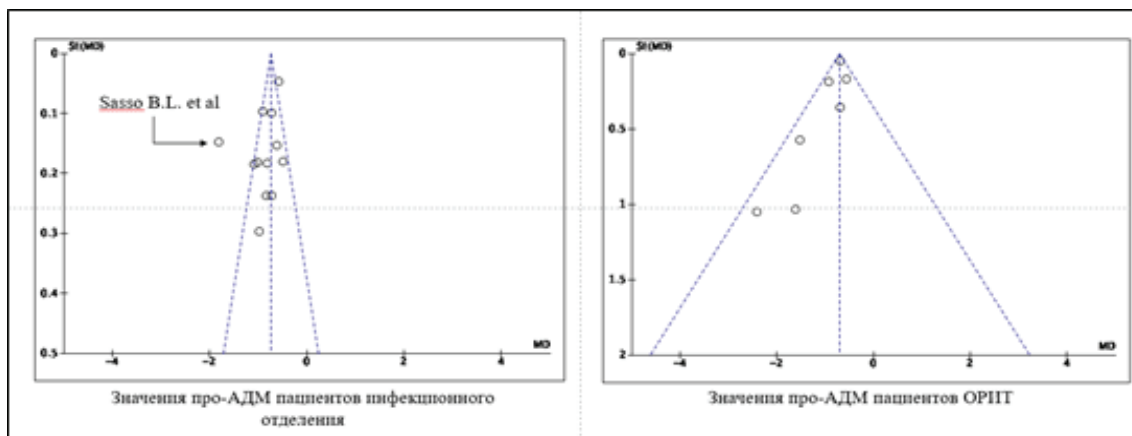


Рис. 4. Оценка публикационного смещения (графики Funnel Plot)

ляция легких, острый респираторный дистресс-синдром, летальный исход) получили такой же результат - усредненная разница средних неблагоприятного/благоприятного исходов составила 0,67 нмоль/л (95% ДИ: 0,42-0,93, гетерогенность  $I^2=81\%$   $p<0.001$ ) [18]. Мета-анализ Lampsas и соавт., посвященный изучению редко исследуемых биомаркеров повреждения эндотелия среди реанимационных пациентов, также показал информативность про-АДМ (объединенная разница средних между умершими/выжившими составила 0,71 нмоль/л, 95% ДИ: 0,22; 1,20 нмоль/л,  $p=0,02$ ) [29].

Также в работах, где определяли уровень про-АДМ в динамике, было отмечено его повышение при прогрессировании заболевания [12, 15, 27, 30]. Во всех исследованиях высокий уровень про-АДМ, коррелировал с другими лабораторными показателями (повышение уровня СРБ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и D-димера, а также лимфопения) и высокими баллами шкал тяжести APACHE II и SOFA, характеризующими тяжесть течения COVID-19.

В отдельных работах наряду с исследованием про-АДМ изучали другие маркеры – гамма-интерферон [27], ко-пептин [26], проэндотелин [9], С-терминальный проэндотелин-1 [13], метгемоглобин и карбоксигемоглобин [22]. В указанных исследованиях данные ROC-анализа показали наибольшую чувствительность и специфичность про-АДМ как предиктора летального исхода (AUC варьировал от 0,73 до 0,95).

Ряд авторов рассмотрели включение определения уровня про-АДМ в диагностический комплекс при поступлении больного в стационар. Так, Sozio и соавт. составили две прогностические модели необходимости госпитализации (дерева решений с лучшей AUC  $0,811\pm 0,037$ ), куда включены про-АДМ, возраст, СРБ, ЛДГ оценка по шкале SOFA [17]. Заметим, что встречаются и другие мнения. Например, Zaninotto и соавт. не выявили заметного повышения прогностической информативности при дополнительном исследовании про-АДМ: прогностическая значимость многофакторной регрессионной модели, включающей возраст, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и про-АДМ составили - AUC 0,916 (95% ДИ 0,853-0,979), тогда как у одного про-АДМ – AUC 0,900 (95% ДИ 0,827-0,974) [14].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на первые положительные

результаты о высокой прогностической информативности про-АДМ как раннего маркера неблагоприятного исхода при COVID-19 по сравнению с другими лабораторными показателями, вопрос об его применении в качестве единственного или дополнительного маркера остается открытым.

**Заключение.** Результаты проведенного нами мета-анализа свидетельствуют об информативности про-АДМ в качестве раннего прогностического маркера неблагоприятного течения НКВИ COVID-19. Определение уровня про-АДМ как маркера с высокой чувствительностью и специфичностью тяжести течения и вероятности летального исхода будет оптимальным на ранних этапах стационарного лечения - для стратификации больных по тяжести состояния, принятия решения о госпитализации больного и дифференцированного подхода при определении объема оказания медицинской помощи.

Безусловно, привлекательность стратификации больных только по одному высокочувствительному и специфичному биомаркеру очевидна, так как позволит повысить качество и эффективность диагностики и лечения, а также обеспечит экономическую целесообразность всего лечебного процесса. Однако для выбора подобного маркера при заболеваниях, в частности при НКВИ COVID-19, требуются дальнейшие целенаправленные исследования. Необходимо проведение сравнительного анализа прогностической информативности про-АДМ с другими биомаркерами, определение уровня его пороговых значений при коморбидных состояниях, при беременности, у онкологических пациентов и других групп больных.

## Литература

1. Адреномедуллин: биологические функции и перспективы использования как биомаркера в клинической практике / Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. // *Терапия*. 2022; №4:81–90. doi: 10.18565/therapy.2022.4.81-90.
2. Адреномедуллин: biological functions and prospects for use as a biomarker in clinical practice. Astapovsky A.A. Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B. *Therapy*. 2022; 4: 81-90
3. Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания / Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 3:175-187. doi: 10.36488/ctmac.2020.3.175-187.
4. Biomarkers of infection in the optimization of antibacterial therapy: justified expectations / Kulabukhov V.V., Shabanov A.K., Andreeva I.V.,

Stetsiouk O.U., Andreev V.A. // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(3):175–187

3. Информативность проадреномедулина у больных covid-19 тяжелого течения / Малинина Д.А., Шлык И.В., Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Станевич О.В., Бакин Е.А. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 6:31-38. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.

The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19 / D. A. Malinina, I. V. Shlyk, Y. S. Polushin, A. A. Afanasiev, O. V. Stanevich, and E. A. Bakin / *Messenger Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 17(6):31–38

4. Клиническое значение содержания проадреномедулина в крови у пациентов с сепсисом / Руднов В.Л., Молдованов Л.В., Астарьева М.П., Первалова В.Ю. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 16 (5):36-42, 2020. doi: 10.21202/2078-5638-2019.16-5-36-42.

The clinical significance of proadrenomedullin level in blood in sepsis patients. / Rudnov V. L. Moldovanov, M. N. Astafieva, and E. Y. Perevalova / *Messenger Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 16(5):36–42, 2019.

5. Методические рекомендации по проведению мета-анализа / Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭКМП») Минздрава России). Москва; 2017: 28с. – EDN PRPXHH.

Methodological recommendations for conducting meta-analysis / Omelyanovskiy V. V, Avksentieva M.V., Sura M.V. et al.; The Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; 2017; 28p.

6. Прогностическая ценность проадреномедулина при COVID-19. / Попов Д.А., Боровкова У.Л., Рыбка М.М., Раменок Т.В., Голухова Е.З. // *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 2(6): 6–12. doi:10.17116/anaesthesiology20200626

Predictive value of proadrenomedullin in patients with COVID-19 / Popov DA, Borovkova UL, Rybka MM, Rammenok TV, Golukhova EZ. // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020; (6-2):6-12.

7. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016; 3: 14–19

Rebrova O.U., Fedyeva V.K. The questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: the Russian-language version of the Newcastle-Ottawa scale // *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2016; 25(3):14–19.

8. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Воложанин Д.А. // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022; 4 (1), 14-36. doi:10.36425/rehab104997.

Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19 / Sherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A. / *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022; 4(1):14-36.

9. Acute and sustained increase in endothelial biomarkers in COVID-19 / R. Méndez et al. // *Thorax*. 2022; 77(4):400-403. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216797.

10. Circulating MR-proADM levels, as an indicator of endothelial dysfunction, for early risk

stratification of mid-term mortality in COVID-19 patients /De Guadiana-Romualdo L.G. et al./ *International journal of infectious diseases*. 2021; 111:211–218. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.058.

11. Clinical Utility of Midregional Proadrenomedullin in Patients with COVID-19/ Lo Sasso B. et al./ *Lab. Med.* 2021; 52(5):493–498. doi: 10.1093/labmed/lmab032.

12. Effectiveness of mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study /Montrucchio G. et al./ *PLoS One*. 2021; 16(2):1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0246771.

13. Endothelium-associated biomarkers mid-regional proadrenomedullin and C-terminal proendothelin-1 have good ability to predict 28-day mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A prospective cohort study/ Van Oers J.A.H. et al./ *Journal of Critical Care*. 2020; Dec(66):173–180. doi: 10.1016/j.jcc.2021.07.017.

14. Endothelial dysfunction and Mid-Regional proAdrenomedullin: What role in SARS-CoV-2 infected Patients? /Zaninotto M. et al./ *Clinica Chimica Acta*. 2021; 523: 185–190. doi:10.1016/j.cca.2021.09.016.

15. High levels of mid-regional proadrenomedullin in ARDS COVID-19 patients: The experience of a single Italian center /Benedetti I. et al. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021; 25(3): 1743–1751. doi: 10.26355/eurev\_202102\_24885.

16. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. // *Inflammation Research*, 2020: 69 (12). doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.

17. Identification of COVID-19 patients at risk of hospital admission and mortality: a European

multicentre retrospective analysis of mid-regional pro-adrenomedullin / E. Sozio E. et al./ *Respiratory Research*. 2022; 23(1):1–12. doi: 10.1186/s12931-022-02151-1.

18. Lippi G., Henry B.M. Pooled analysis of mid-regional pro-adrenomedullin values in COVID-19 patients with critical illness // *Internal and Emergency Medicine*. 2021; 16(6):1723–1725. doi: 10.1007/s11739-021-02756-2.

19. Mid-regional pro-adrenomedullin as a predictor of in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a single-centre prospective study /Popov DA, Borovkova UL, Rybka MM, Ramnenok TV, Golukhova EZ./ *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 54(3): 242–246, 2022, doi: 10.5114/ait.2022.115367.

20. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin as a Prognostic Factor for Severe COVID-19 ARDS/ De Montmolin E. et al/ *Antibiotics*. 2022; 11(9):1166. doi: 10.3390/antibiotics11091166.

21. Mid-regional Proadrenomedullin Biomarker Predicts Coronavirus Disease 2019 Clinical Outcomes: A US-Based Cohort Study /Atallah N.J. et al./ *Open Forum Infectious Diseases*. 2022; 9(9):1–10. doi: 10.1093/ofid/ofac423.

22. Mid-regional pro-adrenomedullin, methemoglobin and carboxyhemoglobin as prognosis biomarkers in critically ill patients with covid-19: An observational prospective study / Oblitas C.M. et al/ *Viruses*. 2021; 13(12):1–11/ doi: 10.3390/v13122445.

23. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM), C-reactive protein (CRP) and other biomarkers in the early identification of disease progression in patients with COVID-19 in the acute NHS setting / Moore N. et al./ *Journal of Clinical Pathology*. 2022; Jan 7:jclinpath-2021-207750. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207750.

24. MR-proADM as marker of endotheliitis predicts COVID-19 severity./ De Guadiana-Romualdo L.G. et al./ *European Journal of Clinical Investigation*. 2021; 51(5). doi: 10.1111/eci.13511.

25. Proadrenomedullin in the Management of COVID-19 Critically Ill Patients in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence and Uncertainties in Existing Literature / Montrucchio G. et al./ *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(15):1–12. doi: 10.3390/jcm11154543.

26. Prognostic value of copeptin and mid-regional proadrenomedullin in COVID-19-hospitalized patients. /Inderli R. et al/ *European Journal of Clinical Investigation*. 2022; 52(5):1–13/ doi: 10.1111/eci.13753.

27. Prognostic Value of Mid-Region Proadrenomedullin and In Vitro Interferon Gamma Production for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia and Respiratory Failure: An Observational Prospective Study /Mangioni D. et al./ *Viruses*. 2022; 14(8):1683./ doi: 10.3390/v14081683.

28. Predictive Value of MR-proADM in the Risk Stratification and in the Adequate Care Setting of COVID-19 Patients Assessed at the Triage of the Emergency Department./ M. Minieri et al./ *Diagnostics*. 2022; 12(1971):1–14. doi: 10.3390/diagnostics12081971.

29. The Role of Endothelial Related Circulating Biomarkers in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis /Lampsas S. et al./ *Current Medicinal Chemistry*. 2021; 29(21):3790–3805. doi: 10.2174/0929867328666211026124033.

30. The vasoactive peptide MR-pro-adrenomedullin in COVID-19 patients: An observational study /C. Gregoriano et al./ *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2021; 59(5): 995–1004, 2021, doi: 10.1515/cclm-2020-1295.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.24

УДК 575.176

Н.И. Павлова, В.А. Алексеев

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОЖИРЕНИЯ

В обзоре описаны генетические причины ожирения, включая синдромальные, моно- и полигенные причины. Быстро растущая распространенность ожирения среди населения в последние десятилетия является важной проблемой общественного здравоохранения, поскольку оно увеличивает риск развития диабета, сердечных заболеваний, инсульта и других серьезных заболеваний. Его причины включают чрезмерное потребление высококалорийной пищи, а также малоподвижный образ жизни. Доказано, что на развитие ожирения, помимо энергетического дисбаланса, на 40–70% влияют наследственные факторы. Как правило, ожирение возникает в результате взаимодействия определенных полиморфизмов генов с окружающей средой. Лишь небольшое количество случаев ожирения является результатом наличия мутаций в определенных генах (моногоенное ожирение), вызывающих менделевские синдромы с очень низкой частотой среди населения.

**Ключевые слова:** ожирение, гены, полиморфизмы.

The review describes the genetic causes of obesity, including syndromal, monogenic and polygenic causes. The rapidly increasing prevalence of obesity in the population in recent decades is an important public health issue because it increases the risk of diabetes, heart disease, stroke and other serious diseases. Its causes include excessive consumption of high-calorie foods, as well as a sedentary lifestyle. It has been proven that, in addition to energy imbalance, 40–70% of the development of obesity is influenced by hereditary factors. As a rule, obesity results from the interaction of certain gene polymorphisms with the environment. Only a small number of cases of obesity are the result of the presence of mutations in certain genes (monogenic obesity), causing Mendelian syndromes with a very low frequency in the population.

**Keywords:** Obesity, genes, polymorphisms.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: ПАВЛОВА Надежда Ивановна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., solnishko\_84@inbox.ru, АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович – м.н.с. Арктического медицинского центра, vldslvalexseev@gmail.com.

**Введение.** Ожирение является результатом хронического энергетического дисбаланса у человека, который постоянно получает из пищи больше калорий, чем необходимо для обеспечения метаболических и физических функций организма. Быстрорастущая распространенность ожирения объяс-

няется свободным доступом к высококалорийным продуктам и одновременным снижением физической активности. Также вследствие пандемии тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2), вызывающего новую коронавирусную болезнь COVID-19, во всем мире были



введены карантинные ограничения [2], которые привели к социальным изменениям в образе жизни, диеты, способствовали гиподинамии, что в свою очередь привело к снижению расхода энергии и увеличению заболеваемости ожирением [27]. Различные исследования показали, что небольшие изменения массы тела за относительно короткие периоды времени могут стать постоянными и со временем привести к значительному увеличению массы тела [18, 40]. Если нынешние тенденции сохранятся, ожидается, что к 2025 г. 1 млрд взрослых (почти 20% населения мира) будет страдать ожирением. Особую тревогу вызывает глобальный рост ожирения среди детей и подростков; более 7% страдали ожирением в 2016 г. по сравнению с менее чем 1% в 1975 г. [49].

В последние годы распространенность ожирения в азиатских странах неуклонно растет из-за несбалансированного питания и отсутствия физических упражнений. Азиатский тип ожирения отличается и характеризуется высоким содержанием жира в организме и низкой массой скелетных мышц. В то же время наблюдается избыточное накопление жира в области живота и печени (неалкогольная жировая болезнь печени), что связано с повышенным кардиометаболическим риском [6].

В РФ доля населения, принадлежащего к монголоидной расе, и монголо-европеоидного смешанного происхождения составляет около 9%. Если большинство населения европейской части России принадлежит к европеоидной расе, то в азиатской части страны значительно возрастает доля представителей монголоидной расы. На территории Российской Федерации проживают представители различных азиатских этносов, такие как якуты и буряты, представляющие два самых крупных сибирских этноса.

В последние годы в Республике Саха (Якутия) отмечается увеличение распространенности ожирения, что связано с утерей традиционных методов хозяйствования и переходом коренного населения от привычного белково-липидного типа питания к углеводно-липидному типу [13]. С.И. Софронова и соавт. провели исследование по определению распространенности избыточной массы тела и ожирения среди представителей коренного населения Якутии (эвенков, долган, эвенков, юкагиров, чукчей, якутов), проживающих в северных улусах. Они установили, что избыточную массу тела имеют 37,8%

якутов и ожирение чаще встречается у мужчин. Была обнаружена сильная связь между ИМТ и систолическим артериальным давлением. У якутов и эвенков среднее систолическое артериальное давление было выше, чем у других этнических групп [11]. Л.Г. Маринова и др. изучали детей, проживающих в Якутске, и обнаружили высокую распространенность ожирения I степени, в основном у мальчиков. Абдоминальное ожирение наблюдалось у 86% детей. Сообщалось об одном случае метаболического синдрома. В проведенной работе отсутствуют сведения об этнической принадлежности детей, участвовавших в исследовании [5].

Ожирение связано с преждевременной смертностью и представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения, на которую приходится значительная часть бремени неинфекционных заболеваний во всем мире. В качестве основного фактора риска большого количества серьезных осложнений у лиц с ожирением чаще встречаются сахарный диабет, дислипидемия, гипертония, неалкогольная жировая дистрофия печени, сердечно-сосудистые заболевания, рак [10, 12] и тяжелая форма COVID-19, которые приводят к более высоким уровням смертности среди взрослых.

Доказано, что на развитие ожирения, помимо энергетического дисбаланса, на 40–70% влияют наследственные факторы [9]. Как следствие генетические подходы могут быть использованы для характеристики лежащих в основе физиологических и молекулярных механизмов, контролирующих массу тела. С 2007 г. полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) обнаружили около 250 генов, связанных с ожирением [47].

**Моногенное и синдромальное ожирение.** Существует около 30 менделевских расстройств с ожирением как клиническим признаком, часто в сочетании с умственной отсталостью, дисморфическими признаками и органоспецифическими аномалиями развития (например, плеiotропными синдромами) [41]. Моногенное ожирение наследуется по менделевскому типу и, как правило, редкое, раннее и тяжелое. К развитию моногенного ожирения приводят мутации в генах лептина (*LEP*), рецептора лептина (*LEPR*), меланокортиновых рецепторов 4 типа (*MC4R*), проопиомеланокортина (*POMC*), прогормона конвертазы 1 (*PCK1*), мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*) и рецептора тирозиновой киназы типа 2 (*NTRK2*), гене

*SIM1* и гене киназы супрессора Ras-белков 2 типа (*KSR2*). Мутации в данных генах нарушают контроль аппетита и приводят к гиперфагии, что в конечном результате приводит к ожирению [7]. Наиболее распространенной известной моногенной формой детского ожирения являются дефекты в гене *MC4R*, на его долю приходится около 6% случаев моногенного ожирения.

Синдромное ожирение - это когда ожирение возникает в клиническом контексте определенного набора ассоциированных клинических фенотипов. Это ожирение, вызванное хромосомными перестройками, такими как синдром Прадера-Вилли, синдром WAGR, синдром *SIM1* и плеiotропные синдромы, включая синдром Барде-Бидля, синдром Fragile X, синдром Коэна и т. д. [47]. У детей с синдромальным ожирением наблюдаются крайнее ожирение, физическая дисморфология и умственная отсталость, некоторые из них с неопределенными нейроэндокринными аномалиями. Именно последняя аномалия считается ответственной за неблагоприятное воздействие на функцию гипоталамуса, который служит мозговым центром аппетита, регулирующим энергетический баланс посредством потребления пищи и расхода энергии. В результате дети с синдромальным ожирением обычно характеризуются сильной гиперфагией и снижением чувства насыщения, что способствует увеличению веса [45].

**Полигенное ожирение.** Наиболее распространенной формой ожирения является полигенное ожирение. Ряд предрасположенных к ожирению генных локусов был идентифицирован в различных популяциях с помощью подхода GWAS. Подход GWAS помогает идентифицировать общие SNP, которые способствуют относительно низкому риску (измеряемому отношением шансов [OR]<1,5) роста сложных заболеваний и фенотипов, включая фенотипы, связанные с ожирением, например, диабет и гипертонию [42].

Одним из первых генов предрасположенности к ожирению, обнаруженным с помощью GWAS у европейских пациентов с диабетом 2 типа, является ген *FTO*. Исследователи определили важные SNP в первом интроне *FTO*, которые были связаны с ожирением. Эти первоначальные скрининги были проведены в 2007 г. среди европейского населения [14, 23, 48], а затем подтверждены в других популяциях, включая выходцев из Латинской Америки [46], выходцев из Восточной Азии

[32], африканцев [21] Ближнего Востока [20, 26]. Ранее мы также подтвердили связь данного гена с ожирением в популяции якутов [1, 28]. Ген *FTO* задействован в регуляции пищевого режима, кодирует белок, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на метаболизм в целом [4]. Согласно результатам проведенных исследований аллель *A* гена *FTO* ассоциирован со сниженным липолизом, с отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи, нарушением контроля аппетита. Фенотипическое проявление аллели *A* гена *FTO* – избыточный вес, ожирение вследствие переядания.

Гены семейства *PPAR* опосредуются через специфические рецепторы, называемые *PPAR*, которые принадлежат к надсемейству рецепторов стероидных гормонов. *PPAR* влияют на экспрессию генов-мишеней, участвующих в клеточной пролиферации, клеточной дифференцировке, а также в иммунных и воспалительных реакциях [38]. Были идентифицированы три близкородственных подтипа (альфа, бета/дельта и гамма). Белки *PPAR* способны связываться с различными лигандами, включая жирные кислоты, лекарственные средства (фибраты, тиазолидиндионы) [43]. Члены семейства *PPAR* имеют различные паттерны тканевого распределения и тканевые специфические функции. *PPAR-α* преимущественно присутствует в печени, где он играет важную роль в регуляции метаболизма питательных веществ, поскольку стимулирует поглощение и окисление жирных кислот. *PPAR-γ* в основном экспрессируется в жировой ткани. Он индуцируется во время дифференцировки адипоцитов и является регулятором образования жировых клеток и накопления липидов. *PPAR-δ* обильно экспрессируется по всему телу, и предполагается, что он участвует в адипогенезе и энергетическом обмене [22].

Активация *PPAR α* происходит за счет различных природных агонистов, включая ненасыщенные жирные кислоты и эйкозаноиды, тогда как препараты фибратов действуют как синтетические агонисты. В печени *PPAR α* играет ключевую роль в катаболизме жирных кислот, повышая экспрессию многочисленных генов, участвующих в митохондриальном окислении жирных кислот, пероксисомальном окислении жирных кислот и многих других аспектах метаболизма жирных кислот в клетке [30]. Регулирует экспрессию генов, кодирующих ферменты и транс-

портные белки, которые контролируют гомеостаз липидов, что в итоге приводит к стимуляции окисления ЖК и улучшению метаболизма липопротеинов [19]. Этот ген может быть специфически вовлечен в липолитический процесс и похудение, вызванное программой физических тренировок [35].

Белок *PPARG2* в большом количестве присутствует в жировых клетках и играет ключевую роль в их формировании. Основной функцией этого белка является активация генов, связанных с аккумуляцией жира, дифференцировкой клеток жировой ткани и миобластов. Он стимулирует дифференцировку резидентных преадипоцитов жировой ткани в адипоциты и способствует мобилизации циркулирующих клеток-предшественников костного мозга в белую жировую ткань и их последующую дифференцировку в адипоциты [29]. Играет важную роль в формировании чувствительности различных тканей к инсулину. Именно ген *PPARG2* определяет липидный метаболизм [36]. Ген *PPARG* оказывает противодействие воспалению, вызванному ожирением, контролируя воспалительную реакцию либо путем подавления провоспалительных генов, либо путем воздействия на метаболизм липидов. Способность снижать инфильтрацию воспалительных клеток еще больше подчеркивает центральную роль *PPARG* в воспалении, вызванном ожирением. Во время процесса воспаления *PPARG* может направлять клетки к дифференцировке адипоцитов, что приводит к сохранению генов воспаления в подавленном состоянии в жировой ткани при ожирении [31].

Функция *PPARD* заключается в регуляции генов, связанных с аккумуляцией жира (синтез триглицеридов), дифференцировкой адипоцитов (жировых клеток) и миобластов, чувствительностью к инсулину, активностью остеобластов и остеокластов (регуляция роста) [37]. Также *PPARD* напрямую связан с развитием ожирения, участвует в заживлении ран, клеточном росте, метаболизме липопротеинов, контроле пролиферации пероксисом, которые отвечают за окисление жирных кислот и энергетический обмен; экспрессируется во многих тканях и органах. Стимулируя окисление жирных кислот, активация *PPAR β / δ* приводит к потере жировой массы в различных моделях ожирения у мышей [33]. В дополнение к усилению окисления жирных кислот активация *PPAR β / δ* в мышцах также увеличивает количество мышечных

волокон I типа, что приводит к повышению выносливости [39].

Белок, связывающий кишечные жирные кислоты *FABP2*, связывает насыщенные и ненасыщенные длинноцепочечные жирные кислоты и участвует в синтезе липопротеинов, богатых триглицеридами [44]. Аффинность *FABP2* для длинноцепочечных жирных кислот удваивается, когда в гене *FABP2* имеется полиморфизм *Ala54Thr*. Полиморфизм *Ala54Thr* увеличивает секрецию триглицеридов (ТГ) и транспорт свободных жирных кислот *in vitro* [34]. В исследовании Baier L.J. и соавт. (1996) установили, что данный полиморфизм влияет на транспорт и секрецию липидов. Они предполагают, что лица, экспрессирующие генотип *Thr54*, перерабатывают больше длинноцепочечных жирных кислот в хиломикронные триглицериды, чем индивидуумы с генотипом *Ala54*. Любой из этих процессов или оба эти процесса будут приводить к снижению скорости инсулин-опосредованного поглощения глюкозы и увеличению скорости высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы, что согласуется с наблюдаемой резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией, обнаруженными у субъектов с генотипом *Thr54* [17].

Ген рецептора лептина (*LEPR*), который секретирует единственный трансмембранный белок цитокинов, расположенный на хромосоме 1p31, играет решающую роль в регуляции массы тела путем стимуляции расхода энергии и торможения приема пищи. Мутации гена *LEPR* ассоциированы с моногенными формами тяжелого раннего ожирения и гиперфагии. Многочисленные исследования в различных популяциях подтвердили связь полиморфизма *Q223R* (*rs1137101*) с показателями ожирения [15, 16, 50].

Полиморфизм *Q223R* уменьшает связывание лептина и таким образом нарушает передачу сигналов лептина, тем самым играет важную роль в патогенезе ожирения, благодаря его прямому влиянию на метаболизм липидов и глюкозы, метаболизм жировой ткани, контроль жировых отложений и сердечно-сосудистую функцию.

Повышенный аппетит является движущей силой набора веса. Большое количество литературных данных свидетельствует о том, что изменения гормона грелина играют важную роль в колебаниях аппетита после еды [24, 25]. Грелин — это гормон кишечника с самым сильным орексигенным сигналом, который помогает организму реагировать на изменения в метабо-

лическом статусе путем связывания с рецепторами, стимулирующими секрецию гормона роста (GHSR) [3]. Он синтезируется преимущественно в желудке и обнаруживается в кровотоке здоровых людей. Минорный аллель 178C>A полиморфного гена *GHLR* ассоциирован с ожирением, эффект возникает из-за повышения уровня грелина, формируя раннее чувство голода [8].

**Заключение.** Рассмотрение генетических причин и понимание растущих данных об эпигенетических изменениях, влияющих на растущую эпидемию ожирения, предоставляют ценные инструменты в лечении ожирения. Возможность выявлять лица с высоким риском сможет способствовать целенаправленным стратегиям профилактики ожирения с повышенным воздействием и экономической эффективностью.

## Литература

1. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в популяции якутов / Н.И. Павлова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. DOI 10.17513/spno.28020
- Association of polymorphism rs9939609 of the FTO gene with the development of obesity in the Yakut population / Pavlova N.I. [et al.] // Modern problems of science and education. 2018. № 5. DOI 10.17513/spno.28020
2. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ объявляет вспышку COVID-19 пандемией. 2020 г. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Electronic resource]. World Health Organization <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
3. Генетические маркеры ожирения и связанных с ним репродуктивных осложнений: современное состояние проблемы / Ю.С. Артеменко [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2021. №3 (9). Приложение С. 48-55. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3supplL-48-55>
- Genetic markers of obesity and related reproductive complications: current state of the problem / Artemenko Yu. S. [et al.] // Obstetrics and Gynecology : News. Opinions. Learning. 2021. No. 3 (9). P. 48-55. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3supplL-48-55>
4. Кочетова О.В., Викторова Т.В. Генетика и эпигенетика ожирения // Успехи современной биологии. 2015. № 2. С. 128–138.
- Kochetova O.V., Viktorova T.V. Genetics and epigenetics of obesity // Advances in modern biology. 2015. No. 2. P. 128–138.
5. Маринова Л.Г., Саввина Н.В., Саввина И.Л. Ожирение у детей Якутии: социально-гигиенические аспекты и клиническая характеристика // Якутский медицинский журнал. 2015. № 3 (51). С. 51-53.
- Marinova L.G., Savvina N.V., Savvina I.L. Obesity in children of Yakutia: social and hygienic aspects and clinical characteristics // Yakut medical journal. 2015. No. 3 (51). P. 51-53.
6. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. №1 (18). С.5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
- Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases" / Dedov I.I. [et al.] // Obesity and metabolism. 2021. No. 1 (18). pp.5-99 <https://doi.org/10.14341/omet12714>
7. Михалева О.Г., Бардымова Т.П., Березина М.В. Моногенные формы ожирения // Сибирский медицинский журнал. 2014. №6 (129). С. 5-11.
- Mikhaleva O.G., Bardymova T.P., Berезina M.V. Monogenic forms of obesity // Siberian Medical Journal. 2014. No. 6 (129). pp. 5-11
8. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома / Г.И. Лифшиц [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017. №1. С. 5-9
- Some molecular genetic mechanisms of the formation of obesity and metabolic syndrome / Lifshits G.I. [et al.] // Pharmacogenetics and pharmacogenomics. 2017. No. 1. pp. 5-9
9. Ожирение / И.И. Дедов [и др.] // Consilium Medicum. 2021. №4 (23). С. 311-325. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
- Obesity / Dedov I.I. [et al.] // Consilium Medicum. 2021. No. 4 (23). pp. 311-325 <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
10. Ожирение и рак молочной железы / А.И. Беришвили [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2022. №3(18). С. 40-51 <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51>
- Obesity and breast cancer / Berishvili A.I. [et al.] // Tumors of the female reproductive system. 2022. No. 3(18). pp. 40-51 <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51>
11. Оценка избыточной массы тела и ожирения у коренного населения на севере Якутии в зависимости от этнической принадлежности / С.И. Софронова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2019. №2 (66). С. 76-79. DOI 10.25789/YMJ.2019.66.23
- Evaluation of overweight and obesity among the indigenous population in the north of Yakutia, depending on ethnicity / Sofronova S.I. [et al.] // Yakut medical journal. 2019. No. 2 (66). pp. 76-79 DOI 10.25789/YMJ.2019.66.23
12. Роль гиперурикемии в развитии неалкогольной жировой болезни печени / М.Е. Стаценко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. № 2 (19). С. 33-42. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42
- The role of hyperuricemia in the development of non-alcoholic fatty liver disease / Statsenko M.E. [et al.] // Bulletin of Volgogradsky state medical university. 2022. No. 2 (19). pp. 33-42. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42
13. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // Бюллетень сибирской медицины. 2013. №1 (12). С. 93-100.
- Sevostyanova E.V. Peculiarities of lipid and carbohydrate metabolism in humans in the North (literature review). // Bulletin of Siberian Medicine. 2013. No. 1 (12). pp. 93-100.
14. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / Frayling, T.M.; Timpson, N.J.; Weedon, M.N.; Zeggini, E.; Freathy, R.M.; Lindgren, C.M.; Perry, J.R.; Elliott, K.S.; Lango, H.; Rayner, N.W.; et al. // Science. 2007. № 316. P. 889–894. doi: 10.1126/science.1141634.
15. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study / Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Egger M, Bochud M. // PLoS One. 2011. 6(10). P. e26157. DOI: 10.1371/journal.pone.0026157
16. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans / Illangasekera YA, Kumarasiri PVR, Fernando DJ, Dalton CF. // BMC Res Notes. 2020.13(1). P.34. doi: 10.1186/s13104-020-4898-4.
17. Baier LJ, Bogardus C, Sacchettini JC. A Polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells. // J Biol Chem. 1996. 271(18). P. 10892–10896. DOI: 10.1074/jbc.271.18.10892
18. Bhutani S., Cooper J. A., Vandellen M.R. Self-reported changes in energy balance behaviors during COVID-19 related home confinement: A Cross-Sectional Study // American Journal of Health Behavior. 2021. 45(4). P.756-770. DOI: 10.5993/AJHB.45.4.14
19. Differential gene regulation in human versus rodent hepatocytes by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$ . PPAR $\alpha$  fails to induce peroxisome proliferation-associated genes in human cells independently of the level of receptor expression / Lawrence JW, Li Y, Chen S, DeLuca JG, Berger JP, Umbenhauer DR, Moller DE, Zhou G. // Journal of Biological Chemistry. 2001. №276(34). Pp.31521–31527. doi: 10.1074/jbc.M103306200.
20. Establishing a genetic link between FTO and VDR gene polymorphisms and obesity in the Emirati population / Khan S.M., Chehadeh S.E.H., Abdulrahman M., Osman W., Al Safar H. // BMC Med. Genet. 2018. №19. P.11. doi: 10.1186/s12881-018-0522-z.
21. FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans / Adeyemo A, Chen G, Zhou J, Shriner D, Doumaty A, Huang H, Rotimi C. // Diabetes. 2010. 59(6). P. 1549-54. DOI: 10.2337/db09-1252
22. Genetic and diet effects on Ppar- $\alpha$  and Ppar- $\gamma$  signaling pathways in the Berlin Fat Mouse Inbred line with genetic predisposition for obesity / Wagener A., Goessling H.F., Schmitt A.O. Mauel S., Gruber A. D., Reinhardt R., Brockmann G. A. // Lipids Health Dis. 2010. № 9. P. 99 <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-99>
23. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits / Scuteri A., Sanna S., Chen W.-M., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S., Nagaraja R., Orrù M., Usala G., et al. // PLoS Genet. 2007. №3. P. e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.
24. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. / Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, Guerron AD, Moris D. // In Vivo. 2017. № 31(6). Pp.1047-1050. doi: 10.21873/in-vivo.11168.
25. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans / Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A., Brynes A.E., Frost G.S., Murphy K.G., Dhillo W.S., Ghatei M.A., Bloom S.R. // J Clin Endocrinol Metab. 2001. №86(12). P.5992. doi: 10.1210/jcem.86.12.8111.
26. Implication of genetic variants in overweight and obesity susceptibility among the young Arab population of the United Arab Emirates. / Chehadeh S.E.H., Osman W., Nazar S., Jerman L., Alghafri A., et al. // Gene. 2020. №739. P.144509. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144509
27. Incidence and Associated Factors of Weight Gain During the Covid-19 Pandemic.



Frontiers in Nutrition. / Daniel M.M., Liboredo J.C., Anastácio L.R., Souza T.C.M., Oliveira L.A., Della Lucia C.M., Ferreira L.G. // Front Nutr. 2022. № 9. P. 818632. doi: 10.3389/fnut.2022.818632.

28. Interrelation of the FTO rs9939609 SNP and the DAT1 rs27072 SNP with Body Mass Index and Degree of Obesity in the Population of Yakuts / Pavlova N. I., Kurtanov Kh. A., Diakonova A. T., Solovyeva N. A., Sydykova L. Ah., Aleksandrova T. N., Solovyeva Y. A. // International Journal of Biomedicine. 2019. №9(3). P.210-215. DOI: 10.21103/Article9(3)\_OA4

29. Lauterbach M.A.R., Wunderlich F.T. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance // Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2017. № 469. pp. 385-396 doi: 10.1007/s00424-017-1955-5.

30. Mandar S, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  target genes. // Cellular and Molecular Life Sciences. 2004. № 61(4). Pp.393-416. doi: 10.1007/s00018-003-3216-3.

31. Mechanistic insight into PPARc and Tregs in atherosclerotic immune inflammation. / Gao Z., Xu X., Li Y., Sun K., Yang M., Zhang Q., Wang S., Lin Y., Lou L., Wu A., Liu W., Nie B. // Front. Pharmacol. 2021. № 12. Article 750078. doi: 10.3389/fphar.2021.750078.

32. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians / Wen W., Cho Y.-S., Zheng W., Dorajoo R., Kato N., Qi L., Chen C.-H., Delahanty R.J., Okada Y. // Nat. Genet. 2012. №44. P.307-311 doi: 10.1038/ng.1087.

33. Peroxisome-proliferator-activated receptor  $\delta$  activates fat metabolism to prevent obesity / Wang Y-X, Lee C-H, Tjep S, et al. // Cell. 2003. № 113(2). P.159-170. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00269-1.

34. Postprandial Hypertriglyceridemia Is Associated with the Variant 54 Threonine FABP2 Gene / Garcés Da Silva MF, Guarín YA, Carrero Y, Stekman H, Núñez Bello ML, Hernández C, Apitz R, Fernández-Mestre M, Camejo G. // Journal of

Cardiovascular Development and Disease. 2018. 5(3). P.47. doi: 10.3390/jcdd5030047.

35. PPAR $\alpha$  Gene Is Involved in Body Composition Variation in Response to an Aerobic Training Program in Overweight/Obese / Cardoso G. A., Ribeiro M. D., Sousa B. R. V., de Oliveira Y., Sena K.F., Batista J.R. E., Almeida A.E. M., Filho J.M., Silva R. S. B, Persuhn D.C., Silva A. S. // PPAR Research. 2021. Article ID 8880042. P. 9. doi: 10.1155/2021/8880042

36. PPARG expression patterns and correlations in obesity / Darwish N. M., Gouda W., Almutairi S.M., Elshikh M.S., Morcos G.N.B. // Journal of King Saud University – Science. 2022. 34 (6). P.102116

37. PPARs, Obesity, and Inflammation / Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. // PPAR Res. 2007. № 2007. P.95974. doi: 10.1155/2007/95974.

38. PPARs: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. / Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart J-C, Staels B. // Annals of the New York Academy of Sciences. 2002. № 967. P.7-18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04258.x

39. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR $\delta$  / Wang Y-X, Zhang C-L, Yu RT, et al. // PLoS Biology. 2004. №2(10). P. e294. doi: 10.1371/journal.pbio.0020294

40. Schoeller D.A. The effect of holiday weight gain on body weight // Physiol Behav. 2014. № 134. P. 66-69. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.03.018.

41. Shawky R.M., Sadik D.I. Genetics of obesity // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2012. № 13(1). P. 11-17 https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2011.08.005

42. Singh R.K., Kumar P., Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. // Comptes Rendus Biologies. 2017. № 340 (2). P.87-108. doi: 10.1016/j.crv.2016.11.007.

43. Smith SA. Peroxisomal proliferate-activated receptors and the regulation of lipid oxi-

dation and adipogenesis // Biochemical Society Transactions. 1997. №25(4). P.1242-1248. doi: 10.1042/bst0251242.

44. Switlala K, Leonska-Duniec A. Physical activity and gene association with human obesity // Balt J Health Phys Act. 2021. № 13(4). P. 99-111. doi: 10.29359/BJHPA.13.4.10

45. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients / Garver W.S., Newman S.B., Gonzales-Pacheco D.M. et al. // Genes Nutr. 2013. № 8. P. 271-287. doi: 10.1007/s12263-013-0339-5.

46. The FTO Gene Is Associated with Adulthood Obesity in the Mexican Population / Villalobos-Compañán M., Flores-Dorantes M.T., Molina T.V., Rodríguez-Cruz M., Ulloa A.C.G., Robles L., Huertas-Vázquez A., Saucedo-Villarreal N., López-Alarcón M., Sánchez-Muñoz F., et al. // Obesity. 2008. №16. P.2296-2301. doi: 10.1038/oby.2008.367.

47. Tirthani E, Said MS, Rehman A. Genetics and Obesity. // StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573068/>

48. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M.S., Kiess W., Vatin V., Lecoœur C., et al. // Nat. Genet. 2007. 39(6). P. 724-6. doi: 10.1038/ng2048.

49. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // Lancet. 2017. № 390 (10113). P. 2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

50. Yiannakouris N. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability // J Clin Endocrinol Metab. 2010. №86(9). P.4434-9 doi: 10.1210/jcem.86.9.7842.

## А.А. Гуляев, К.А. Дробяскина, И.А. Синякин, Т.А. Баталова

# НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.25

УДК 571.27+612.821.2+612.821.5

В статье рассмотрены научные данные, основанные на современной литературе о нейровоспалении и функционировании головного мозга у детей, инфицированных COVID-19. Многочисленные исследования показали, что как и при других вирусных инфекциях, таких как краснуха, грипп и цитомегаловирус, SARS-CoV-2 вызывает массивное высвобождение провоспалительных цитокинов, которые влияют на функцию микроглии, что может быть критичным для развития мозга. Кроме того, в исследованиях сообщалось о транзитном тиреотоксикозе, вызванном SARS-CoV-2, с вторичным аутоиммунным гипотиреозом, который может остаться незамеченным во время беременности.

**Ключевые слова:** нейровоспаление, дети, COVID-19, формирование синапсов, развитие мозга, питание.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: **ГУЛЯЕВ Артем Александрович** – студент 6 курса, Superstar533129@gmail.com, **ДРОБЯСКИНА Ксения Анатольевна** – студентка 3 курса, **СИНЯКИН Иван Алексеевич** – студент 5 курса; лаб.-исслед. Дальневосточного НЦ физиологии и патологии дыхания, **БАТАЛОВА Татьяна Анатольевна** – д.б.н., проф., зав. кафедрой.

This article reviews scientific data based on the current literature on neuroinflammation and brain function in children infected with COVID-19. Numerous studies have shown that, as in other viral infections such as rubella, influenza, and cytomegalovirus, SARS-CoV-2 causes massive release of proinflammatory cytokines that affect microglia function, which may be critical for brain development. In addition, studies have reported transient thyrotoxicosis caused by SARS-CoV-2 with secondary autoimmune hypothyroidism that may go undetected during pregnancy.

**Keywords:** neuroinflammation, children, COVID-19, synapse formation, brain development, nutrition.

**Введение.** COVID-19 - это системное заболевание, вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2, который принадлежит к роду *betacoronavirus* [2]. К наиболее распространенным симптомам неврологических проявлений в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 относятся: головную боль, аносмию, нарушения сознания, инфекционные энцефалопатии и нейровоспалительные синдромы, такие как острый демиелинизирующий энцефаломиелит [1]. Исследование с биомаркерами (NfL – внутриаксональный маркер травмы нейронов; глиальный фибриллярный кислый белок; GFAP - маркер астроцитарных активации/повреждения) также представило доказательства повреждения нейронов и активации глиальных клеток у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [39], убедительно свидетельствуя, что SARS-CoV-2 обладает нейротропной активностью. Кроме того, было показано, что SARS-CoV-2 способен инфицировать нейронные клетки-предшественники человека [57]. Как и SARS-CoV, SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензин-превращающего фермента (ACE2) для клеточной инвазии, связываясь с ним через спайковый (S) белок [10]. В центральной нервной системе (ЦНС) глиальные клетки и нейроны экспрессируют этот рецептор [19]. Еще неизвестно, какой путь SARS-CoV-2 использует для достижения нервной системы, но существует 2 теории. Согласно первой, вирус попадает в ЦНС гематогенным путем, при котором он может проникать в лейкоциты и клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), или, во втором случае, вирус может мигрировать в ЦНС посредством ретроградного аксонального транспорта [67].

**Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 у детей.** Дети менее склонны к развитию тяжелого течения COVID-19, но главный вопрос, который вызывает множество споров, связанный с долгосрочными последствиями после перенесенного легкого течения инфекции, остается пока нерешенным. В головном мозге ребенка сложные нейронные сети подвержены интенсивной модернизации, изменениям активности нейронов и иммунологических комплексов ЦНС, таких как микроглия, цитокины, хемокины, система комплемента и периферические иммунные клетки [18], что в дальнейшем приводит к синаптической обрезке (прунингу) и формированию функциональных нейрональных ансамблей [63]. При патологических состояниях некоторые

цитокины и лейкоциты матери проникают через плаценту и могут нарушать развитие плода [28]. Кроме того, экспрессия ACE2 интенсивна в плаценте [5], что предполагает возможный путь инфицирования плода SARS-CoV-2 посредством вертикальной передачи [59]. В настоящее время имеется несколько сообщений о случаях внутриутробной инфекции [49, 66], а плацентарная вирусемия была подтверждена методом от-ПЦР и наличием воспалительных клеток в спинномозговой жидкости вместе с неврологическими проявлениями, соответствующими тем, которые описаны у взрослых пациентов [66]. Кроме того, во время инфицирования матери микроглия плода может быть непосредственно активирована вирусами или цитокинами и микрохимерными клетками матери [28].

С начала пандемии COVID-19 было замечено, что у детей «неаппарентная инфекция» протекает бессимптомно, либо в легкой форме [6]. Дети с субклинической формой инфекции являются потенциальными переносчиками вируса, но с более низким показателем заразности, чем взрослые пациенты с ярко выраженной клинической картиной, как это было характерно для вируса гриппа [62]. Кроме того, у детей и подростков с бессимптомным COVID-19 может развиваться состояние, называемое мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C), с клиническими и лабораторными особенностями, не похожими на те, которые наблюдаются при болезни Kawasaki и синдроме токсического шока [38]. Среди основных симптомов, связанных с общим системным воспалением в кровеносных сосудах по всему телу, синдром Kawasaki может вызвать тяжелое острое осложнение энцефалопатии [31]. Генерализованное сосудистое нарушение, вызванное синдромом Kawasaki, как и осложнения, которые влияют на организм ребенка, инфицированного COVID-19, также потенциально могут изменять функцию сосудисто-нервного блока, играющего важную роль в развитии мозга, тем самым способствуя повышенному риску поздних нарушений развития нервной системы. Как и при COVID-19, тяжелые формы гриппа H1N1 также характеризуются цитокиновым штормом и полиорганной недостаточностью в результате повышенной проницаемости сосудов. Wang S. и соавт. была высказана теория, что повреждение ГЭБ является результатом системного воздействия провоспалительных цитоки-

нов, продуцируемых в легких [30].

Дополнительное возможное осложнение в организме матери при инфекции COVID-19 связано с экспрессией ACE2 в щитовидной железе, у которой один из самых высоких уровней экспрессии этого рецептора [20]. Было описано, что SARS-CoV-2, как и многие другие вирусные инфекции, может быть связан с развитием подострого тиреоидита (SAT), который, хотя и является самоограниченным и, как правило, недиагностированным состоянием, может впоследствии привести к аутоиммунному гипотиреозу [61]. Развитие гипотиреоза у беременных женщин заслуживает особого внимания, поскольку врожденный гипотиреоз плода является основной причиной негенетической излечимой умственной отсталости у детей [4]. Гормоны щитовидной железы тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) необходимы для нормального развития мозга [54], а их дефицит приводит к задержке в развитии сенсорных, моторных и когнитивных навыков [33], тем самым подтверждая ключевое участие тиреоидных гормонов в нескольких процессах, таких как нейрогенез, дифференцировка клеток, миграция, синаптогенез и миелинизация, а также синаптическая пластичность [13]. Кроме того, гормоны щитовидной железы могут влиять на развитие и функцию микроглии, поскольку было продемонстрировано, что гипотиреоз может изменить морфологию микроглии на провоспалительный фенотип [52] и ее функцию в целом [16]. Таким образом, гипотиреоз, вторичный по отношению к вирусной инвазии и развитию подострого тиреоидита, может быть очень сильным эндогенным коррелятом, участвующим в нарушениях работы головного мозга плода при инфекциях, в том числе и SARS-CoV-2.

**Влияние нейровоспаления и дисфункции микроглии на развитие и пластичность мозга.** Локализация рецептора ACE2 в микроглии [62] повышает возможность прямой активации ее SARS-CoV-2, что может увеличить риск поздних нейродегенеративных заболеваний, как показано для других вирусных инфекций [18]. Такие вирусы, как вирус Зика (ZIKV), цитомегаловирус и краснуха, способны преодолевать плацентарный барьер и/или ГЭБ и достигать ЦНС [37]. При инфекции ZIKV наряду с поражением клеток-предшественников наблюдается усиление нейровоспаления, нарушающего физиологическую роль микроглии во время развития мозга

[69]. То же самое характерно для других РНК-вирусов, таких как цитомегаловирус [3]. Возможно, эти данные свидетельствуют, что воспаление, вызванное вирусной инфекцией, будет более вредным для развития нервной системы, чем прямое цитопатическое воздействие вируса на нейроны.

В конце гестационного и в начале раннего постнатального периодов гомеостатическая функция микроглии играет активную физиологическую роль в синаптической обрезке и формировании нейронных сетей [35], будучи очень реактивной на свое микроокружение. Аномальные реакции микроглии во время синаптического ремоделирования в критические периоды развития могут привести к возникновению неадекватных нейронных сетей, которые повышают риск развития неврологических и психических расстройств [46]. Таким образом, пренатальные или перинатальные инфекции могут привести к нарушению физиологических функций микроглии, что представляет собой важный фактор риска для позднего начала таких заболеваний, как шизофрения, расстройство аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) [18].

Вирусные инфекции, поражающие мозг, индуцируют фагоцитарную активность микроглии, которая участвует в элиминации патогенов и клеточного мусора [14]. Микроглия также может способствовать нейрогенезу и индуцировать нейротоксичность за счет высвобождения окислителей, которые, в свою очередь, могут активировать воспаление [40]. Запускающий рецептор, экспрессируемый на миелиодных клетках - 2, по-видимому, необходим для опосредованной микроглией синаптической обрезки во время развития мозга [63]. В эксперименте на мышцах, инфицированных коронавирусной инфекцией, было показано, что связанный с микроглией запускающий рецептор, экспрессируемый на миелиодных клетках - 2 и DAP12 (ДНК активирующий белок молекулярной массой 12 кДа) были одними из наиболее высоко экспрессируемых генов [8]. В совокупности эти исследования предполагают, что функция микроглии модулируется вирусными инфекциями во время развития и может быть связана с долгосрочными осложнениями у детей, инфицированных COVID-19.

На формирование микроглии также могут влиять Т-лимфоциты, участвующие в различных ее функциях на ранних стадиях развития [36]. Действи-

тельно, Т-клетки, которые работают как "улавливатели" в ЦНС, могут локализоваться как в паренхиме головного мозга, так и в сосудистом сплетении и мозговых оболочках, и связаны с поддержанием функциональной нейропластичности в здоровом мозге. Данные Т-клетки также могут стимулировать периферические иммунные клетки через сложный сигнальный путь с сосудистым сплетением, высвобождая IFN- $\gamma$  [27] и способствуя пластичности за счет высвобождения IL-4 [51]. Однако механизм "цитокинового шторма" в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 может нарушить нормальный цитокин-опосредованный перекрестный пул в сосудистом сплетении, когда IFN- $\gamma$  вместе с IL-6 являются одними из основных действующих молекул провоспалительного профиля. В исследовании [58] были обнаружены высокие уровни IL-6 и INF- $\gamma$  в ЦНС трансгенных мышей, инфицированных SARS-CoV, экспрессирующих человеческий ACE2 под промотором цитофератина 18 (K18-hACE2).

**Диетическая модуляция нейровоспаления.** Роль питания как ключевого экзогенного фактора в контроле развития иммунной системы, гомеостаза и резистентности хозяина к инфекциям хорошо изучена [22]. Чрезмерное потребление пищевых продуктов с высоким содержанием сахара и насыщенных жиров является одним из основных факторов, способствующих возникновению неинфекционных хронических заболеваний, таких как ожирение и диабет 2-го типа, значительно распространившихся в 21 веке среди детского населения. Это заболевание, связанные с образом жизни, характеризующиеся хроническим латентным воспалением в результате пролиферации и инфильтрации макрофагов в жировой ткани, активации воспалительных путей и нарушения регуляции передачи сигналов глюкозы с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [15]. Состояние хронического воспаления, характерное для неинфекционных хронических заболеваний, создает больший риск развития гиперинфламации и ухудшения течения атипичной COVID-19-ассоциированной пневмонии. Появляется все больше доказательств, подчеркивающих влияние иммунносупрессии на профилактику и/или коррекцию воспалительного статуса, с особым акцентом на цитокиновый профиль пациента [9,47].

В современных западных диетах было показано, что наблюдаемый

диетический дисбаланс между n-3 и n-6 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и общее снижение содержания докозагексаеновой кислоты (DHA) могут привести к нарушению развития нейронных цепей в головном мозге [24]. Дисбаланс n-3/n-6 приводит к снижению конверсии n-3 жирных кислот (FAs) в DHA, а дефицит концентрации DHA во время раннего развития головного мозга связан с повышенным риском развития психических расстройств, таких как шизофрения, РАС и СДВГ [50,43]. Данные факты могут указывать на ключевую роль ПНЖК в активации микроглии [21]. Действительно, докозагексаеновая кислота способна изменять фенотип микроглии в пользу M2 противовоспалительного типа [53], а дефицит DHA во время беременности и лактации изменяет фенотип и реактивность микроглии в головном мозге, приводя к развитию профиля микроглии M1 [41]. Эти события определяют активацию микроглии, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [64]. Следовательно, провоспалительные сигналы, полученные из ПНЖК и ее продуктов расщепления, могут приводить к серьезным нарушениям активности микроглии, особенно в критические периоды развития мозга, препятствуя синаптогенезу, что приводит к нарушению развития полностью функциональных нейронных сетей [18]. Действительно, провоспалительный профиль микроглии M1 наблюдался при наличии в рационе высоких концентраций омега-3/DHA во время развития мозга и был связан с задержкой синаптической элиминации и аномальной пластичности в зрительной системе крыс [42, 56].

Специализированные про разрешающие медиаторы (SPM), получаемые из ПНЖК, могут стимулировать образование противовоспалительных сигнальных молекул нейропротектинов и марезинов, которые защищают мозг и сетчатку глаз от окислительного стресса и вирусных инфекций во время раннего периода развития мозга [12,26]. Таким образом, во время пандемии COVID-19 специалистами было предположено, что прием добавок омега-3 ПНЖК может быть полезен для снижения концентрации провоспалительных медиаторов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-6. В дополнение к вышесказанному, липидные рафты клеточной мембраны, где рецепторы ACE2 играют роль «якоря» в инвазии вируса, можно заблокировать омега-3 ПНЖК и использовать их в качестве возможных терапевтиче-



ских адъювантов во время COVID-19-инфекции [24].

### Связь употребления алкоголя матерью во время беременности и невровоспаления при COVID-19.

Расстройства алкогольного спектра плода включают несколько патологий и побочных эффектов, связанных с употреблением алкоголя беременными женщинами [11]. Некоторые из неврокогнитивных нарушений, наблюдаемых при расстройствах алкогольного спектра, включают: снижение памяти или зрительно-пространственных возможностей, низкий поведенческий самоконтроль, быстрые изменения настроения, импульсивное поведение, потерю адаптивных функций, таких как речь и общение, плохое социальное взаимодействие и расстройства двигательной сферы [68]. Алкоголь может нарушать развитие нервной системы плода за счет изменений в ряде событий, таких как нейрогенез, глиогенез, миелинизация и нарушение развития функциональных нейронных сетей [34]. Таким образом, тератогенные эффекты этанола во время беременности рассматриваются как фактор риска развития аномалий головного мозга [25], и существует тесная корреляция между употреблением алкоголя во время беременности и СДВГ и РАС [44, 45].

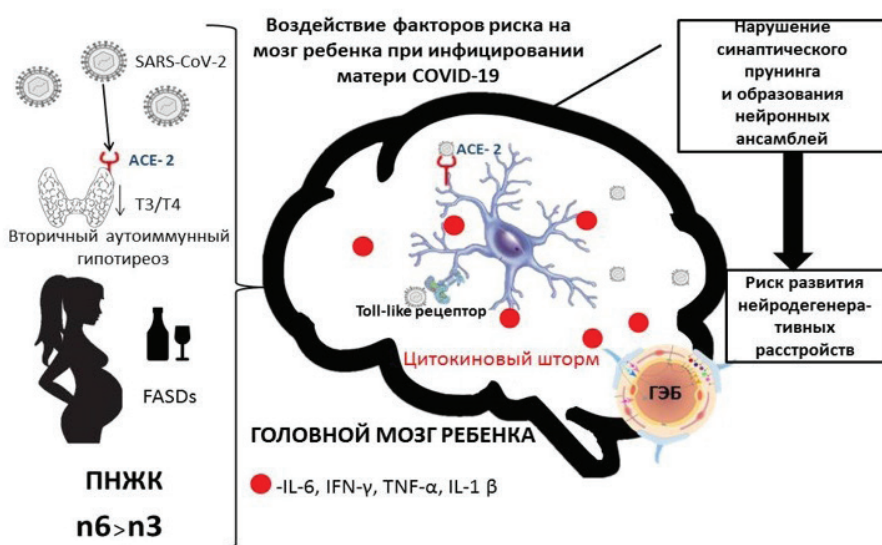
Индуцированные этанолом пороки развития головного мозга часто связаны с активацией микроглии через

толл-подобный рецептор 4-го типа (TLR4) [65] и высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов [29]. Активация TLR4 может индуцировать воспаление посредством MyD88-зависимого сигнального пути, который взаимодействует с ядерным фактором каппа-би (NF-κB) [17]. Кроме того, употребление алкоголя матерью во время беременности способствует развитию инфекций новорожденных [32], снижая иммунный ответ на борьбу с вирусными и бактериальными инфекциями [7] с нарушением адаптивного звена иммунитета и измененными В-клеточными реакциями, приводящими к усилению тяжести вирусных инфекций [23]. В 2020 г. сообщалось, что SARS-CoV-2 также взаимодействует с рецепторами TLR, индуцирующими провоспалительные цитокины [55]. Таким образом, атипичная пневмония при COVID-19 и употребление алкоголя во время беременности могут взаимодействовать в пересекающихся воспалительных путях. Обобщенная авторская схема воздействия факторов риска на мозг ребенка при инфицировании матери COVID-19 представлена на рисунке.

**Клиническая картина у детей с MIS-C, ассоциированным с SARS-CoV-2.** В ретроспективном исследовании, которое проходило в Великобритании на базе госпиталя Грейт-Ормонд-стрит [48], учеными было отобрано 58 историй болезней детей (средний возраст 9 лет [межквартиль-

ный интервал {IQR}, 5,7-14]; 33 девочки [57%]), которые соответствовали критериям MIS-C. Результаты тестов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 были положительными у 15 из 58 пациентов (26%), а результаты теста на IgG возбудителя были положительными у 40 из 46 (87%). В общей сложности у 45 из 58 пациентов (78%) имелись признаки текущей или предшествующей инфекции SARS-CoV-2. У всех детей наблюдалась лихорадка и неспецифические симптомы, включая рвоту (26/58 [45%]), боли в животе (31/58 [53%]) и диарею (30/58 [52%]). Сыпь присутствовала в 30 из 58 (52%), а конъюнктивальная инфекция - в 26 из 58 (45%) случаев. Лабораторная оценка маркеров указывала на выраженный воспалительный ответ, например, С-реактивный белок (229 мг/л [IQR, 156-338], оцененный у 58 из 58) и ферритин (610 мкг/л [IQR, 359-1280], оцененный у 53 из 58). Из 58 детей у 29 развился шок (с биохимическими признаками дисфункции миокарда). Им потребовалась инотропная поддержка и госпитализация в блок интенсивной терапии. Из госпитализированных в ОПИТ 23 из 29 [79%] получали искусственную вентиляцию легких. У 8 пациентов (14%) развилась дилатация или аневризма коронарных артерий. Сравнение PIMS-TS с синдромом Кавасаки и синдромом токсического шока показало различия в клинических и лабораторных характеристиках, включая более старший возраст (средний возраст, 9 лет [IQR, 5,7-14] против 2,7 года [IQR, 1,4-4,7] и 3,8 года [IQR, 0,2-18] соответственно) и большее повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (медиана, 229 мг/л [IQR 156-338] против 67 мг/л [IQR, 40-150 мг/л] и 193 мг/л [IQR, 83-237] соответственно).

**Вывод.** С начала вспышки COVID-19 дети остаются когортой, наиболее восприимчивой к коронавирусной инфекции, но тем не менее в большинстве случаев с клинически легким течением. Несмотря на сообщения о синдроме MIS-C, родители и педиатры не в полной мере осведомлены о возможных долгосрочных последствиях воспаления для развития мозга и возможных взаимодействиях между вирусными инфекциями и неинфекционными состояниями, такими как дисбаланс питания FAs и ПНЖК и потребление алкоголя во время беременности. Также сообщалось о транзитном тиреоидите, вызванном SARS-CoV-2, который может привести к аутоиммунному гипотиреозу. В



Инфекционные и неинфекционные факторы риска изменяют функцию микроглии и способствуют нарушениям развития головного мозга. SARS-CoV-2 – коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома; FASDs - расстройство алкогольного спектра плода; ГЭБ - гематоэнцефалический барьер; ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты; ACE2 - рецептор ангиотензина превращающего фермента - 2; IL-6 - интерлейкин 6; IFNγ - интерферон гамма; TNF-α - фактор некроза опухоли альфа; IL1β - интерлейкин бета

настоящем обзоре мы предполагаем, что эти факторы могут взаимодействовать между собой, вызывая усиление нейровоспаления, что может изменить физиологическую роль микроглии, воздействуя на механизмы синаптического прунинга и формирования нейронных схем, которые происходят с 2 лет вплоть до подросткового возраста. Таким образом, следует отметить, что аутоиммунный гипотиреоз, недостаточное питание и употребление алкоголя матерью во время беременности могут рассматриваться как факторы риска у детей, инфицированных COVID-19, которые могут быть более восприимчивы к расстройствам нервно-психического развития, таким как шизофрения, аутизм, СДВГ и когнитивные нарушения. Следовательно, следует обратить внимание на возможные взаимодействия между факторами риска, которые могут привести к долгосрочным аномалиям развития мозга и возникнуть в ближайшие несколько лет. Таким образом, настоятельно рекомендуется тщательный мониторинг детей, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2 или родившихся у инфицированных матерей, и будущие исследования, которые могли бы выявить дополнительные факторы риска.

## Литература

1. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 / А. В. Кучер, С. В. Ходус, О. Б. Приходько // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2022. № 84. С. 63-69. DOI 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69.
2. Итоги пандемии COVID-19 на территории Амурской области / Жуковец И.В., Андриевская И. А., Кривошекова Н. А. [и др.] // Тезисы XVI общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраргументы неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. С. 27-28.
3. Results of the COVID-19 pandemic in the Amur Region / Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshchekova N.A. [et al.] // Abstracts of the XVI All-Russian Seminar "The Reproductive Potential of Russia: Versions and Contraversions" and the IX All-Russian Seminar conference "FLORES VITAE. Contraversions of neonatal medicine and pediatrics", Sochi, 07–10 September 2022. Moscow: Editorial Board of Status Praesens, 2022. P. 27-28.
4. Эхоструктурная и патоморфологическая характеристика ликворных путей головного мозга у доношенных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Гориков И.Н., Сомова Л.М., Андриевская И.А., Заболотских Т.В., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Баталова Т.А. // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2019;(71):94-99. DOI:10.12737/article\_5c89a9e47a4580.34275288
5. Echostructural and pathomorphological characteristics of the cerebrospinal fluid pathways in full-term newborns with congenital cytomegalovirus infection / Gorikov I.N., Somova L.M., Andrievskaya I.A., Zabolotskikh T.V., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Batalova T.A. // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2019;(71):94-99.
6. Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25:13-29. DOI: 10.1515/jpem.2011.408
7. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. /Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;295(6):R1953-61. DOI: 10.1152/ajpregu.90592.2008
8. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics/Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM // Nat Med. 2020;26(8):1205-11. DOI: 10.1038/s41591-020-0962-9
9. Alcohol consumption modulates host defense in rhesus macaques by altering gene expression in circulating leukocytes. / Barr T, Girke T, Sureshchandra S, Nguyen C, Grant K, Messaoudi I // J Immunol. 2016;196(1):182-95. DOI: 10.4049/jimmunol.1501527
10. Analysis of the host transcriptome from demyelinating spinal cord of murine coronavirus-infected mice. /Elliott R, Li F, Dragomir I, Chua MM, Gregory BD, Weiss SR // PLoS One. 2013;8(9):e75346. DOI: 10.1371/journal.pone.0075346
11. Analysis of the intricate effects of polyunsaturated fatty acids and polyphenols on inflammatory pathways in health and disease/Margina D, Ungurianu A, Purdel C, Nitulescu GM, Tsoukalas D, Sarandi E, et al // Food Chem. 2020;143:111558. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.111558
12. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin/Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al // Nature. 2020;579(7798):270-3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
13. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. / Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Koditwakkhu P, Gossage JP, Trujillo PM, et al // Pediatrics. 2005;115(1):39-47. DOI: 10.1542/peds.2004-0259
14. Bazan NG. Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. Mol Neurobiol. 2005;32(1):89-103. DOI: 10.1385/MN:32:1:089
15. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(3):249-59. DOI: 10.1038/ncpendmet0424
16. Chen Z, Zhong D, Li G. The role of microglia in viral encephalitis: a review. J Neuroinflammation. 2019;16(1):76. DOI: 10.1186/s12974-019-1443-2
17. Early inflammatory status related to pediatric obesity/Marginean CO, Melit LE, Ghiga DV, Marginean MO // Front Pediatr. 2019;7:241. DOI: 10.3389/fped.2019.00241
18. Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions /Mori Y, Tomonaga D, Kalashnikova A, Furuya F, Akimoto N, Ifuku M, et al // Glia. 2015;63(5):906-20. DOI: 10.1002/glia.22792
19. Effects of toll-like receptor 4 antagonists against cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in mice. /Kawakita F, Fujimoto M, Liu L, Nakano F, Nakatsuka Y, Suzuki H. // Mol Neurobiol. 2017;54(8):6624-33. DOI: 10.1007/s12035-016-0178-7
20. Environmental signals on microglial function during brain development, neuroplasticity, and disease./Chagas LDS, Sandre PC, Ribeiro E, Ribeiro NCA, Marcondes H, Oliveira Silva P, Savino W, et al // Int J Mol Sci. 2020;21(6):2111. DOI: 10.3390/ijms21062111
21. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. / Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H // ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995-8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
22. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. /Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS // Infect Dis Poverty. 2020;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x
23. Docosahexaenoic acid (DHA): a modulator of microglia activity and dendritic spine morphology. /Chang PK, Khatchadourian A, McKinney RA, Maysinger D // J Neuroinflammation. 2015;12:34. DOI: 10.1186/s12974-015-0244-5
24. Farhadi S, Ovchinnikov RS. The relationship between nutrition and infectious diseases: a review. Biomed Biotechnol Res J. 2018:2.
25. Fetal exposure to ethanol has long-term effects on the severity of influenza virus infections /McGill J, Meyerholz DK, Edsen-Moore M, Young B, Coleman RA, Schlueter AJ, et al // J Immunol. 2009;182(12):7803-8. DOI: 10.4049/jimmunol.0803881
26. Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: a hypothesis of work /Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, et al // Int J Mol Sci. 2020;21(9):3104. DOI: 10.3390/ijms21093104
27. Guerri C, Bazinet A, Riley EP. Foetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behaviour. Alcohol Alcohol. 2009;44(2):108-14. DOI: 10.1093/alcalcalagn105
28. Human milk proresolving mediators stimulate resolution of acute inflammation. / Arnardottir H, Orr SK, Dalli J, Serhan CN // Mucosal Immunol. 2016;9(3):757-66. DOI: 10.1038/mi.2015.99
29. IFN- $\gamma$ -dependent activation of the brain's choroid plexus for CNS immune surveillance and repair. /Kunis G, Baruch K, Rosenzweig N, Kertser A, Miller O, Berkutzi T, et al // Brain. 2013;136(Pt 11):3427-40. DOI: 10.1093/brain/awt259
30. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. /Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS // Nat Rev Immunol. 2017;17(8):483-94. DOI: 10.1038/nri.2017.38
31. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment/Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT // J Neuroinflammation. 2008;5:10. DOI: 10.1186/1742-2094-5-10
32. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza /Wang S, Le TQ, Kurihara N, Chida J, Cisse Y, Yano M, et al // J Infect Dis. 2010;202(7):991-1001. DOI: 10.1086/656044
33. Kawasaki disease with predominant central nervous system involvement/Tabarki B, Mahdhaoui A, Selmi H, Yacoub M, Essoussi AS // Pediatr Neurol. 2001;25(3):239-41. DOI: 10.1016/S0887-8994(01)00290-9
34. Maternal alcohol abuse and neonatal infection. /Gauthier TW, Drews-Botsch C, Falek A, Coles C, Brown LA // Alcohol Clin Exp Res. 2005;29(6):1035-43. DOI: 10.1097/01.alc.0000167956.28160.5e

33. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study/Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vuulma T, van Baar AL, de Vijlder JJ// *Clin Endocrinol.* 2003;59(3):282-8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x
34. Medina AE. Fetal alcohol spectrum disorders and abnormal neuronal plasticity. *Neuroscientist.* 2011;17(3):274-87. DOI: 10.1177/1073858410383336
35. Microglia development follows a step-wise program to regulate brain homeostasis / Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S, et al// *Science.* 2016;353(6301):aad8670. DOI: 10.1126/science.aad8670
36. Microglia require CD4 T cells to complete the fetal-to-adult transition/Pasciuto E, Burton OT, Roca CP, Lagou V, Rajan WD, Theys T, et al// *Cell.* 2020;182(3):625-24. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.026
37. Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment?/Prins JR, Eskandar S, Eggen BJL, Scherjon SA// *J Reprod Immunol.* 2018;126:18-22. DOI: 10.1016/j.jri.2018.01.004
38. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents/The CDC-RT. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al// *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-46. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2021680
39. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. / Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, et al// *Neurology.* 2020;95(12):e1754-9. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010111
40. Neuroprotection by a caspase inhibitor in acute bacterial meningitis. / Braun JS, Novak R, Herzog KH, Bodner SM, Cleveland JL, Tuomanen EI // *Nat Med.* 1999;5(3):298-302. DOI: 10.1038/56514
41. Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes. / Madore C, Nadjar A, Delpech JC, Sere A, Aubert A, Portal C, et al // *Brain Behav Immun.* 2014;41:22-31. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.03.021
42. Nutritional restriction of omega-3 fatty acids alters topographical fine tuning and leads to a delay in the critical period in the rodent visual system/de Velasco PC, Mendonça HR, Borba JM, Andrade da Costa BL, Guedes RC, Navarro DM, et al// *Exp Neurol.* 2012;234(1):220-9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.12.032
43. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems /Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR// *Physiol Behav.* 1996;59(4-5):915-20. DOI: 10.1016/0031-9384(95)02207-4
44. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD) *Reprod Toxicol.* 2015;56:155-69. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.05.007
45. Pagnin D, Zamboni Grecco ML, Furtado EF. Prenatal alcohol use as a risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269(6):681-7. DOI: 10.1007/s00406-018-0946-7
46. Paolicelli RC, Ferretti MT. Function and dysfunction of microglia during brain development: consequences for synapses and neural circuits. *Front Synaptic Neurosci.* 2017;9:9. DOI: 10.3389/fnsyn.2017.00009
47. Parenteral fish oil: an adjuvant pharmacotherapy for coronavirus disease 2019? /Torinhas RS, Calder PC, Lemos GO, Waitzberg DL// *Nutrition.* 2020;81:110900. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110900
48. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. /Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., Levin, M. et al// *JAMA.* 2020;323(18):1846-48. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
49. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. / Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al// *JAMA.* 2020;323(18):1846-48. DOI: 10.1001/jama.2020.4621
50. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. / Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balan S, et al// *Transl Psychiatry.* 2017;7(9):e1229. DOI: 10.1038/tp.2017.182
51. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. / Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinies KM, Criehtfield A, Lynch KR, et al. // *J Exp Med.* 2010;207(5):1067-80. DOI: 10.1084/jem.20091419
52. Regulation of microglial development: a novel role for thyroid hormone. /Lima FR, Gervais A, Colin C, Izembart M, Neto VM, Mallat M. // *J Neurosci.* 2001;21(6):2028-38. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-06-02028.2001
53. Remodeling of lipid bodies by docosahexaenoic acid in activated microglial cells / Tremblay ME, Zhang I, Bisht K, Savage JC, Le-cours C, Parent M, et al// *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):116. DOI: 10.1186/s12974-016-0580-0
54. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. / Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, et al. // *Cereb Cortex.* 2010;20(6):1462-75. DOI: 10.1093/cercor/bhp212
55. Sallenne JM, Guillot L. Innate immune signaling and proteolytic pathways in the resolution or exacerbation of SARS-CoV-2 in covid-19: key therapeutic targets? *Front Immunol.* 2020;11:1229. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01229
56. Sandre PC, de Velasco PC, Serfaty CA. The impact of low omega-3 fatty acids diet on the development of the visual system. In: Preedy VR, Watson RR, editors. *Handbook of nutrition, diet, and the eye.* 2nd ed. Vol. 1. London: Elsevier; 2019. p. p. 641.
57. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. /Zhang BZ, Chu H, Han S, Shuai H, Deng J, Hu YF, et al // *Cell Res.* 2020;30(10):928-31. DOI: 10.1038/s41422-020-0390-x
58. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2/Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S/ *J Virol.* 2008;82(15):7264-75. DOI: 10.1128/JVI.00737-08
59. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. / Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. // *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5. DOI: 10.1055/s-0040-1710050
60. Single cell analysis of ACE2 expression reveals the potential targets for 2019-nCoV/Zhu Y, Jiang M, Gao L, Huang X// *Preprints 2020.* 2020 2020020221.
61. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic/Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D// *Hormones.* 2020:1-3. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w
62. The impact of illness on social networks: implications for transmission and control of influenza/Van Kerckhove K, Hens N, Edmunds WJ, Eames KT// *Am J Epidemiol.* 2013;178(11):1655-62. DOI: 10.1093/aje/kwt196
63. The microglial innate immune receptor TREM2 is required for synapse elimination and normal brain connectivity. /Filippello F, Morini R, Corradini I, Zerbi V, Canzi A, Michalski B, et al // *Immunity.* 2018;48(5):979-e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.016
64. The pathophysiological role of microglia in dynamic surveillance, phagocytosis and structural remodeling of the developing CNS. / Arcuri C, Mecca C, Bianchi R, Giambanco I, Donato R. // *Front Mol Neurosci.* 2017;10:191. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00191
65. TLR4 response mediates ethanol-induced neurodevelopmental alterations in a model of fetal alcohol spectrum disorders /Pascual M, Montesinos J, Montagud-Romero S, Forteza J, Rodriguez-Arias M, Miñarro J, et al// *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):145. DOI: 10.1186/s12974-017-0918-2
66. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection /Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al// *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
67. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms /Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X// *J Neurol.* 2020;267(8):2179-84. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7
68. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. / Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al// *Pediatrics.* 2016;138(2):e20154256. DOI: 10.1542/peds.2015-4256
69. Zika virus infects human fetal brain microglia and induces inflammation. /Lum FM, Low DK, Fan Y, Tan JJ, Lee B, Chan JK, et al// *Clin Infect Dis.* 2017;64(7):914-20. DOI: 10.1093/cid/ciw878



DOI 10.25789/YMJ.2023.82.26

УДК 577.2.612.43

А.А. Григорьева, Е.Д. Охлопкова

## РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В НАРУШЕНИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению влияния мелатонина на психоэмоциональное состояние организма. По мнению большинства исследователей, тенденция к увеличению распространенности депрессивных расстройств сохраняется. В настоящее время идет поиск новых подходов в лечении депрессии. Взаимосвязь между мелатонином и возникновением депрессивных расстройств требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** мелатонин, депрессия, циркадный ритм, нейровоспаления, нервная система, хронотип.

An analysis of the works of Russian and foreign literature devoted to the study of the effect of melatonin on the psycho-emotional state of the body was carried out. According to most researchers, the trend towards an increase in the prevalence of depressive disorders continues. Currently, there is a search for new approaches in the treatment of depression. The relationship between melatonin and the occurrence of depressive disorders requires further study.

**Keywords:** melatonin, depression, circadian rhythm, neuroinflammation, nervous system, chronotype.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в докладе от июня 2022 г. о психическом здоровье в мире отмечалось, что психическими нарушениями страдает 1 млрд чел. в мире, в том числе 15% трудоспособного возраста. Во время пандемии коронавирусной инфекции распространенность депрессии выросла на 25%. Депрессия остается серьезной проблемой современного мира. Несмотря на исследования по проблемам депрессивных расстройств и их лечения антидепрессантами около 80% стационарных пациентов с депрессией и 70% амбулаторных пациентов жалуются на нарушения сна. В настоящее время существует несколько доступных гипотез возникновения депрессивных расстройств. Среди них есть гипотезы дисфункции нейротрансмиттеров и хронобиологические концепции, т.е. измененных циркадных ритмов, именно опосредованных мелатонином. Мелатонин является универсальным биологическим регулятором ритмов жизнедеятельности для всех живых организмов, о чем свидетельствует его секреция у всех животных, начиная с одноклеточных [1,2].

История открытия мелатонина (MT) связана с именем профессора дерматологии из Йельского университета Аароном Лернером, который занимался изучением природы витилиго. Рассмотрев публикацию К. Маккорда и Ф. Аллена (1917), которые обнаружили,

что применение экстракта шишковидных желез коров приводило к осветлению покрова головастика путем сжимания темных эпидермальных меланофор. Проф. А. Лернер пришел к выводу, что в эпифизе образуется вещество, отвечающее за пигментацию и разрушение пигментов, и подумал, что данное вещество поможет при лечении заболеваний кожи. В начале 1950-х гг. у группы ученых под руководством Лернера удалось выделить из коровьих эпифизов экстракт, осветляющий кожу лягушек. Эксперимент затянулся, поэтому было принято решение завершить работу над ним, однако незадолго до окончания срока ученым удалось выделить и определить структуру основного вещества – это оказался N-ацетил-5-метокситриптамин, который был назван мелатонином. Получившееся открытие Лернер описал в статье, опубликованной в 1958 г. Journal of American Chemical Society [17].

Мелатонин выполняет важные для организма функции антиоксиданта и хронобиотика, а также оказывает влияние на углеводный обмен, секрецию инсулина, лептина, адипонектина, пролиферацию адипоцитов и пищевое поведение. Механизм действия мелатонина заключается в его амфифильности, что позволяет ему проникать через клеточные и ядерные мембраны и напрямую взаимодействовать с внутриклеточными органоидами. Можно выделить антиоксидантную функцию MT, и оно заключается в ингибировании образования гидроксильных радикалов, защите липидов, белков и ДНК, и клеточного апоптоза. Также мелатонин имеет способность ограничивать окислительный стресс и в регуловке энергетического обмена, в том числе массы тела, чувствительности к

инсулину и толерантности к глюкозе. Эффекты MT реализуются на этапах потребления энергии (питание), перераспределения энергетических запасов и расхода энергии. Синхронизация пищевого поведения человека с метаболическими процессами также происходит при участии мелатонина.

Было установлено, что мелатонин синтезируется в организме человека в клетках костного мозга, кишечнике, на коже и в сетчатке глаза. По первым предположениям мелатонин считали гормоном, участвующим в регуловке механизмов циркадного ритма в живых существах, но позднее установили, что, кроме этой гормональной функции, MT принимает участие в регуляции сезонного и лунного циклов у животных и человека. Уровень мелатонина в крови человека колеблется в течение дня: в светлое время не превышает 10 пг/мл, в темное время его концентрация повышается, достигая максимума в 2-4 ч ночи до 200 пг/мл и более. Известен факт о том, что в грудном молоке уровень триптофана – предшественника MT – также имеет циркадный ритм, что определяет ритм сна и бодрствования новорожденного. В последнее время исследования свидетельствуют о том, что источником мелатонина являются энтерохромаффинные клетки слизистой кишечника, причем больше всего их в двенадцатиперстном и прямом кишечнике. Функцию переноса мелатонина в крови несет на себе белок альбумин. В ночное время концентрация мелатонина повышается в жидкости спинного мозга, фолликулов яичников, семенной жидкости и жидкости передней камеры глаза. После освобождения от связи с альбумином мелатонин связывается со специфическими рецепторами кле-

ток-мишеней, проникает в ядро клетки. Основной метаболит мелатонина в моче - 6-гидроксимелатонин-сульфат, уровень выведения которого с мочой соответствует концентрации мелатонина в сыворотке [45].

Депрессивные расстройства в настоящее время занимают в мировой популяции четвертое место среди заболеваемости и, согласно данным ВОЗ, к 2023 г. будут на втором месте, уступив лишь патологии сердечно-сосудистой системы. По имеющимся данным, до 10% всего населения мира страдают депрессией, и до 45% людей хоть раз в жизни перенесли депрессивный эпизод в своей жизни [1].

В последние десятилетия проведен ряд исследований, в которых было показано, что секреция мелатонина нарушается при депрессивных расстройствах. Было выявлено, что у людей с депрессией отмечается снижение содержания мелатонина в плазме крови в ночное время. Ученые полагают, что низкий уровень мелатонина у лиц с депрессией является признаком уменьшения концентрации норадреналина и серотонина в головном мозге. Данный факт показывает, что низкое значение мелатонина может служить как маркер баланса нейромедиаторов в головном мозге. В результате детального изучения секреции мелатонина при расстройствах, связанных с нервной системой, была описана концепция «синдрома низкого мелатонина». Согласно данной концепции, малая секреция мелатонина может быть биологическим маркером предрасположенности к депрессивным расстройствам [5].

В работах зарубежных исследователей показано, что у людей с проявлениями депрессии секреция мелатонина зависит от времени суток, по некоторым результатам, уровень мелатонина повышается ночью [4], по другим - увеличение отмечено независимо от времени суток как в дневное, так и ночное время [2]. В исследовании Szymanska A. [12] показано, что уровень дневного мелатонина зависит от степени выраженности депрессивных проявлений (по шкале депрессии Гамильтона) и у лиц с тяжелой формой депрессии выше, однако уровень ночного мелатонина был повышен во всех группах как с тяжелой формой, так и с умеренно выраженной депрессией.

В ряде исследований было показано, что риску развития нарушений психоэмоционального состояния, режима сна, сезонных перепадов настроения больше подвержены люди с поздним хронотипом [34]. Rosenthal N.E. и со-

авт. выявили связь сезонных депрессивных расстройств с нарушением биологических ритмов [43]. Увеличение риска депрессивных расстройств в зимнее время года возникает из-за слабой освещенности в дневное время дня, что приводит к нарушению сна и связано с такими факторами, как усталость в дневное время и гиперсомния. Этиология любой депрессии имеет одинаковые характеристики, такие как нарушение когнитивных функций (способности к концентрации внимания, память), настроения, связи между сном, физиологическими циклами.

Кроме этого, при депрессивных расстройствах было выявлено снижение размаха колебаний некоторых ритмов. Было установлено, что у некоторых пациентов отмечается сдвиг фазы циркадного ритма на более раннее время (раннее пробуждение и активация секреторных ритмов мелатонина быстрое засыпание, кортизола и норадреналина в ранние утренние часы), в то время как у остальных лиц наблюдается задержка фазы (поздние засыпания и пробуждения). Это приводит к снижению выброса мелатонина, кортизола, серотонина и тиреотропного гормона, а также к колебанию числа сердечных сокращений и температуры тела [3].

Таким образом, ранние признаки депрессии нельзя игнорировать, необходимо обратиться к специалисту и пройти лечение.

**Влияние мелатонина на организм человека при депрессивных расстройствах.** Мелатонин действует на различные белки, клеточные и молекулярные пути, вовлеченные в депрессию [6, 22]. Один из наиболее важных механизмов действия мелатонина при депрессии заключается в уменьшении окислительного стресса. Как известно, окислительный стресс играет роль в патофизиологии депрессии [39, 46]. Окислительный стресс, вызванный перепроизводством активных форм кислорода (АФК) и/или дефектным антиоксидантом, запускает серию окислительных повреждений [47]. Окислительный стресс легко индуцирует апоптоз нейронов, неврологический дефицит и нейротоксичность, тем самым ускоряя возникновение и развитие нервно-психических расстройств, например, депрессии, болезни Альцгеймера и Паркинсона [44]. Доказано, что антиоксидантная функция мелатонина связана с его способностью предотвращать чрезмерное образование АФК и повышением уровня антиоксидантов [35]. Мелатонин имеет функ-

цию удаления от свободных радикалов и не прямой антиоксидантный эффект, а также увеличивает активность антиоксидантных ферментов [23, 41]. Мелатонин также регулирует уровень глутатионпероксидазы (ГП), каталазы (Кат) и супероксиддисмутазы (СОД), антиоксидантных ферментов, которые предотвращают АФК-индуцированные повреждения [24, 48]. Мелатонин активизирует уровни СОД и Кат у крыс с окислительным стрессом, спровоцированным медью, вместе с облегчением депрессивноподобного поведения [25]. Кроме того, мелатонин подавляет уровень АФК в сыворотке и изменяет окислительно-восстановительные сигнальные молекулы в мозге у мышей, получавших липополисахариды [26]. Последние исследования показали, что мелатонин сильно увеличивает активность СОД, ГП и Кат и снижает уровень малонового диальдегида (МДА) [36]. Мелатонин улучшает активность Кат и ферменты СОД и впоследствии ингибирует повреждение перекисным окислением липидов к нейронам гиппокампа [27]. Мелатонин также нейтрализует действие окислительного стресса и восстанавливает активность СОД, ГП и Кат [28].

Следовательно, мелатонин проявляет нейропротекторное и антидепрессивное действие через стимулирование антиоксидантной системы и подавление внутриклеточного окислительного стресса.

Мелатонин может улучшить выживаемость нейронов и нейрогенез [13]. Мелатонин способствует дифференцировке нейронов [14] и показывает высокие антиоксидантные и антиапоптотические свойства [29]. Агомелатин увеличивает пролиферацию клеток и нейрогенез в вентральной части зубчатой извилины и улучшает выживаемость новообразованных клеток как в дорсальной, так и вентральной зубчатой извилине [7]. Как известно, в некоторых нервно-психических расстройствах, например при депрессии, гиппокампа при нейрогенезе бывает сильно ослабленным [30]. Депрессия также связана с индуцированным стрессом, где идет снижение нейрогенеза зубчатой извилины [8].

Таким образом, мелатонин может оказывать антидепрессивное действие за счет облегчения нейрогенеза и предотвращения апоптоза в гиппокампе.

Мелатонин уменьшает нейровоспаление за счет уменьшения IL-1 $\beta$  и TNF  $\alpha$ , что имеет положительное влияние на состояние больных с депрессией

[48]. Нейровоспаления вовлечены в патофизиологию депрессии [37]. Дисфункция иммунной системы показывает провоспалительные состояния у пациентов с выраженными депрессивными расстройствами [21, 40].

Важно отметить, что исследования пациентов с депрессией продемонстрировали изменения в структуре и функции областей мозга при провоспалительных процессах [20]. Предыдущие исследования показали повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , при депрессии [10, 31]. При повышении концентрации IL-6 происходит уменьшение объема гиппокампа у пациентов с депрессией. Плазменные рецепторы IL-1, IL-6, IL-2, рецепторы IL-6 и концентрация острофазного белка повышаются у пациентов с значительными депрессивными расстройствами [49].

Недавние клинические и доклинические данные свидетельствуют о том, что нейровоспаление является ключевым фактором, взаимодействующим с тремя нейробиологическими коррелятами депрессивного расстройства: истощением серотонина в головном мозге, нарушением регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) и нарушением непрерывного производства половых гормонов -образованные нейроны в зубчатой извилине гиппокампа [21].

Депрессия также увеличивает уровень воспалительных маркеров, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и IL-6 [19]. Было показано, что мелатонин через противовоспалительные процессы способствует уменьшению свободно-радикальных повреждений [16]. Мелатонин снижает уровень TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и медиаторов окислительного стресса в различных отделах мозга крыс после интрацеребровентрикулярного введения липополисахаридов [9].

Мелатонин также снижает индуцированное липополисахаридами увеличение TNF- $\alpha$  в материнской сыворотке и мозге плода [15]. Кроме того, хроническое введение агомелатина подавляет провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и IL-1 $\beta$  как на периферии, так и в мозгу крыс, подвергшихся воздействию липополисахарида [32]. Хроническое лечение агомелатином также ослабляет депрессию и подавляет воспалительные сигналы у крыс с эпилепсией. [42]. У мышей, подвергшихся воздействию липополисахарида, мелатонин за счет снижения уровней TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, а также ослабление аутофагии индуцируют антидепрессивный эффект [26]. Мелатонин

уменьшает окислительный стресс, NF- $\kappa$ B активацию и депрессивное поведение после приема липополисахарида введение мышам [11]. Предыдущие исследования показали, что депрессивное поведение, вызванное липополисахаридами, значительно связано с повышенным уровнем TNF- $\alpha$ , в то время как введение мелатонина предотвращает этот механизм [33]. Вместе с тем провоспалительные цитокины подавляют высвобождение мелатонина. Введение рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  снижает уровень мелатонина в сыворотке крови крыс [38]. Кроме того, подавление ночного мелатонина у матерей с маститом в значительной степени связано с увеличением продукции TNF- $\alpha$  [18]. Таким образом, антидепрессивное действие мелатонина может быть связано с подавлением нейровоспаления.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что мелатонин обладает многофункциональными биологическими свойствами, оказывает многогранное благотворное действие на организм человека, а его эффективность и безопасность при симптомах депрессии, джетлага не вызывает сомнения. В настоящее время любой быстрый поиск в поисковой системе по биомедицинским исследованиям Pubmed показывает, что существуют 1948 статей касательно мелатонина и депрессии. Такое количество статей для развития изучения мелатонина недостаточно, поэтому данное направление требует дальнейшего изучения.

## Литература

1. Доклад о психическом здоровье в мире: охрана психического здоровья преобразования в интересах всех людей. Краткий обзор <https://www.who.int/ru/news/item/28-09-2022-who-and-ilo-call-for-new-measures-to-tackle-mental-health-issues-at-work>  
World Mental Health Report: Changing mental health for all. Brief overview <https://www.who.int/en/news/item/28-09-2022-who-and-ilo-call-for-new-measures-to-tackle-mental-health-issues-at-work>
2. Пучкова А.Н., Полуэктов М.Г. Сон как биологический ритм: клинические аспекты // Медицинский совет. 2021;(2). С. 56–61. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-56-61  
Puchkova A.N., Poluektov M.G. Sleep as a biological rhythm: clinical aspects // Medical Council. 2021;(2). P. 56–61. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-56-613.
3. Применение мелатонина для профилактики и лечения нарушения циркадных ритмов / А.С. Самойлова, Н.В. Рылова, А.В. Жолинский [и др.] // Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 2. С. 34–38. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-2-34-38  
The use of melatonin for the prevention and treatment of circadian rhythm disorders / A.S. Samoilova, N.V. Rylova, A.V. Zholinsky [et al.] //

Practical Medicine. 2021. V. 19, No. 2. P. 34–38. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-2-34-38

4. Уровень мелатонина и депрессивные расстройства / А.Н. Васильев, И.В. Кокин, М.О. Комарова // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2014. №3. С. 24–29.

The level of melatonin and depressive disorders / A.N. Vasiliev, I.V. Kokin, M.O. Komarova // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. 2014. No. 3. P. 24–29.

5. Analysis of melatonin concentration and its correlation with ovarian dysfunction among obese women of reproductive age / R.K. Mikheev, E.N. Andreeva, E.V. Sheremeteyeva [et al.] // Problem Endokrinologiki (Mosk). 2022;67(1) P.69-75. doi: 10.14341/probl12710

6. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: focus on pathophysiology and treatment / Wang Y.Q., Jiang Y.J., Zou M.S. [et al.] // Behav. Brain Res., 420 (2022), Article 113724.

7. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis / M. Banasr, A. Soumier, M. Hery [et al.] // Biol. Psychiatry. 59 (2006), pp. 1087–1096.

8. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression / B.L. Jacobs, H. Van Praag, F.H. Gage // Mol. Psychiatry, 5 (2000), pp. 262–269.

9. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives / J.L. Mauriz, P.S. Collado, C. Veneroso [et al.] // J. Pineal Res., 54 (2013), pp. 1–14.

10. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder / Y.K. Kim, K.S. Na, K.H. Shin [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 31 (2007), pp. 1044–1053.

11. Chronic agomelatine treatment prevents comorbid depression in the post-status epilepticus model of acquired epilepsy through suppression of inflammatory signaling / J. Tchekalarova, D. Atanasova, L. Kortenska [et al.] // Neurobiol. Dis., 115 (2018), pp. 127–144.

12. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment / Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. // Neuroendocrinol Lett. - 2001; 22 P.192–198.

13. Delayed melatonin administration promotes neuronal survival, neurogenesis and motor recovery, and attenuates hyperactivity and anxiety after mild focal cerebral ischemia in mice / E. Kilic, U. Kilic, M. Bacigaluppi [et al.] // J. Pineal Res., 45 (2008), pp. 142–148.

14. Elevated serum melatonin under constant darkness enhances neural repair in spinal cord injury through regulation of circadian clock proteins expression / Y. Hong, Y. Jin, K. Park [et al.] // J. Clin. Med., 2019;8 (2):p.135. doi: 10.3390/jcm8020135.

15. Effect of melatonin on neuroinflammation and acetylcholinesterase activity induced by LPS in rat brain / E. Tyagi, R. Agrawal, C. Nath [et al.] // Eur. J. Pharmacol., 640 (2010), pp. 206–210.

16. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications // Neuroscience, 246 (2013), pp. 199–229.

17. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes / Lerner A., Case J., Takahashi Y. [et al.] // J. Am. Chem. Soc. - 1958. Vol.80. № 10. - P. 2587–2587.

18. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes) - melatonin in human colostrum and colostrum phagocytes / G.N. Pontes, E.C. Car-



doso, M.M. Carneiro-Sampaio [et al.] // J. Pineal Res., 41 (2006), pp. 136-141.

19. Jeon S.W., Kim Y.K. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness? // World J. Psychiatry, 6 (2016), pp. 283-293.

20. Kim Y.K., Won E. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder // Behav. Brain Res., 329 (2017), pp. 6-11

21. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression / F.S. Dhabhar, H.M. Burke, E.S. Epel [et al.] // J. Psychiatr. Res., 43 (2009), pp. 962-969.

22. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care / A. Tarocco, N. Carocchia, G. Morciano [et al.] // Cell Death Dis., 10 (2019), p. 317.

23. Melatonin salvages lead-induced neuro-cognitive shutdown, anxiety, and depressive-like symptoms via oxido-inflammatory and cholinergic mechanisms / N.A. Omeiza, H.A. Abdulrahim, A.I. Alagbonsi [et al.] // Brain Behav., 11 (2021), p. e2227.

24. Melatonin modulates copper-induced anxiety-like, depression-like and memory impairments by acting on hippocampal oxidative stress in rat / M. Lamtai, O. Zghari, S. Azirar [et al.] // Drug Chem. Toxicol. (2021), pp. 1-9.

25. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation / T. Ali, S.U. Rahman, Q. Hao [et al.] // J. Pineal Res., 69 (2020), p. e12667.

26. Melatonin ameliorates valproic acid-induced neurogenesis impairment: the role of oxidative stress in adult rats / A. Aranarochana, A. Sirichoat, W. Pannangrong [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev., -2021 (2021), Article 9997582.

27. Melatonin stimulates antioxidant enzymes and reduces oxidative stress in experimental traumatic brain injury: the Nrf2-ARE signaling pathway as a potential mechanism / K. Ding, H. Wang, J. Xu [et al.] // Free Radic. Biol. Med., 73 (2014), pp. 1-11.

28. Melatonin treatment improves the antioxidant status and decreases lipid content in brain

and liver of rats / P. Subramanian, S. Mirunalini, S.R. Pandi-Perumal [et al.] // Eur. J. Pharmacol., 571 (2007), pp. 116-119.

29. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells / X. Liu, Y. Gong, K. Xiong [et al.] // J. Pineal Res., 55 (2013), pp. 14-25.

30. Melatonin synergizes with citalopram to induce antidepressant-like behavior and to promote hippocampal neurogenesis in adult mice / G. Ramirez-Rodriguez, N.M. Vega-Rivera, J. Oikawa-Sala [et al.] // J. Pineal Res., 56 (2014), pp. 450-461.

31. Muller N. Immunology of major depression // Neuroimmunomodulation, 21 (2014), pp. 123-130.

32. Maternally administered melatonin differentially regulates lipopolysaccharide-induced proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in maternal serum, amniotic fluid, fetal liver, and fetal brain / D.X. Xu, H. Wang, H. Ning [et al.] // J. Pineal Res., 43 (2007), pp. 74-79.

33. Melatonin act as an antidepressant via attenuation of neuroinflammation by targeting Sirt1/Nrf2/HO-1 Signaling / T. Ali, Q. Hao, N. Ullah [et al.] // Front. Mol. Neurosci., 13 (2020), p. 96.

34. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression / Rubin R.T., Heist E.K., McGeoy S.S. [et al.] // Arch Gen Psychiatr. -1992; 49: C.558-569.

35. Neurological enhancement effects of melatonin against brain injury-induced oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration via AMPK/CREB signaling / S.U. Rehman, M. Ikram, N. Ullah [et al.] // Cells, (2019) ;8(7) p.760.

36. Neuroprotective effect of melatonin on nickel-induced affective and cognitive disorders and oxidative damage in rats / M. Lamtai, S. Ouakki, O. Zghari [et al.] // Environ. Anal. Health Toxicol. -2020. 35 (4): e2020025-0. doi: 10.5620 / eaht.2020025

37. Neuroinflammation and depression: a review / R. Troubat, P. Barone, S. Leman [et al.] // Eur. J. Neurosci., 53 (2021), pp. 151-171.

38. Neuroprotective effect of melatonin against lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice / E.H. Taniguti, Y.S. Ferreira, I.J.V.

Stupp [et al.] // Physiol. Behav., 188 (2018), pp. 270-275.

39. Oxidative stress and major depression / Bajpai A., Verma A.K., Srivastava M. [et al.] // Clin. Diagn Res., 8 (2014). P.4-7.

40. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update // J. Clin. Invest., 111 (2003), pp. 1805-1812.

41. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered gene for melatonin / R.J. Reiter [et al.] // Biochem. Mol. Biol., 44 (2009), pp. 175-200.

42. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder / T. Frodl, A. Carballedo, M.M. Hughes [et al.] // Transl. Psychiatry, 2 (2012), p. e88.

43. Seasonal affective disorder; a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy / Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. [et al.] // Arch Gen Psychiatr. - 1984. - Vol. 41. - P. 72-80.

44. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system // J. Pharmacol. Experimental Therapeutics, 360 (2017), pp. 201-205.

45. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment / Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Poluektov M.G. [et al.] // Obesity and metabolism. - 2021;18(2) P.112-124. <https://doi.org/10.14341/omet12279>

46. The role of oxidative stress in depressive disorders / Michel T.M., Pulschen D., Thome J. // Curr. Pharm. Des., 18 (2012), pp. 5890-5899.

47. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases / Poprac P., Jomova K., Simunkova M. [et al.] // Trends Pharmacol. Sci., 38 (2017), pp. 592-607.

48. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist / A. Pompella, A. Visvikis, A. Paolicchi [et al.] // Casini Biochem. Pharmacol., 66 (2003), pp. 1499-1503.

49. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression / Y.K. Kim, K.S. Na, A.M. Myint [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 64 (2016), pp. 277-284.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.27

УДК 616.31-089.844:159.9

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

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Представлены результаты оценки психоэмоционального состояния пациентов, обратившихся к пластическому хирургу за консультацией по поводу эстетических операций в челюстно-лицевой области. Установлено, что воспалительные и онкологические заболевания лица вызывают у людей наиболее высокую ситуативную и личностную тревогу, во время как у пациентов, недовольных своей внешностью, общий уровень тревоги наименьший. При этом определена тесная связь эмоциональных, характерологических и поведенческих реакций с внешностью человека, обусловленной врожденными и приобретенными дефектами и деформациями лица. Для пациентов эстетической хирургии факторами риска развития психического расстройства являются: чаще женский пол, отсутствие брачных отношений, хроническая психотравмирующая ситуация, длительное и малоэффективное хирургическое лечение, психические расстройства в прошлом, низкий уровень осмысленности жизни и др. Установлено, что большинство пациентов обратилось для устранения косметических недостатков по клинически и эстетически обоснованным показателям. В

**ПИНЕЛИС Иосиф Семенович** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», pinelis1@mail.ru; **ПИНЕЛИС Юрий Иосифович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», pinelism@mail.ru; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru.

связи с этим участие психолога и психиатра является необходимым при решении вопроса о целесообразности проведения косметических операций, так и для проведения психотерапевтической подготовки пациентов к операции.

**Ключевые слова:** эстетические операции, ситуативная и личностная тревога, психоэмоциональное состояние, челюстнолицевая область, психологическое сопровождение.

The results of assessment of the psychoemotional state of patients who consulted a plastic surgeon concerning aesthetic operations in the maxillo-facial region (MF) (ear, nose, blepharoplasty, facelift, etc.) are presented. It has been established, inflammatory and oncological diseases of the face cause the highest situational and personal anxiety, while the general level of anxiety is the lowest among the patients dissatisfied with their appearance. At the same time, a close connection of emotional, characterological and behavioral reactions with a person's appearance caused by congenital and acquired facial defects and deformations was determined. For aesthetic surgery patients, the risk factors for the development of a mental disorder are: more often female, lack of marital relations, chronic traumatic situation, longterm and ineffective surgical treatment, mental disorders in the past, low level of meaningfulness of life, etc. It was noted that most of the patients applied for elimination of cosmetic defects by clinical and aesthetical causes. In this regard, the participation of a psychologist and psychiatrist is essential in deciding the appropriateness of cosmetic surgery as well as in conducting psychotherapeutic preparation of patients for surgery.

**Keywords:** aesthetic surgery, situational and personality anxiety, psychoemotional state, maxillofacial area, psychological support.

**Введение.** Неудовлетворенность своей внешностью заметно влияет на психологическое и эмоциональное состояние человека, его характер и социальную адаптацию, психическую ранимость, обидчивость, раздражительность и др. Нередко пациенты эту неудовлетворенность и психологические проблемы пытаются устранить с помощью пластической хирургии [1, 2,10]. Между тем следует отметить, что не всегда их решение о косметической операции является осознанным.

Пластические операции, как правило, приводят к быстрому и стойкому улучшению внешнего вида человека, что способствует изменению его самооценки и повышению общественной значимости [11]. Однако эстетические операции не показаны людям с психическими заболеваниями (бредовые идеи, дисморфобии и др.), что требует предварительного психиатрического обследования [3,2]. Иногда у таких пациентов при отсутствии психической патологии выявляется разная степень психоэмоциональное напряжение (ПЭН) [6, 9]. Оно влияет на подготовку больного к хирургическому вмешательству, течение послеоперационного периода и оценку качества результатов операции [4, 5]. ПЭН проявляется в виде аддиктивного поведения, характеризующегося стремлением изменять внешность при помощи хирургических процедур, искаженным восприятием и патологическим недовольством своим лицом. Оно развивается на основе неуверенности, заниженной самооценки, искаженных представлений о собственной внешности и идеалах красоты, пациенты с ПЭН требуют операции, не имея явных дефектов, нуждающихся в исправлении [7]. Оценка ПЭН выполняется психиатром, психологом, пластическим хирургом во время первой консультативной беседы с пациентом. Лечение включает когнитивно-поведенческую

психотерапию, участие в группах поддержки, медикаментозную коррекцию [8]. С учетом изложенного нами было выбрано направление исследовательской работы.

**Цель работы:** выявить особенности психоэмоционального напряжения у лиц, обратившихся к пластическому хирургу по поводу эстетических операций.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 145 пациентов, обратившихся на консультацию к пластическому хирургу по поводу эстетических операций в области лица и шеи. Исследование проводилось в Клинике ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для выполнения цели исследования определяли доминирующие мотивы, личностные свойства, уровень тревожности пациентов реконструктивной и пластической хирургии, что поможет расширить знания об их психосоциальных особенностях, определить группы риска по развитию психических расстройств и уточнить алгоритмы коррекции ПЭН. Обследованию и анкетированию подвергались пациенты, обратившиеся к пластическому хирургу. У 79 (54,5%;  $\chi^2=11,10$ ;  $p=0,02$ ) из них косметические дефекты были обусловлены последствиями травм, воспалительных и онкологических заболеваний, а у остальных – возрастными изменениями лица или их не удовлетворяла собственная внешность. Из

всех обследуемых женщины составили 82,0% ( $\chi^2=6,10$ ;  $p=0,03$ ), а мужчины – 18%, возраст колебался от 17 до 61 года и старше (до 20 лет было 13 (9%), 21-40 лет – 73 (59%), 41-60 лет – 39 (27%), от 61 года и старше – 20 чел. (13,8%) (табл. 1.).

Все они заполняли анонимные анкеты-опросники, в которых содержались вопросы о возрасте, поле, образовании, профессии, семейном положении, причинах обращения к пластическому хирургу и др. Для определения личностной ситуативной тревожности использованы многофакторный опросник Р. Кеттелла, опросный лист Лири и тест Спилбергера.

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, определенных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2000), и требований нормативных документов РФ по клиническим исследованиям. Для проведения исследований все пациенты давали добровольное информационное согласие.

Полученные данные обработаны с использованием программы статистического анализа «Statistica 6.0» («Stat Soft», USA). Для сравнения относительных величин использовали метод расчета критерия  $\chi^2$  Пирсона с оценкой значимости различий ( $p$ ). Начиная со значения  $p$ , равного или меньшего 0,05, различия оценивались как статистически значимые.

**Таблица 1**

**Распределение больных по полу и возрасту**

Пол		Возраст			
Мужчины	Женщины	До 20 лет	21-40 лет	41- 60 лет	От 61 года и старше
26 (17,93%) $p=0,02$	119 (82,06%) $p=0,03$	13 (9%) $p=0,02$	73 (59%) $p=0,001$	39 (27%) $p=0,01$	20 (13,8%) $p=0,02$

Таблица 2

**Распределение больных по степени психоэмоциональной неустойчивости в зависимости от причины возникновения дефектов и деформаций в челюстно-лицевой области (ЧЛО)**

Этиологический фактор	Степень психоэмоциональной неустойчивости
Больные с последствиями травмы ЧЛО	Значительное преобладание эмоциональной неустойчивости ( $\chi^2=49,09$ ; $p=0,0001$ )
Больные с онкологическими дефектами ЧЛО	Значительное преобладание эмоциональной несдержанности с низкой способностью к прогнозированию последствий своих поступков (82,3%; $\chi^2=21,10$ ; $p=0,002$ )
Лица с возрастными изменениями ЧЛО	Умеренная психоэмоциональная неустойчивость ( $\chi^2=15,40$ ; $p=0,0001$ )

**Результаты и обсуждение.** По полученным данным, у пациентов эстетической хирургии часто отмечалось ПЭН, но они редко обращались к психиатру или психологу. Между тем, у них диагностировалась психопатология, чаще невротического уровня, отмечались последствия тяжёлого стресса и реактивных состояний, депрессия, поверхностный сон, дисморфофобия, расстройство личности и др. Так, в процессе исследования личностных характеристик по многофакторному опроснику Р. Кэттелла выявлено, что интеллектуальные и эмоционально-волевые особенности, коммуникативные свойства и виды межличностного взаимодействия в большинстве наблюдений находились на уровне средних величин и не выходили за пределы нормы. При этом у больных с последствиями травм при исследовании личностных характеристик выявлено значительное преобладание эмоциональной неустойчивости ( $\chi^2=49,09$ ;  $p=0,0001$ ), а у лиц с последствиями онкологических заболеваний заметно доминировали признаки эмоциональной несдержанности с низкой способностью к прогнозированию последствий своих поступков (82,3%;  $\chi^2=21,10$ ;  $p=0,002$ ) (табл. 2). В то же время у людей, желающих выглядеть моложе, отмечались признаки повышенной доверчивости, внутренней расслабленности, умения ладить с людьми и заниженная самооценка.

Данные, полученные по опроснику Лири, говорили о том, что у большинства обследуемых ведущими свойствами являются бескорыстие и дружелюбие (84,9%;  $\chi^2=22,7$ ;  $p=0,001$ ). В то же время у больных с последствиями травм лица преобладали доминирование в межличностных отношениях, самоуверенность и агрессивность (65,7%,  $\chi^2=17,10$ ;  $p=0,002$ ), а у лиц с последствиями онкологических заболеваний – бескорыстие и повышенная подчиняемость ( $\chi^2=1,81$ ;  $p=0,06$ ).

Оценка результатов по опроснику

Спилбергера выявила, что в общей группе больных уровень ситуативной тревоги не превышал средних значений, а уровень личностной тревоги был чуть выше среднего показателя ( $\chi^2=14,41$ ,  $p=0,036$ ). При изучении показателя тревоги в разных группах обследуемых установлено, что у лиц с последствиями травм лица уровень ситуативной тревоги был ниже, чем уровень личностной тревоги. У пациентов с последствиями онкологических заболеваний уровень ситуативной тревоги превышал уровень личностной тревоги, а в группе лиц, недовольных своей внешностью, уровень личностной тревоги значительно превосходил ситуативную тревогу.

Почти половина исследуемых лиц (72) не состояла в браке, 20 (13,8%) – были разведены, 46 (32%) – замужем или женаты и 7 (4,8%) – вдовы. Неполное среднее образование из обратившихся имело 4,8%, среднее специальное – 54,4%, среднее – 13,8%, высшее – 27%.

Следовательно, можно отметить, что воспалительные и онкологические заболевания лица вызывают у людей наиболее высокую ситуативную и личностную тревогу в то время как у пациентов, недовольных своей внешностью, общий уровень тревоги наименьший.

В целом, изучение личностных особенностей у пациентов убедительно показывает тесную связь эмоциональных, характерологических и поведенческих реакций с внешностью человека, обусловленной врожденными и приобретенными дефектами и деформациями лица. У них в личностных свойствах преобладают доминирование, бескорыстие и дружелюбие, а уровень ситуативной и личностной тревоги определяется как средний. Таких пациентов следует относить к группе риска наличия ПЭН. В то же время у обследованных лиц психопатологических расстройств (дисморфоманический синдром, неврозоподобные рас-

стройства, психопатии) выявлено редко. Однако у них следует исключить дисморфофобию, вероятность которой возрастает у лиц, претендующих на операции в нетипичных областях, повторные хирургические вмешательства и др. Для пациентов эстетической хирургии факторами риска развития психического расстройства являются: чаще женский пол, отсутствие брачных отношений, хроническая психотравмирующая ситуация, длительное и малоэффективное хирургическое лечение, психические расстройства в прошлом, низкий уровень осмысленности жизни и др.

**Заключение.** Большинство из пациентов обратилось для устранения косметических недостатков по явно обоснованным показателям. Между тем, определение показателей к пластической операции является одним из важнейших этапов деятельности пластического хирурга. В определенной степени это зависит от знания индивидуально-психологических особенностей лиц, обратившихся за косметологической помощью. Именно поэтому участие психолога и психиатра является необходимым при решении вопроса о целесообразности проведения косметических операций, а также для проведения психотерапевтической подготовки пациентов к операции.

### Литература

1. Белоусов А.Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб.: Гиппократ, 1998. 740 с.  
Belousov, A.E. Plastic reconstructive and aesthetic surgery / A.E. Belousov. – Saint-Petersburg: «HIPPOCRATES», 1998. – 740 p.
2. Воблая И.Н., Королева Н.В., Мореева Е.Г. Маркетинговый анализ рынка пластической хирургии в России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 2. С. 227-233.  
Voblaya I.N. Marketing analysis of the plastic surgery market in Russia / I.N. Voblaya, N.V. Koroleva, E.G. Moreeva // Problems of social hygiene, health care and history of medicine. – 2020. – Т. 28. – № 2. – P. 227-233.
3. Кочубей В.В. Потребность россиян в



пластической эстетической хирургии // Московский хирургический журнал. 2019. №. 3. С. 77-80.

Kochubey V.V. The need of Russian women in plastic aesthetic surgery / V.V. Kochubey. – Text: direct // Moscow Surgical Journal. 2019. – No. 3. – P. 77-80

4. Лапутин Е.Б. Мастер-класс пластического хирурга. М.: Литтерра: «Косметик интернешнл форум», 2007. 312 с.

Laputin E.B. Master class of plastic surgeon. – Moscow: Litterra: «Cosmeticeenl forum», 2007. 312 p.

5. Нгуен Д.К., Южаков М.М. Обзор методов оценки психо-эмоционального состояния человека // VI Научно-практическая конференция «Информационно-измерительная техника и технологии», 27-30 мая 2015 г. Томск, 2015. С.109-112

Nguyen D.K. Review of methods for assessing the psycho-emotional state of a person / D.K. Nguyen, M.M. Yuzhakov // VI Scientific-practical conference «Information-measuring equipment and technologies», May 27-30, 2015. – Tomsk, 2015. – P.109-112.

6. Палатина О.М. Клинико-психопатологическая и психосоциальная характеристика па-

циентов, перенесших пластические операции: Автореф. дис.... к.м.н. СПб., 2021. 27 с.

Palatina O.M. Clinical-psychopathological and psychosocial characteristics of patients who have undergone plastic surgery Specialty 14.01.06 – Psychiatry AUTHOREFERATE of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences St. Petersburg 2021. 27 p.

7. Петрова Н.Н., Спесивцев Ю.А., Грибова О.М. Личностно-психологические и психопатологические особенности пациентов эстетической хирургии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2013. №1. С.94-103.

Petrova N.N. Personal-psychological and psychopathological features of patients of aesthetic surgery / N.N. Petrova, Yu.A. Spesivtsev, O.M. Gribova // Bulletin of St. Petersburg University. Episode 11. Medicine. – 2013. – No. 1. – P. 94–103.

8. Петрова Н.Н., Калакуцкий Н.В., Палатина О.М. Клиническая и психосоциальная характеристика пациентов пластической хирургии // Российский медицинский журнал. 2017. Т.23, №6. С.315-320.

Petrova N.N. Clinical and psychosocial characteristics of plastic surgery patients / N.N. Petro-

va, N.V. Kalakutsky, O.M. Palatina // Russian Medical Journal. – 2017. – Vol.23. – No. 6. – P. 315–320.

9. Психологические исследования внешности и образа тела: коллективная монография / отв. ред. А.Г. Фаустова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань: ОТСиОП, 2022. 223 с.

Psychological studies of appearance and body image: a collective monograph / отв. editor A.G. Faustova; FSBEI HE RyazSMU of the Ministry of Health of Russia. – Ryazan': OTSiOP, 2022. – 223 p.

10. Руководство по оценке качества жизни в стоматологии / О.О. Янушевич, К.Г. Гуревич, А.М. Панин [и др.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 144 с.

Manual for assessing the quality of life in dentistry / O.O. Yanushevich, K.G. Gurevich, A.M. Panin [et al.] - Moscow: GEOTAR-Media, 2021. - 144 p.

11. Челюстно-лицевая хирургия: учебник / под ред. А.Ю. Дробышева, О.О. Янушевича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 880 с.

Maxillofacial surgery: a textbook / ed. by A.Y. Drobyshev, O.O. Yanushevich. - Moscow: GEOTAR-Media, 2021. - 880 p.

Н.В. Зайцева, А.А. Субботина, О.В. Долгих

## МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *eNOS* У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.28

УДК 616.71

Проведено изучение особенностей метаболизма костной ткани у детского населения региона Восточной Сибири с целью обоснования маркеров формирования патологии костно-мышечной системы. Установлено, что у детей с патологией опорно-двигательного аппарата значительно повышены уровни содержания в крови N-остеокальцина, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы по сравнению с группой детей без патологии ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют, что одним из этиологических факторов развития нарушений костного метаболизма является полиморфизм G894T кандидатного гена эндотелиальной NO-синтазы, ассоциированный с высокой частотой встречаемости аллеля T гена *eNOS* G894T, а сам маркер следует отнести к предикторам формирования патологии опорно-двигательного аппарата у детей региона Восточной Сибири.

**Ключевые слова:** болезни костно-мышечной системы, полиморфизм G894T гена *eNOS*, N-остеокальцин, ионизированный кальций.

We have examined bone metabolism in children living in Eastern Siberia; the aim was to substantiate markers of musculoskeletal diseases. As a result, we have established that children with diseases of the musculoskeletal system have statistically significantly higher levels of N-osteocalcin, ionized calcium and alkaline phosphatase in blood than children without them ( $p < 0.05$ ). The obtained results indicate that the G894T polymorphism of the candidate endothelial NO-synthase gene, associated with a high frequency of the T allele of the *eNOS* G894T gene is one of the etiological factors in the development of bone metabolism disorders, and the marker itself should be attributed to the predictors of the formation of pathology of the musculoskeletal system in children of the region from Eastern Siberia.

**Keywords:** diseases of the musculoskeletal system, the G894T polymorphism of the *eNOS* gene, N-osteocalcin, ionized calcium.

Федеральный НЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., акад. РАН, проф., науч. руковод., ORCID: 0000-0003-2356-1145, **СУББОТИНА Алена Александровна** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-3579-4125, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID:0000-0003-4860-3145.

**Введение.** Здоровье детского населения является одним из наиболее чувствительных индикаторов состояния общества. На данный момент наблюдается высокий уровень детской заболеваемости по всем группам нозологий [1]. Отмечаются высокие темпы роста патологии костно-мышечной системы у детского контингента дошкольного возраста – в 2,6 раза [12].

Нарушение формирования костной массы в детском возрасте создает предпосылки для развития остеопороза во взрослом возрасте. Среди ряда причин формирования остеопенических состояний у детей наибольшее значение имеют генетические факторы, нарушения минерального и витаминного обмена, неполноценное питание, различные патологические процессы и др. [6].

Использование некоторых биохимических показателей позволяет оценить состояние метаболизма костной ткани, выявить его нарушения, влекущие за собой развитие поврежденной опорно-двигательного аппарата [9].

Одним из перспективных и часто изучаемых маркеров образования кости является белок остеокальцин. Он является главным белком матрикса костей (молекулярная масса 5 800 Да) и синтезируется преимущественно остеобластами. Содержание этого белка в сыворотке крови отражает состояние костного метаболизма в целом [3, 10]. Ионизированный кальций – это кальций, который свободно циркулирует в крови и не связан с белками. Уровень ионизированного кальция лучше отражает метаболизм кальция, чем уровень общего кальция [4]. Щелочная фосфатаза – это фермент, участвующий в обмене фосфорной кислоты. Ее активность возрастает при развитии патологических процессов костной ткани [8]. На сегодняшний день особую актуальность представляют исследования по выявлению ассоциаций генетической предрасположенности к развитию патологических процессов в костной ткани и маркерами ее фенотипической реализации, то есть идентификация генетических и метаболомных предикторов патологических состояний.

**Цель работы** – изучение маркеров формирования патологии костно-мышечной системы, ассоциированной с особенностями показателей костного метаболизма и полиморфизмом гена *eNOS* G894T у детского населения региона Восточной Сибири.

**Материалы и методы.** Для исследования были выбраны 116 детей, проживающих в одном из регионов Восточной Сибири. Группа наблюдения – 69 детей 4-7 лет (34 мальчика, 35 девочек) с патологией костно-мышечной системы (преимущественно дорсопатии и дорсалгии). Группа сравнения – 47 детей 3-7 лет (21 мальчик, 26 девочек) без патологий опорно-двигательного аппарата.

В ходе исследования использован комплекс биохимических и молекулярно-генетических методов. Для этого у обследуемых детей после подписания информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство родителями были забраны следующие биологические среды: кровь для определения уровней N-остеокальцина методом ИФА с использованием моноклональных антител к остеопротину, ионизированного кальция ион-селективным методом и щелочной фосфа-

тазы кинетическим колориметрическим методом; буккальный эпителий для определения генотипа по полиморфизму G894T (Glu298Asp) гена *eNOS* методом полимеразной цепной реакции с дальнейшей аллельной дискриминацией кривых амплификации.

Статистическая обработка полученных количественных данных была выполнена в программе Statistica 6.0 и представлена в виде  $X \pm SE$  – средней арифметической величины ( $X$ ) и стандартной ошибки среднего ( $SE$ ). Различия считались значимыми, если соответствующие  $p$  значения были меньше, чем 0,05. Расчет распределения частоты генотипов и аллелей и соблюдения равновесия Харди-Вайнберга в группах наблюдения и сравнения проводился с помощью онлайн-программы «Gen-Expert». Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины отношения шансов (OR). Для OR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости.

**Результаты.** Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных маркеров метаболизма костной ткани – N-остеокальцина, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы. При сравнении этих показателей установлено, что в основной группе уровень N-остеокальцина статистиче-

ски значимо, в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ), превышал аналогичные показатели группы сравнения, при этом у 50% детей группы наблюдения отмечается превышение референтного уровня. Концентрация ионизированного кальция была повышена у всех детей группы наблюдения относительно референтного уровня и в 1,2 раза относительно группы сравнения. При этом значения щелочной фосфатазы находились в диапазоне физиологической нормы у 90% детей, но выше в 1,2 раза показателей группы сравнения (табл. 1).

Генетический анализ на установление генотипа по полиморфизму G894T гена *eNOS* выявил, что распределение частоты генотипов в группах соответствует равновесию Харди-Вайнберга, поэтому данные могут быть проанализированы с применением общей и мультипликативной моделей наследования (для группы наблюдения  $p = 1,00$ ; для группы сравнения  $p = 0,16$ ).

Изучение встречаемости генотипов установило следующую частоту в группе детей с заболеваниями костно-мышечной системы: G/G – 52,2%, G/T – 40,6, T/T – 7,2%. При этом наличие генотипов G/T и T/T усиливало ассоциацию с заболеваниями костно-мышечной системы в 3,9 и 1,15 раза относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей костного метаболизма у детей с патологией костно-мышечной системы и здоровых детей

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения (n=69)	Группа сравнения (n=47)
N-остеокальцин, нг/см <sup>3</sup>	27,92-67,95	72,93±11,30**/**	27,70±2,79
Ионизированный кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>	1,03-1,10	1,26±0,01**/**	1,06±0,02
Щелочная фосфатаза, ед/дм <sup>3</sup>	71,00-645,00	501,21±32,24**	405,94±26,88

\* Различия значимы относительно референтного уровня ( $p < 0,05$ ); \*\* различия значимы относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей гена *eNOS* обследуемых с патологиями костно-мышечной системы и здоровых детей

Ген	Генотипы/аллели	Группа наблюдения (n=69)	Группа сравнения (n=47)	OR (95% CI)	p
<i>eNOS</i> (rs1799983)	G/G	0,522	0,787	0,29 (0,13-0,69)	0,01
	G/T	0,406	0,149	3,90 (1,53-9,95)	
	T/T	0,072	0,064	1,15 (0,26-5,04)	
	G	0,725	0,862	0,42 (0,21-0,85)	0,01
T	0,275	0,138	2,37 (1,18-4,74)		

Анализ аллелей по мультипликативной модели наследования показал, что встречаемость аллеля Т в группе наблюдения составляет 27,5%, это почти в 2 раза выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Обсуждение.** В настоящее время большую распространенность приобретают дорсалгии и дорсопатии детского и подросткового возраста [11]. В нашем исследовании у 93% детей 4-7 лет с патологией опорно-двигательного аппарата встречалась дорсопатия.

Как высокий, так и низкий уровень остеокальцина в крови может указывать на потерю костной массы. Исследования на животных предполагают, что высокий уровень остеокальцина объясняется его реабсорбцией из костной ткани, которая высвобождает его, повышая уровень в крови [16]. Также повышение уровня остеокальцина в крови связывают с переломами [13], остеопорозом [17] и размягчением костей [14].

К одним из патогенетически важных критериев кальциевого и фосфорного обмена относятся уровень ионизированного кальция и содержание щелочной фосфатазы. Проведенными ранее исследованиями продемонстрировано, что у детей с заболеваниями костно-мышечной системы избыточные концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови достигали  $1,17 \pm 0,01$  ммоль/дм<sup>3</sup> [5], а щелочной фосфатазы у пациентов ортопедо-травматологического отделения – 486,25 Ед/л при референтном уровне 129-417 Ед/л [2].

Оксид азота, за образование которого отвечает NO-синтаза, участвует в клеточных процессах, ответственных за обновление костной ткани. Он способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, а также играет ключевую роль в активности остеокластов, поскольку было показано, что снижение уровня NO усиливает остеокластогенез и связанную с ним резорбцию кости [15].

При исследовании распределения G894T полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS получены значимые различия среди детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и здоровыми детьми Санкт-Петербурга. Так, во всех группах детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, характеризующейся дефектами волокнистых структур и основного вещества, участвующего в построении хрящевой и костной ткани, чаще встречались генотип Т/Т и аллель Т [7].

**Заключение.** Таким образом, установлено, что у детей с патологией опорно-двигательного аппарата к особенностям метаболизма костной ткани следует отнести значимо повышенные уровни содержания в крови N-остеокальцина, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы, что свидетельствует о более низкой минерализации костей скелета у данной категории пациентов по сравнению с группой детей без патологии ( $p < 0,05$ ). Одним из этиологических факторов развития данного состояния следует считать полиморфизм G894T кандидатного гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). По результатам данного исследования, в группе наблюдения встречаемость аллеля Т гена eNOS значимо выше, чем в группе сравнения (OR=2,37; 95% CI 1,18-4,74;  $p = 0,01$ ).

## Литература

1. Василенко А.М., Тихонова Т.Г. Рефлексо-терапия заболеваний костно-мышечной системы у детей и подростков: учебно-методич. пособие // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018; 17(6): 352-377.  
Vasilenko AM, Tikhonova TG. Reflexotherapy of diseases of the musculoskeletal system in children and adolescents. Education and methodological guide. Russian Journal of Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation. 2018; 17(6): 352-377. DOI: 10.17816/1681-3456-2018-17-6-352-377
2. Галятина Т.А., Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Особенности метаболизма костной ткани у детей с переломами конечностей // Бюлл. сибирской медицины. 2013; 12 (6): 17-24.  
Galiatina TA, Ustiantseva IM, Khokhlova OI. Particular of the bone metabolism in children with the extremities' fractures. Bulletin of Siberian medicine. 2013; 12 (6): 17-24.
3. Дегтярев О.В., Сазыкина У.А., Лазарева Е.Н. Диагностическая значимость остеокальцина при лепрозных остеодеструктивных осложнениях // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 5: 54-56.  
Degtyarev OV, Sazykina UA, Lazareva EN. Diagnostic significance of osteocalcin in leprosy osteodestructive complications. Russian journal of skin and venereal diseases. 2013; 5: 54-56.
4. Дунай Л.В., Пешкова А.В. Внедрение новых технологий биохимических исследований в клинику // Мать и дитя в Кузбассе. 2004; 3 (18): 39-40.  
Dunay LV, Peshkova AV. Implementation of new technologies for biochemical research in the clinic. Mother and Baby in Kuzbass. 2004; 3 (18): 39-40.
5. Жданова-Заплевичко И.Г., Землянова М.А., Пескова Е.В. Оценка нарушений биохимических показателей состояния костной ткани у детей в условиях аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов в зоне влияния предприятия по производству алюминия // Вестник Пермского ун-та. Биология. 2017; 2: 216-221.  
Zhdanova-Zaplevichko IG, Zemlyanova MA, Peskova EV. Assessing breaches of bio-

chemical indicators of the state of bone tissue in children under conditions the airborne impact priority of chemical factors in the zone of influence companies producing aluminum. Bulletin of Perm University. Biology. 2017; 2: 216-221.

6. Зайцева Н.В., Пермяков И.А., Устинова О.Ю., Верихов Б.В. Гигиеническая оценка химического техногенного воздействия на состояние костно-мышечной системы у детей // Здоровье семьи – 21 век. Электронное периодическое издание. 2010; 3 (3): 5 (1-20).

Zaitseva NV, Permyakov IA, Ustinova OYu, Verikhov BV. Hygienic assessment of industrial chemical impact on the musculoskeletal system in children. Family health in XXI century. Electronic periodical. 2010; 3 (3): 5 (1-20).

7. Костик И.А., Чухловина М.Л., Ларионова В.И., Кадурина Т.И. Генетические маркеры сосудистой патологии у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008; 2: 21-25.

Kostik IA, Chukhlovina ML, Larionova VI, Kadurina TI. Genetic markers of the vascular pathology in children with nondifferentiated connective tissue dysplasia. Medical news of the North Caucasus. 2008; 2: 21-25.

8. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости // Успехи молекулярной онкологии. 2015; 2 (1): 61-75.

Lyubimova NV, Kushlinskiy NE. Biochemical markers of bone metastasis. Advances in molecular oncology. 2015; 2 (1): 61-75. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075.

9. Никонова Т.А., Довгаль Д.А., Хохлова Д.А., Устьянцева И.М. Особенности минерального обмена у детей с патологией опорно-двигательного аппарата // Политравма. 2010; 2: 52-54.

Nikonova TA, Dovgal DA, Khokhlova OI, Ustiantseva IM. The features of mineral metabolism in children with locomotorium pathology. Polytrauma. 2010; 2: 52-54.

10. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты // Ожирение и метаболизм. 2013; 2: 11-18.

Pankratova YuV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and extra osseous effects. Obesity and Metabolism. 2013; 2: 11-18.

11. Покатилов А.Б., Новак А.П., Сарванова С.В., Ярошенко И.П. О тревожных тенденциях роста заболеваемости костно-мышечной системы у детей и подростков и перспективах их профилактики // Главный врач Юга России. 2020; 1 (71): 19-22.

Pokatilov AB, Nova AP, Sarvanova SV, Yaroshenko IP. Worrying trends in the incidence of musculoskeletal system in children and adolescents and prospects their prevention. Glavnyy vrach Yuga Rossii. 2020; 1 (71): 19-22.

12. Храмов П.И., Березина Н.О. Сравнительная оценка состояния костно-мышечной системы у дошкольников старших и подготовительных групп в динамике учебного года // Актуальные проблемы медицины. 2014; 24 (195); 28/1: 108-109.

Khramtsov PI, Berezina NO. Comparative evaluation of the musculoskeletal system for preschoolers of senior and preparatory groups during the school year. Challenges in modern medicine. 2014; 24 (195); 28/1: 108-109.

13. Akesson K, Vergnaud P, Delmas PD, Obrant KJ. Serum osteocalcin increases during fracture healing in elderly women with hip fracture. Bones. 1995; 16 (4): 427-430.



14. Demiaux B, Arlot ME, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum osteocalcin is increased in patients with osteomalacia: correlations with biochemical and histomorphometric findings. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992; 74 (5): 1146-1151. DOI: 10.1210/jcem.74.5.1569162.

15. Nichols SP, Storm WL, Koh A, Schoen-

fisch MH. Local delivery of nitric oxide: targeted delivery of therapeutics to bone and connective tissues. *Advanced drug delivery reviews*. 2012; 64 (12): 1177-1188. DOI:10.1016/j.addr.2012.03.002.

16. Shao J, Wang Z, Yang T, Ying H, Zhang Y, Liu S. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin. *International journal of endocrinology*. 2015: e967673. DOI: 10.1155/2015/967673.

17. Singh S, Kumar D, Kumar Lal A. Serum osteocalcin as a diagnostic biomarker for primary osteoporosis in women. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2015; 9 (8): RC04-RC07. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14857.6318.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.29

УДК 616.6-089.843-032

А.А. Будаев, В.Б. Бондарев, Н.В. Боровкова,  
А.М. Файн, М.С. Макаров, А.Ю. Ваза, О.Л. Евдокимова,  
М.В. Незнанова, М.В. Сторожева, А.С. Миронов,  
А.Ю. Николаев, Ю.В. Андреев, И.Н. Пономарев

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫМ АЛЛОГЕН- НЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ СУХОЖИЛИЯ ПЕРЕДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ

На клиническом примере продемонстрирована эффективность использования криоконсервированного аллогенного сухожилия, стерилизованного сверхкритическим диоксидом углерода, при восстановлении передней крестообразной связки (ПКС).

По клиническому течению и времени реабилитации методика использования аллогенных сухожилий при проведении пластики ПКС была сопоставима с использованием аутологичного трансплантата. Клинический опыт использования аллогенных сухожилий на раннем постоперационном этапе можно оценить как успешный.

**Ключевые слова:** передняя крестообразная связка, артроскопическое восстановление, трансплантат, сухожилия, аллогенный, стерилизация.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»: **БУДАЕВ Антон Аркадьевич** – н.с. <https://orcid.org/0000-0002-5864-5683>, [BudaevAA@sklif.mos.ru](mailto:BudaevAA@sklif.mos.ru), **БОНДАРЕВ Василий Бриджевич** – н.с., <https://orcid.org/0000-0002-1183-3644>, **БОРОВОКОВА Наталья Валерьевна** – д.м.н., зав. научн. отд., <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>, **ФАЙН Алексей Максимович** – д.м.н., зав. научн. отд.; проф. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8616-920X>, **МАКАРОВ Максим Сергеевич** – к.б.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-2184-2982>, **ВАЗА Александр Юльевич** – к.м.н., в.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-4581-449X>, **ЕВДОКИМОВА Ольга Ливерьевна** – зав. Центром радиохирургии, <https://orcid.org/0000-0001-8099-9544>, **НЕЗНАНОВА Мария Викторовна** – врач рентгенолог, <https://orcid.org/0000-0002-0635-6783>, **СТОРОЖЕВА Майя Викторовна** – н.с., <https://orcid.org/0000-0003-1927-2404>, **МИРОНОВ Александр Сергеевич** – к.м.н., зав. отд., <https://orcid.org/0000-0001-9592-7682>, **АНДРЕЕВ Юлий Вадимович** – к.м.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-8151-940X>, **ПОНОМАРЕВ Иван Николаевич** – к.м.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-2523-6939>; **НИКОЛАЕВ Александр Юрьевич** – к.ф.-м.н., с.н.с. Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, <http://orcid.org/0000-0002-0841-182X>.

A clinical example demonstrated the effectiveness of using a cryopreserved allogeneic tendon sterilized with supercritical carbon dioxide in restoring the anterior cruciate ligament (ACL). In terms of clinical course and rehabilitation time, the technique of using allogeneic tendons during ACL plasty was comparable to using an autologous graft. Clinical experience with the use of allogeneic tendons at an early postoperative stage can be assessed as successful.

**Keywords:** anterior cruciate ligament, arthroscopic repair, graft, tendons, allogeneic, sterilization.

**Введение.** Разрыв передней крестообразной связки (ПКС) является частым повреждением среди травм коленного сустава, которое при отсутствии хирургического лечения приводит к хронической нестабильности и дегенеративным изменениям в суставе [5]. Оптимальным методом хирургического лечения таких травм считается артроскопическая реконструкция, которая заключается в замещении поврежденной ПКС аутологичными тканями, аллогенными трансплантатами или синтетическими имплантатами. Выбор пластического материала зависит от клинической ситуации, предпочтений хирурга, и возможностей лечебного учреждения [3].

Аутологичные ткани – наиболее часто используемый материал при артроскопических операциях по по-

воду разрывов связок коленного сустава. Этот метод пластики не лишен отрицательных эффектов, в основном связанных с наличием донорского участка [1]. Следующим перспективным методом выбора представляется использование трансплантатов на основе консервированных аллогенных сухожилий. В литературе описаны случаи применения свежемороженых, лиофилизированных и обработанных химическими растворами сухожилий [4]. Используемые методы консервирования изменяют структуру ткани сухожилия, что приводит к неудовлетворительным прочностным характеристикам таких трансплантатов. Ранее в наших публикациях было описано, что проникающие криоконсерванты и их комбинации позволяют сохранить общую архитектуру сухожилий,

структуру коллагеновых волокон и клеточный состав, а также не изменяют физико-механические характеристики трансплантата [2]. В то же время нерешенной проблемой остается выбор способа стерилизации криоконсервированных тканей, так как известные методы (газовая стерилизация, гамма облучение и др.) негативно влияют на жизнеспособность клеток в составе трансплантата и опосредованно повреждают или изменяют структуру коллагеновых волокон [6]. На наш взгляд, оптимальным является использование для стерилизации сверхкритического диоксида углерода, позволяющего сохранить структуру биологических объектов.

Доклинические испытания показали стерильность, отсутствие токсичности в культуре клеток, а также сохранение физико-механических свойств и структурной целостности аллогенной ткани, прошедшей такую обработку. Это позволило, на основании положительного решения локального этического комитета, в рамках научной работы перейти к ограниченным клиническим испытаниям по использованию таких трансплантатов в ситуациях, где невозможно воспользоваться аутологичным материалом.

**Цель исследования** - продемонстрировать на клиническом примере эффективность использования криоконсервированного аллогенного сухожилия, стерилизованного сверхкритическим диоксидом углерода, при восстановлении передней крестообразной связки.

**Клинический случай** (демонстрируется с согласия пациентки). Пациентка К.В.М., 2000 г. рождения, поступила 25.09.2022 г. на лечение в отделение неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с диагнозом: застарелый разрыв передней крестообразной связки правого коленного сустава, разрыв внутреннего мениска, хондромалиция внутреннего мыщелка правой бедренной кости 2-3 ст. по классификации ICRS (код по МКБ-10 T93.3).

Из анамнеза: пациентка профессионально занимается спортом, в 2018 г. во время соревнований получила травму правого коленного сустава – разрыв задней крестообразной связки (ЗКС) и наружной коллатеральной связки (НКС), по поводу чего была прооперирована спустя несколько месяцев. Было выполнено артроскопическое восстановление ЗКС аутоотранспланта-

том из сухожилий подколенных мышц и наружной коллатеральной связки аутоотрансплантатом из сухожилия длинной малоберцовой мышцы. Через год после операции и реабилитационных мероприятий пациентка вернулась к активным занятиям спортом. В 2021 г. во время тренировки получила повторную травму правого коленного сустава. На МРТ от 12.04.2022 г. были диагностированы: разрыв передней крестообразной связки, линейный разрыв внутреннего мениска. Однако трансплантаты ЗКС и наружной коллатеральной связки были состоятельны и не повреждены.

Так как данное повреждение уже не требовало экстренной операции, 20.09.2022 г. К.В.М. обратилась для плановой консультации в НИИ СП,

где ей были разъяснены все возможные варианты оперативного лечения, а также варианты пластических материалов для восстановления связки. Вследствие проведенных ранее операций на правом коленном суставе по восстановлению ЗКС и НКС с использованием сухожилий правой нижней конечности у пациентки отмечен дефицит аутологичного пластического материала, который возможно использовать для пластики ПКС на правой нижней конечности. После обсуждения и полученного добровольного информированного согласия пациентки принято решение выполнить пластику ПКС аллогенным сухожилием, криоконсервированным и стерилизованным сверхкритическим диоксидом углерода. Применение консервиро-



Рис. 1. Упакованный и стерильный аллогенный трансплантат

а



б



Рис. 2. Подготовка трансплантата перед артроскопической пластикой: а - прошивание трансплантата, б - трансплантат перед установкой в костные каналы

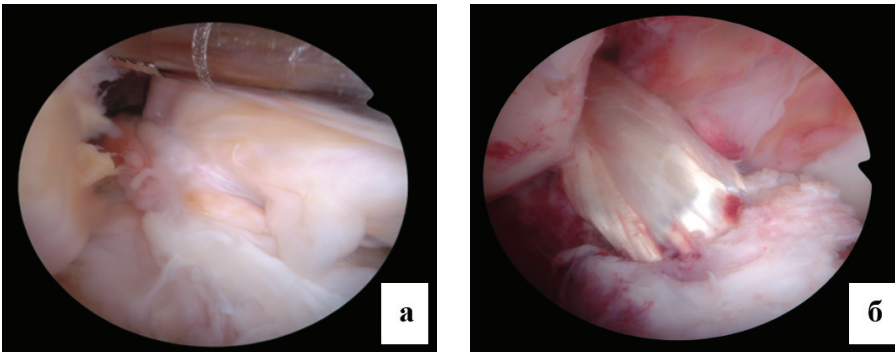


Рис. 3. Артроскопическая картина до установки трансплантата (а) и после установки (б)

ванного аллогенного трансплантата сухожилия (пластического материала) для лечения пациентов с дефектами связочного аппарата одобрено комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ (выписка из Протокола № 6-21 от 15.06.2021 г.).

Аллогенные криоконсервированные трансплантаты сухожилий большеберцовой мышцы заготавливали в рамках научно-исследовательской работы на базе отделения консервирования тканей и производства трансплантатов. Трансплантаты сухожилий в стерильных условиях эксплантировали и механически обрабатывали по стандартной операционной методике. Криоконсервирование аллотрансплантатов осуществляли путем обработки ткани 10%-ным раствором криоконсерванта диметилсульфоксида. После чего сухожилия упаковывали и стерилизовали сверхкритическим диоксидом углерода. Следующим этапом пакеты с тканями замораживали при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Сателлитные образцы аллосухожилия, прошедшие все этапы обработки вместе с трансплантатом, исследовали в культуре мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека. Подготовленный аллотрансплантат не был токсичным для клеток, а также не повреждал их структуру. При бактериологическом исследовании стерильность аллосухожилия была подтверждена. После получения результатов на отсутствие гемотрансмиссивных инфекций у донора тканей и танатологической экспертизы индивидуальный трансплантат был подготовлен для клинического применения (рис.1).

26.09.2022 пациентке выполнили артроскопическое восстановление ПКС аллогенным трансплантатом сухожилия передней большеберцовой мышцы, стерилизованного сверхкритическим диоксидом углерода с кон-

тролируемой декомпрессией (рис. 2-3). Также во время операции выполнена резекция внутреннего мениска правого коленного сустава. Во время операции из-за возможного возникновения конфликта между рассверливаемым каналом в большеберцовой кости и уже сформированным каналом для ЗКС было принято решение незначительно изменить его расположение.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Нижняя конечность была фиксирована регулируемым шарнирным ортезом в положении полного разгибания коленного сустава на 28 дней. Для профилактики тромбоэмболических осложнений с первых суток после операции пациентка носила компрессионный трикотаж. После получения результатов ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей от 27.09.2022, на которой эхо-признаков тромбоза вен нижних конечностей не выявлено, разрешена ходьба при помощи костылей без опоры на оперированную конечность. Также в 1-е сут после операции был выполнен рентгенологический контроль положения титановых пуговиц, фиксирующих трансплантат (рис. 4). На рентгенологическом контроле положение фиксаторов и костных каналов удовлетворительное.

Послеоперационные раны обрабатывали 10,25%-ным раствором Повидон-Йода (рис. 5), а для более эффективного, быстрого спадения отека использовались лимфадренажные аппликации кинезиотейпами области коленного сустава (рис. 6) и стандартный протокол лечебной физической культуры.

На 12-е сут послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты. После снятия швов для подготовки мышц бедра и голени к движениям в коленном суставе использовали миостимуляцию в режимах TENS (Transcutaneous electrical nerve

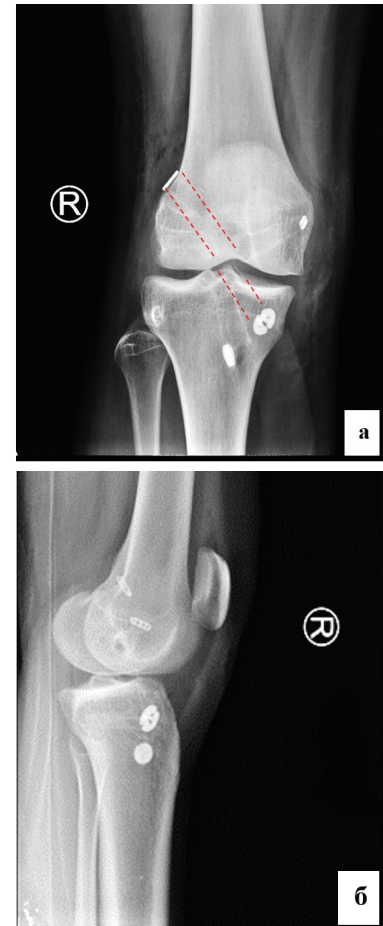


Рис. 4. Рентгенологическое исследование правого коленного сустава в прямой (а) и боковой (б) проекциях. Пунктирными линиями показаны сформированные костные каналы

stimulation) и EMS (Electrical muscle stimulation).

На 14-е сут после операции пациентке выполнена МРТ на аппарате GE Signa HDxT 3.0 T, в 3 проекциях, в режимах T1, T2, PD FS. В сформированных костных каналах определяется трансплантат ПКС, располагающийся параллельно линии Blumensaatt. Трансплантат не утолщен, однородной структуры. В режиме PD FS на уровне металлофиксаторов определяется трабекулярный отек костей коленного сустава, МР-сигнал от параартикулярных мягких тканей повышен (рис. 7).

На 28-е сут пациентка самостоятельно согнула правый коленный сустав на  $45^{\circ}$  без боли, после чего была начата поэтапная разработка движений до начала болевых ощущений с шагом сгибания от  $10^{\circ}$  до  $20^{\circ}$  в ортезе. По выбранному протоколу реабилитации с этого момента времени была предложена сначала дозированная, а затем и полная опора на нижнюю конечность при ходьбе на костылях.



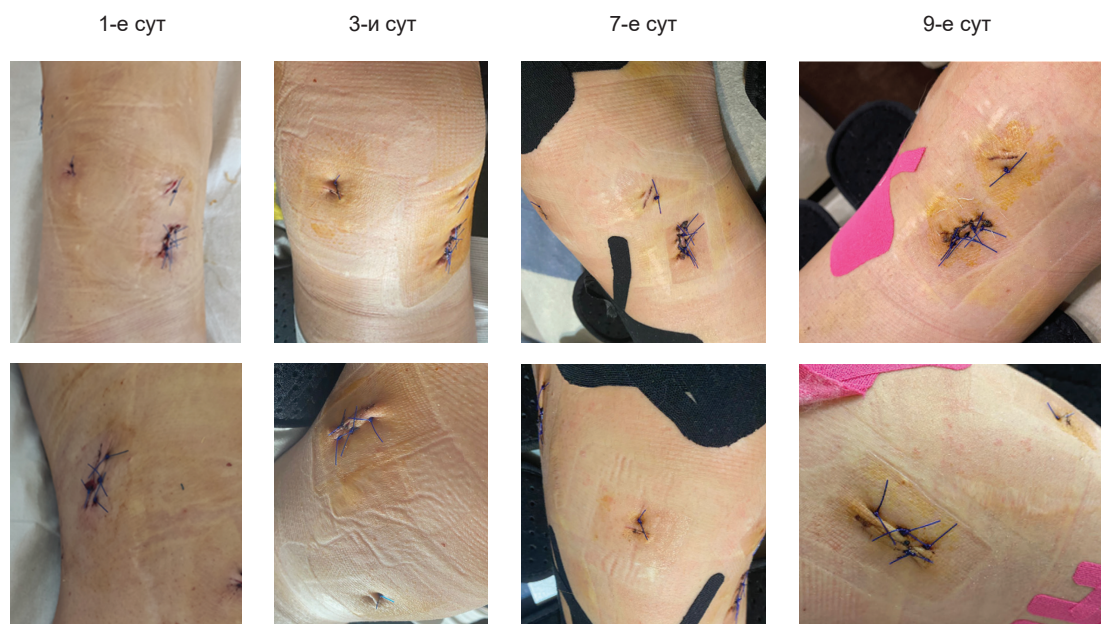


Рис. 5. Динамика заживления послеоперационных ран. Верхний ряд – вид сверху, нижний – вид сбоку



Рис. 6. Использование лимфадrenaжных аппликаций кинезиотейпами после перевязки ран

По завершении 5-й недели амплитуда сгибания в коленном суставе составила  $90^\circ$ , также пациентка начала ходить без костылей с полной опорой на правую нижнюю конечность.

К 7-й неделе амплитуда движений и сила в правом коленном суставе была сопоставима с левым коленным суставом. На данном этапе пациентка не предъявляла жалоб и вернулась к привычному образу жизни.

Через 4 мес. с целью оценки тканевой перестройки (лигаментизации) и интеграции аллотрансплантата в костные каналы была повторно выполнена МРТ правого коленного сустава. Трансплантат утолщен, отмечено повышение МР-сигнала в режиме Т2 ВИ на всем протяжении. Волокна прослеживаются с наличием жидкостных скоплений в структуре транс-



Рис. 7. МРТ правого коленного сустава на 14-е сут после операции: а – повышение сигнала от парартикулярных мягких тканей (желтая стрелка) и костных структур (синяя стрелка) на PD FS в сагиттальной проекции; б – однородный сигнал от трансплантата на Т2 ВИ в косококоронарной проекции (красная стрелка)

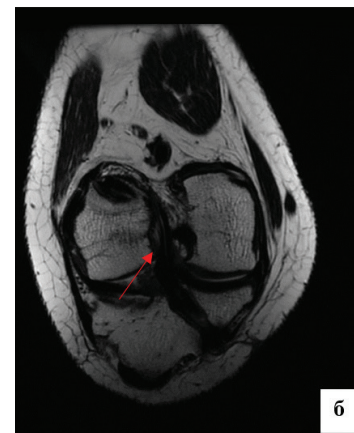


Рис. 8. МРТ правого коленного сустава через 4 мес. после операции: а – сохраняется минимальный отек парартикулярных мягких тканей (желтая стрелка) и костных структур (синяя стрелка) на PD FS в сагиттальной проекции; б – повышение МР-сигнала от трансплантата на Т2 ВИ в косококоронарной проекции (красная стрелка)

плантата. Выявлено уменьшение параартикулярного отека и трабекулярного отека костных структур на уровне металлофиксаторов (рис. 8). По данным МР-исследования мы предполагаем, что начата лигаментизация аллогенной ПКС и формирование «синовиального рукава».

**Заключение.** Данный клинический случай демонстрирует первый опыт применения у пациентки с разрывом ПКС замороженного аллогенного трансплантата, обработанного криоконсервантом и стерилизованного сверхкритическим диоксидом углерода с контролируемой декомпрессией газа. По клиническому течению и времени реабилитации предложенная методика использования аллогенных сухожилий на данном этапе наблюдения сопоставима с использованием аутологичного трансплантата. Но следует заметить, что наблюдение за такими пациентами должно продолжаться до полной перестройки сухожилия и интеграции его в костные каналы.

### Литература

1. Артроскопическая аутопластика передней крестообразной связки с использованием сухожилий подколенных мышц: учебное пособие по травматологии и ортопедии для факультетов дополнительного профессионального образования / В.В. Сластинин, Н.В. Ярыгин, М.В. Паршиков, [и др.]. М., 2022.  
V.V. Slastinin, N.V. Yarygin, M.V. Parshikov, [et al.] Arthroscopic autoplasty of the anterior cruciate ligament using hamstrings, Textbook on traumatology and orthopedics for faculties of additional professional education. Moscow; 2022.
2. Выбор оптимального криоконсерванта для длительного хранения аллотрансплантатов сухожилий человека / Будаев А.А., Боровкова Н.В., Файн А.М., [и др.] // Трансплантология. 2022. Т.14, т.3. С.312-321. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-312-321>.  
Selection of an optimal cryoprotectant for long-term storage of human tendon allografts / A.A. Budaev, N.V. Borovkova, A.M. Fayn, [et al.]. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2022;14(3):312-321. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-312-321>.
3. Современные аспекты предоперационного планирования и выбора хирургиче-

ской методики ревизионной реконструкции передней крестообразной связки / А.С. Сапрыкин, С.А. Банцер, М.В. Рябинин, [и др.] // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 3. С. 444-451. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-3-444-451>

Saprykin A.S., Bantser S.A., Ryabinin M.V. [et al.] Modern aspects of preoperative planning and choice of surgical technique for revision reconstruction of the anterior cruciate ligament. Orthopedic genius. 2022;28(3):444-451. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-3-444-451>.

4. Effects of Chemical Sterilization and Gamma Irradiation on the Biochemical and Biomechanical Properties of Human Tendon Allografts In Vitro Study / H.-R. Zhang, M.-Y. Xu, L. Zhang [et al.]. Orthopedic Surg. 2022. V.14, N.10. P.2657-2668. <https://doi.org/10.1111/os.13465>

5. Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction: A 21-Year Population-Based Study / T.L. Sanders, H.M. Kremers, A.J. Bryan, [et al.]. Am J Sports Med. 2016. V.44, N.6. P.1502-1507. <https://doi.org/10.1177/0363546516629944>

6. Irradiation as a safety procedure in tissue banking / A. Dziedzic-Goclawska, A. Kaminski, I. Uhrynowska-Tyszkiewicz, [et al.]. Cell Tissue Bank. 2005. V.6, N.3. P.201-219 <https://doi.org/10.1007/s10561-005-0338-x>

## С.А. Евсеева, М.Е. Никифорова, О.Н. Иванова, Н.А. Данилов, А.Ф. Желобцова, И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГАМАРТОМЫ СЕРОГО БУГРА ГИПОТАЛАМУСА У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.30

УДК 616-006.03

Статья посвящена интересному клиническому случаю - гамартоме серого бугра гипоталамуса у ребенка 7 лет с клиническими признаками преждевременного полового развития. Врожденные гамартомы гипоталамуса встречаются в практике крайне редко: около 1 случая на 200 тыс. живорожденных детей. Это врожденная неопухолевая гетеротопия, которая располагается на стенке или дне III желудочка мозга, проявляется приступами эпилепсии, нарушением интеллекта и поведения, признаками преждевременного полового созревания.

**Ключевые слова:** гамартома, порок, гипоталамус, гетеротопии, половое созревание, ребенок, неврология, опухоль.

The article is devoted to an interesting clinical case - hamartoma of the gray tubercle of the hypothalamus in a 7-year-old child with clinical signs of premature sexual development. Congenital hypothalamic hamartomas are extremely rare in practice: about 1 case per 200 thousand live-born children. This is a congenital non-tumor heterotopia, which is located on the wall or bottom of the III ventricle of the brain, manifested by seizures of epilepsy, impaired intelligence and behavior, signs of premature puberty.

**Keywords:** hamartoma, defect, hypothalamus, heterotopias, puberty, child, neurology, tumor.

**ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; Педиатрический Центр Респ. б-цы №1-Национального центра медицины: **НИКИФОРОВА Маргарита Егоровна** – зав. отд., **ДАНИЛОВ Николай Андреевич** – врач эндокринолог, аспирант МИ СВФУ, **ЖЕЛОБЦОВА Аяна Федотовна** – врач эндокринолог. Медицинский Северо-Восточного федерального ун-та: **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студентка 3 курса, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф.; зав. лаб. ЯНЦ КМП.

**Введение.** Гамартома серого бугра гипоталамуса (ГГ) – это врожденная неопухолевая гетеротопия, которая располагается на стенке или дне III желудочка мозга, проявляется приступами эпилепсии, нарушением интеллекта и поведения, признаками преждевременного полового созревания [1]. По данным редких исследований, при ГГ наиболее часто наблюдается эпилепсия (87%), менее часто - нарушение интеллекта, поведения и преждевременное половое развитие (67,2%). Причем у детей с ГГ призна-

ки преждевременного полового развития имеют более ранний дебют и более злокачественное течение [3]. По данным магнитно-резонансной томографии у детей с преждевременным половым развитием ГГ выявляется в 30% случаев [2]. Терапия при преждевременном половом развитии у детей с ГГ направлена на подавление гормональной активности аналогами люлеберина.

**Клинический пример.** Из анамнеза жизни: ребенок, девочка родилась в 2014 г. от 1-й беременности, про-



текавшей без особенностей. Роды на 40-й неделе, оперативные. Масса тела при рождении 4420 г, длина тела 57 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Закричала сразу, крик громкий. Вскармливание естественное до 12 мес. Ввод прикорма с 6 мес. Психомоторное развитие до 1 года по возрасту. Голову держит с 2 мес., переворачивается с 4 мес., сидит с 6 мес., ходит с 12 мес., первые зубы появились в 6 мес., первые слова с 1,5 лет.

Профилактические прививки по возрасту.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ангины, ветряная оспа.

Травм и операций не было.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Наследственный анамнез: по линии матери – сахарный диабет 2-го типа у бабушки.

Из анамнеза болезни: с августа 2016 г. (в возрасте 2 лет) родители заметили кровянистые выделения из влагалища. Ребенка экстренно госпитализировали в отделение эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБ№1-НЦМ, где проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Состояние расценено как удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Кожные покровы чистые, бледные. Не температурит. Зев спокоен. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Носовое дыхание свободное, выделений нет. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах: пуэрильное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) до 22 в одну минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не прослушиваются. Частота сердечных сокращений 120 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Половое развитие: увеличение молочных желез в течение последних 2 мес. При осмотре молочные железы увеличены в размере (соответствует 2-й степени по Таннеру); редкие слабо пигментированные волосы на лобке. В течение полугода у ребенка наблюдается ускорение роста — более 10 см за 6 мес., рост превышает 97 перцентиль для данного возраста и пола. Стул, диурез не нарушены.

Параклинически: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, гормональный профиль - без патологии.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза: матка грушевидной формы, увеличена в размерах (длина 18 мм, шейка 8 мм, М-эхо 2,2

мм), правый яичник 13x7 мм, левый яичник 12x6,5 мм, эхоструктура мелкоячеистая, эхогенность в норме. Заключение: увеличение матки и яичников.

Рентгенограмма левой кисти и запястья: костный возраст опережает паспортный и соответствует 2 годам 6 месяцам.

МРТ головного мозга с контрастированием: визуализируется объемное образование однородной структуры с четкими контурами 1-1,5 мм, которое не накапливает контрастное вещество. При исследовании в режиме T1 очаг является гипоинтенсивным, а в T2-режиме — переменным гиперинтенсивным.

На основании жалоб, анамнеза, клинических признаков преждевременного полового развития, данных лабораторно-инструментальных методов исследования поставлен клинический диагноз: гамартома серого бугра мозга. Гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание. Рекомендовано лечение: диферелин (синтетический декапептид, аналог природного гонадотропин-рилизинг гормона) 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней.

В динамике в 2018 г. в 4 года ребенок планово поступил в отделение эндокринологии и гастроэнтерологии.

Параклинически: уровень половых гормонов: лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 0,86 Ед/л (РИ: 0,7-2,9 Ед/л), фолликулостимулирующий гормон базальный – 2,13 Ед/л (РИ: 0,11 – 1,6 Ед/л), 17-ОН-прогестерон – 5,11 нмоль/л (РИ: 0,22-5,15 нмоль/л). Заключение: повышен уровень фолликулостимулирующего гормона.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза: матка грушевидной формы, увеличена в размерах (длина 25 мм, шейка 10 мм, толщина 16 мм, ширина 10 мм), правый яичник 25x12x15 мм, левый яичник 24x13x14 мм, эхоструктура мелкоячеистая, эхогенность в норме. Заключение: увеличение матки и яичников.

Рентген кистей: Костный возраст соответствует 8 годам.

В декабре 2020 г. в 6 лет девочка планово поступила в отделение эндокринологии и гастроэнтерологии ПЦ РБ№1-НЦМ.

Уровень половых гормонов: лютеинизирующий гормон – 0,73 Ед/л (РИ: 0,7-2,9 Ед/л), фолликулостимулирующий гормон базальный – 1,62 Ед/л (РИ: 0,11 – 1,6 Ед/л), 17-ОН-прогестерон – 5,2 нмоль/л (РИ: 0,22-5,15 нмоль/л). Заключение: повышен уровень 17-ОН-прогестерона.

МРТ головного мозга: визуализи-

руется объемное образование однородной структуры с четкими контурами 1-1,4 мм, которое не накапливает контрастное вещество, не имеет признаков инвазивного роста. Размеры опухоли в динамике не увеличены и в связи со стабилизацией клинических симптомов рекомендовано продолжить прием диферелина в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 26 дней.

Последняя госпитализация в апреле 2022 г. Ребенку 8 лет. При поступлении жалоб активных нет. Температура тела 36,4°C, рост - 138 см, масса тела 47 кг. Состояние средней степени тяжести, обусловленное основным заболеванием. Самочувствие не нарушено. Сознание ясное. Ребенок активный. Аппетит повышен, сон спокойный. Телосложение гиперстеническое. Подкожно-жировая клетчатка выражена значительно, по висцеральному типу. ИМТ 24,6 кг/м<sup>2</sup>, SDS роста +3,15 стандартных отклонений. Кожные покровы чистые, бледно-розовые, влажные. Конъюнктивы глаз бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Костно-мышечная система не изменена. Рост высокий. Зев розовый. Небные миндалины не увеличены, спокойные. Носовое дыхание свободное. Перкуторно в легких ясный легочной звук, при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Перкуторно границы относительной тупости не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 90 в минуту, АД 110/59 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот не увеличен, при пальпации мягкий безболезненный. Печень не пальпируется, селезенка не увеличена. Стул ежедневный, оформленный. Мочеиспускание свободное. Моча светлая, прозрачная. Эндокринная система: половые органы по женскому типу сформированы правильно. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, клинически эутиреоз. Молочные железы увеличены по Таннеру 2. Нервная система: очаговая симптоматика отрицательная. Менингеальные знаки отрицательные.

Параклинически: общий анализ крови в норме.

Биохимический анализ крови: аламинотрансфераза – 10,30 ед./л (РИ: 0,00-39,00 ед./л), аспартатаминотрансфераза - 24,90 ед./л (РИ: 0,00-47,00 ед./л), альбумин - 42,10 г/л (РИ: 38,00-54,00 г/л), билирубин общий - 5,60 мкмоль/л, (РИ: 3,40-17,10 мкмоль/л), фосфор - 2,04 мг (РИ: 1,45-1,75 мг), общий холестерин - 5,57 ммоль/л (РИ: 1,20-5,20 ммоль/л), об-



щий белок - 75,4 г/л (РИ: 60,00-80,00 г/л). Заключение: в биохимическом анализе крови повышение уровня холестерина крови.

Гормональный профиль: Уровень половых гормонов от 8.06.2020 Лютеинизирующий гормон 0,53 Ед/л (РИ: 0,7-2,9 Ед/л), фолликулостимулирующий гормон базальный 1,62 Ед/л (РИ: 0,11 - 1,6 Ед/л), 17-ОН-прогестерон 5,4 нмоль/л (РИ: 0,22-5,15 нмоль/л). Заключение: Увеличен уровень лютеинизирующего гормона.

Оральный глюкозотолерантный тест: глюкоза натощак 4,59 ммоль/л, глюкоза через 1 ч - 8,95 ммоль/л, глюкоза через 2 ч - 8,28 ммоль/л. Заключение: Отмечено нарушение толерантности к глюкозе.

ЭЭГ: изменений и патологии не выявлено.

ЭКГ: ритм предсердный ЧСС 84 уд/мин, нормальное положение ЭОС. Повышенный вольтаж левожелудочковых комплексов.

УЗИ: матка в обычном положении, размеры длина+шейка 42 мм, толщина 17 мм, ширина 20 мм. Контур матки ровный, эхоструктура миометрия однородная, полость матки не расширена, яичники расположены типично. правый яичник 21,2x10,5x12,3 мм, левый яичник 17,7x21,3x12,3 мм, эхоструктура сохранена, эхогенность в норме. Заключение: Патологии не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: эхопатологии не выявлено.

УЗИ ОБП: деформация желчного пузыря.

ЭхоКГ: регургитация на МК 1 степени, на ТК 0-1 степени.

Рентгенография черепа: рентген-признаки внутричерепной гипертензии.

Рентген кистей от 16.04.2022: Костный возраст соответствует 11 годам.

Проведено лечение: стол №15, диферелин 3,75 мг x 1 р в/м - 16.01.2020 г., йодомарин 150 мкг x 1 р в день с профилактической целью.

Клинический диагноз: Основной: Гамартома серого бугра мозга. Гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание.

Сопутствующий: Ожирение 1-2 степени.

Даны рекомендации: наблюдение у педиатра по месту жительства, глюкофаж (метформин, сиофор) 250 мг 1 раз в день вечером постоянно в течение 6-9 мес., терапия аналогами ЛГ-РГ (3,75 МГ) диферелин (трипторелин) в/м 1 раз в 26 дней, непрерывно.

**Заключение.** Ребенок с диагнозом: Гамартома серого бугра мозга. гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание наблюдался с 2016 по 2022 г. С 2016 г. роста гамартоты при обследовании не выявлено. В связи с этим рекомендовано терапевтическое лечение и наблюдение. Клинически гамартома серого бугра гипоталамуса у ребенка проявилась симптомами преждевременного полового созревания без признаков отста-

вания психомоторного развития и эпилепсии. Ранняя диагностика, своевременно назначенное лечение улучшают прогноз и качество жизни пациента. Гамартоты относятся к доброкачественным опухолям без риска малигнизации, прогноз благоприятный при условии ранней диагностики болезни, своевременном лечении.

## Литература

1. Гамартома гипоталамуса как причина фармакорезистентной эпилепсии у детей/ С.Л. Куликова, М.В. Талабаев, В.В. Алексеев [и др.]//Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2021;11(1):8-26.

Hypothalamus hamartoma as a cause of pharmacoresistant epilepsy in children/ S.L. Kulikova, M.V. Talabaev, V.V. Alekseevets [et al.] // Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe. 2021;11(1):8-26.

2. Воронцов А.В., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы у больных с истинным преждевременным половым развитием// Проблемы эндокринологии. 2003;49(1):32-36.

Vorontsov AV, Semicheva TV, Peterkova VA. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathology of the hypothalamic-pituitary system in patients with true premature sexual development// Issues of Endocrinology. 2003;49(1):32-36.

3. Болмасова А.В., Карева М.А., Орлова Е.М. Особенности течения, диагностики и терапии детей с преждевременным половым развитием при гипоталамической гамартоте и идиопатической форме// Проблемы эндокринологии. 2012;58(1):17-22.

Bolmasova AV, Kareva MA, Orlova EM. Features of the course, diagnosis and therapy of children with premature sexual development with hypothalamic hamartoma and idiopathic form// Issues of Endocrinology. 2012;58(1):17-22.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.31

УДК 618.3-06:616.98:578.834.1-06:616.832-002.1

Южно-Уральский ГМУ Минздрава России, Челябинск: **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., доцент, проф.; зам. гл. врача Областной клинической больницы №2 (ОКБ №2), ORCID: 0000-0002-9055-102X, **АЛИЕВА Алина Авзаловна** – аспирант; врач акушер-гинеколог ОКБ №2, ORCID: 0000-0001-6270-8707, **ИЩЕНКО Людмила Станиславовна** – к.м.н., доцент, доцент; врач акушер-гинеколог ОКБ №2, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134, **ХАЙДУКОВА Юлия Владимировна** – аспирант; зав. отд. ОКБ №2, **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., проф., ORCID: 0000-0002-1672-7058, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-4512-3421, **ВАСИЛЕНКО Андрей Федорович** – д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5799-7233.

**Е.Е. Воропаева, А.А. Алиева, Л.С. Ищенко, Ю.В. Хайдукова, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, А.Ф. Василенко**

## НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ, ОСЛОЖНИВШАЯСЯ ОСТРЫМ ПОПЕРЕЧНЫМ МИЕЛИТОМ

На сегодняшний день малоизучены варианты и характер клинических проявлений, влияние неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на беременность в связи с недостаточным числом исследований, посвященных этой проблеме. В статье представлен клинический случай развития острого поперечного миелита у беременной женщины на фоне НКИ.

**Ключевые слова:** COVID-19, новая коронавирусная инфекция, беременность, неврологические осложнения, острый поперечный миелит

To date, the variants and nature of clinical manifestations, the impact of neurological complications of novel coronavirus infection (NCI) COVID-19 on pregnancy are poorly understood due to the insufficient number of studies on this issue. The article presents a clinical case of the development of acute transverse myelitis in a pregnant woman against the background of NCI.

**Keywords:** COVID-19, new coronavirus infection, pregnancy, neurological complications, acute transverse myelitis

**Введение.** По истечении двух лет пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 стало очевидным, что поражение организма может носить мультисистемный характер. Вирус SARS-CoV-2 связывается с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. ACE2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других [1], что обуславливает полиорганный характер поражения.

Неврологические осложнения НКИ, по данным различных авторов, наблюдаются у 13-40% госпитализированных пациентов [4, 15]. Ряд исследователей обнаруживают корреляцию между НКИ и частотой встречаемости той или иной неврологической патологии за счет гипоксии, связанной с дыхательной недостаточностью [12, 14]. Однако на современном этапе обсуждаются многочисленные патогенетические факторы поражения вирусом SARS-CoV-2 центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системы. Изучается как прямая инвазия вируса, так и опосредованное его влияние, учитывающее наличие ACE2 в нейронах и глиальных клетках головного и спинного мозга [2, 17]. Вероятно, что SARS-CoV-2 обладает высоким нейровирусным потенциалом по сравнению с предыдущими коронавирусами.

Одним из неврологических осложнений НКИ является острый поперечный миелит (ОПМ) – острое очаговое воспалительное аутоиммунное заболевание спинного мозга, приводящее к моторной, сенсорной и вегетативной дисфункции [3, 13]. Частота встречаемости ОПМ – 1-8 новых случаев на 1 млн населения в год [10]. Существуют два типа латентных периодов до начала первых клинических проявлений. Первый тип – короткий латентный период (от 2 часов до 5 дней), обусловленный прямым нейротропным действием вируса. Второй тип – длительный латентный период (от 10 дней до 6 недель), указывает на постинфекционное неврологическое осложнение [4]. В настоящее время описано 43 случая ОПМ, развившегося на фоне НКИ [6, 8]. При этом единичны описанные случаи развития ОПМ первого типа, одновременно с признаками НКИ, та-

кими, как лихорадка, кашель и общая слабость [6, 7]. Информации о НКИ, осложнившейся ОПМ, у беременных женщин в доступной литературе мы не встретили.

**Представляем собственное клиническое наблюдение** благоприятного исхода НКИ COVID-19 у беременной, осложнившейся внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией, а также ОПМ с коротким латентным периодом развития.

Беременная М., 24 года, жительница г. Магнитогорска. Настоящая беременность первая, желанная, на диспансерном учете с 7-8 недель. Течение беременности осложнилось угрожающим выкидышем на сроках 11, 19 и 22 недели (лечение в стационаре дневного пребывания). В 24 недели беременности отмечалось повышение уровня трансаминаз (АЛТ до 45 МЕ/л), гипохромная анемия легкой степени тяжести, начат прием препаратов железа. На сроке 25 недель – падение на ягодицы («поскользнулась»), за медицинской помощью не обращалась, боли в спине не беспокоили, двигательная функция не страдала. Из особенностей соматического анамнеза: редкие простудные заболевания, в 2015 г. – сочетанная травма в результате дорожно-транспортного происшествия (со слов, перелом костей таза, с полным восстановлением). НКИ COVID-19 до госпитализации в родильный дом не болела, эпидемиологический анамнез по НКИ не отягощен.

Заболела остро, 23.02.2022 г., появились боль в спине, ломота в теле, подъём температуры до 38,6°C. Через 40-60 мин после начала заболевания отметила резкие боли в поясничной области с иррадиацией в грудной отдел позвоночника, затем тянущие боли внизу живота, слабость в нижних конечностях, которая в течение 20-30 мин выросла, пациентка не смогла самостоятельно встать, движения и чувствительность в нижних конечностях отсутствовали. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в родильный дом г. Магнитогорска, патологии беременности не выявлено. Согласно маршрутизации госпитализирована в инфекционное отделение, где был получен положительный результат ИХА (иммунохроматографическая тест-система для качественного выявления антигена вируса) на SARS-CoV-2. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: КТ-признаки интерстициальных изменений обоих легких, средней степени вероятности

COVID-19, степень тяжести КТ-1 (5%). Проведена МСКТ ниже-грудного и поясничного отделов позвоночника: признаков гематомиелии не выявлено, проявления распространенного остеохондроза, спондилоартроза, протрузия межпозвоночных дисков на уровне L<sub>4</sub>-S<sub>1</sub>, артроз крестцово-подвздошных сочленений. Объективный статус: состояние беременной средней степени тяжести, обусловленное поражением легких, интоксикационным синдромом, плевгией. Частота дыхания 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> 98% без респираторной поддержки. Неврологический статус: лицо симметричное, язык по средней линии, бульбарных нарушений нет. Движения в верхних конечностях в полном объеме, движения в нижних конечностях отсутствуют. Клонусы стоп. Чувствительность снижена по проводниковому типу справа D<sub>10</sub>, слева D<sub>11</sub>-D<sub>12</sub>; болезненная пальпация – D<sub>10</sub>, резко болезненная – L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>. Имеются нарушения функции тазовых органов: отсутствуют позывы на дефекацию и мочеиспускание. При лабораторном обследовании выявлены: лейкоцитоз (12,3x10<sup>9</sup>/л), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 94 г/л), С-реактивный белок 32,7 мг/л, прокальцитонин менее 0,1 нг/мл. Результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 от 23.02.2022 г. – положительный. Диагноз при поступлении: Беременность 27 недель. НКИ COVID 19, вирус идентифицирован, течение средней тяжести. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, КТ-1, Дыхательная недостаточность 0. Острый поперечный миелит на уровне грудного отдела позвоночника неясного генеза. Нижняя параплегия с расстройствами чувствительности по проводниковому типу. Проводился дифференциальный диагноз со спинальным инсультом и миелитом. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника: МР-признаки начальных дистрофических изменений шейного отдела позвоночника, очаговые изменения тела Th<sub>11</sub> позвонка (вероятно мелкая гемангиома), МР-признаки синовиита крестцово-подвздошных суставов, начальные МР-признаки дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника. Проведена люмбальная пункция, получено 1,5 мл бесцветной прозрачной жидкости, белок 0,099 г/л, цитоз 1,2 x 10<sup>6</sup>/л, глюкоза 4,9 ммоль/л. ПЦР на SARS-CoV-2 из спинномозговой жидкости – отрицательный. Начато лечение: противовирусная терапия (интерферон альфа-2b, 10000 МЕ/мл,

эндонозально, 3 капли в каждый носовой ход 5 раз/сут), антибактериальная (цефтриаксон 2 мл х 1 раз/сут, внутривенно), нефракционированный гепарин 5000 Ед/сут, подкожно, метаболическая терапия (цитофлавин 10 мл х 1 раз/сут, в/в, болюсно), ноотропные средства (цитиколин 1000 мг х 1 раз/сут, в/в, капельно).

По рекомендации областного междисциплинарного консилиума беременная маршрутизирована в родильный дом ГБУЗ «Областная клиническая больница №2» («ОКБ №2») г. Челябинска (перепрофилировано 03.04.2020 г. в инфекционный госпиталь по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с НКИ, а также их новорожденным на территории г. Челябинска и Челябинской области). В соответствии с рекомендациями консилиума к лечению добавлено: метилпреднизолон 1000 мг в/в, капельно, 1 раз/сут, 5 дней; омега-3 20 мг/таблетка х 2 раза/сут, через рот; надропарин 0,4 мл х 2 раза/сут, подкожно; в/в инфузия моноклональных антител этесивимаб 1400 мг + бамланивимаб 700 мг; противовирусная терапия ремдесевир 200 мг, в/в, капельно.

25.02.2022 г., на 3-и сут от начала заболевания, вертолетом медицины катастроф доставлена в родильный дом ГБУЗ «ОКБ №2», госпитализирована в реанимационное отделение с жалобами на острую боль в пояснице высокой интенсивности, без иррадиации, усиливающуюся при движениях, слабость в нижних конечностях вплоть до невозможности совершения движений. Со слов женщины, на фоне проводимой терапии отмечала некоторое улучшение в виде появления единичных спонтанных движений в левой ноге. Состояние при поступлении средней степени тяжести. В сознании, по шкале Глазго 15 баллов, ориентирована в месте, времени и пространстве. NEWS 0 баллов. Индекс массы тела 29,7. Лицо симметричное, язык по средней линии. Бульбарных нарушений нет. Движения в верхних конечностях в полном объеме, чувствительность снижена по проводниковому типу справа D<sub>10</sub>, слева D<sub>11-12</sub>. Болезненная пальпация D<sub>10</sub>, резкая болезненность L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>. Движения в нижних конечностях отсутствуют. Дыхание через нос свободное. SpO<sub>2</sub> без респираторной поддержки 98%. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 98 уд/мин. Живот увеличен за счет беременной матки, соответствует сроку беременности, безболезненный во всех отделах. Матка в нормальном

тонусе. Шевеления плода активные. Сердцебиение плода ясное, ритмичное 135-144 уд/мин. Неврологический статус беременной: нижний парапарез со снижением мышечной силы в левой ноге до 1 балла, в правой ноге – парез. В руках мышечная сила 5 баллов. Сухожильные рефлексы в ногах живы до клонусов, симметричны, патологических рефлексов нет. Координаторные пробы – пальце-носовую пробу выполняет точно, без интенции, D=S, нарушения чувствительности по проводниковому типу с уровня T<sub>12</sub> слева, L<sub>1</sub> справа. Вегетативные функции не нарушены. Менингеальный синдром отрицательный. Выраженные тазовые нарушения с отсутствием позывов на мочеиспускание и дефекацию. При лабораторном исследовании: анемия легкой степени (гемоглобин 104 г/л, гематокрит 29%), палочкоядерный сдвиг до 24%; С-реактивный белок – 18 мг/л, активированное парциальное тромбопластиновое время 40,1%, лактат 3,2 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 45 Ед/л, аланинаминотрансфераза 34 Ед/л. Уровни лейкоцитов, тромбоцитов, глюкозы, билирубина, креатинина, ферритина, Д-димера, лактатдегидрогеназы, прокальцитонина, показателей гемостаза – в пределах нормы. Ультразвуковое исследование плода, доплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока – патологии не выявили. 25.02.2022 г. проведен областной мультидисциплинарный консилиум (акушер-гинеколог, невролог, анестезиолог-реаниматолог, инфекционист, нейрохирург). Рекомендовано продолжить лечение НКИ со сменой препарата для антибактериальной терапии (меропенем 1 г х 3 раза/сут, в/в), пульс-терапию метилпреднизолоном, метаболическую терапию (цитофлавин 10 мг/сут), ноотропные препараты (цитиколин 1000 мг/сут, в/в), профилактику тромбоэмболических осложнений (надропарин 0,6 п/к, ежедневно), антианемическую терапию (железа II сульфат 100 мг + аскорбиновая кислота 60 мг 1 таб х 2 раза/сут, через рот). На фоне лечения наблюдалась положительная динамика в виде появления движений в пальцах правой стопы, нарастания силы в проксимальном отделе левой ноги (начала сгибать ногу в коленном суставе, удерживать ее в этом положении на кровати). Также отмечался частичный регресс чувствительных нарушений – граница гипестезии опустилась с обеих сторон на 1 сегмент слева, 2 сегмента справа. Суставно-мышечное чувство по-прежнему было наруше-

но, однако нарушение оценивалось как умеренной степени выраженности (затрудняется назвать пальцы левой стопы и направление движений в них, узнает пальцы правой стопы, иногда путает направление движений). Пациентка уже могла самостоятельно подолгу сидеть в постели с опущенными ногами, стала ощущать позывы к мочеиспусканию.

27.02.2022 г. у пациентки появились парестезии в нижних конечностях, уменьшились чувствительные нарушения, смогла приподнять таз над постелью, опираясь на ноги. Сохранились слабость в нижних конечностях, покалывание в области пяток. Общее состояние средней степени тяжести, обусловлено очаговой неврологической патологией. ШКГ15 б. NEWS 0б. SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – 466. В неврологическом статусе положительная динамика: постепенное восстановление чувствительности и увеличение объема движений в нижних конечностях. При помощи медицинского персонала вертикализована. Акт дефекации и мочеиспускания полностью контролирует. По окончании курса пульс-терапии метилпреднизолоном произведен переход на пероральный преднизолон в начальной суточной дозе (из расчета по массе тела) 70 мг утром внутрь со снижением на 5 мг каждые 3 дня до полной отмены. 03.03.2022г., учитывая положительную динамику состояния пациентки, отсутствие проявлений поражения бронхолегочной системы, нормальную температуру тела на всем протяжении лечения, отсутствие изменений в лабораторных показателях, отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 из носоглотки от 01.03.2022 г., выписана из родильного дома ОКБ № 2 с последующей госпитализацией в текущие сутки в неврологическое отделение Клиники ЮУГМУ г. Челябинска на санитарном транспорте. К 11.03.2022 г. наблюдался регресс клинических симптомов ОПМ и жалоб пациентки. В удовлетворительном состоянии выписана домой с рекомендацией продолжения приема преднизолона 10 мг/сут, перорально, через день. В дальнейшем осуществлялось амбулаторное наблюдение неврологом, акушером-гинекологом, в том числе с применением телемедицинского консультирования. В отношении ОПМ отмечалась стойкая положительная динамика. Беременность протекала без акушерских осложнений.

18.05.2022 г. осмотрена врачом-неврологом, диагноз: Остаточные симптомы перенесенного острого поперечного миелита на уровне грудно-



го отдела, конуса спинного мозга (от 22.02.2022 г.). Синдром центрального нижнего спастического парапареза (снижение болевой чувствительности по передне-наружной поверхности бедра и голени до нижней трети голени на левой ноге, бедра и колена до голени – на правой ноге, функция тазовых органов не нарушена). Рекомендовано родоразрешение с исключением потужного периода. 23.05.2022 г. родоразрешена на сроке беременности 38-39 недель в плановом порядке путем операции кесарево сечение, без осложнений. Родилась девочка массой тела 3000 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписаны домой на 4-е сут после родов в удовлетворительном состоянии. Морфологическая характеристика плаценты: инволютивно-дистрофические и компенсаторные реакции в плаценте, соответствующей гестационному возрасту.

**Обсуждение.** В связи с пандемией НКИ особый интерес исследователей вызывает инфекционный миелит, в качестве этиологических агентов которого в доковидную эру традиционно выделяли энтеровирусы, вирус опоясывающего герпеса и герпеса 1-го типа, вирус Зика [6]. Предполагают патогенетическую связь ОПМ при НКИ с механизмом цитокинового шторма, объясняя клинику заболевания воспалительной реакцией с высвобождением различных медиаторов воспаления. Кроме того, в случае проникновения в ЦНС активированных иммунных клеток развивается иммуноопосредованное воспаление головного либо спинного мозга [6, 7, 9]. Возможно прямое проникновение вируса в спинной мозг, особенно при условии повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Полагаем, что в данном наблюдении ассоциированный с НКИ ОПМ был обусловлен системным воспалительным ответом, несмотря на отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 при анализе ликвора. Об этом свидетельствует хороший лечебный эффект пульс-терапии метилпреднизолоном в сочетании с комплексной терапией НКИ COVID-19. При изучении большинства описанных случаев ОПМ при НКИ вне беременности обращает на себя внимание, что заболевание манифестирует после выписки больных из стационара или спустя дни/недели после купирования симптомов вирусной инфекции [4, 7, 9-11]. В данном случае симптомы ОПМ развились одновременно с острым началом НКИ COVID-19. Также казуисти-

ческим является факт острейшего начала заболевания с развертыванием клиники чувствительных и двигательных нарушений в сочетании с дисфункцией тазовых органов, в то время как классическим является нарастающие в течение нескольких дней нижний парапарез и задержка мочи [11, 18].

Согласно данным литературы, диагностика ОПМ основана на клинических данных, результатах МРТ спинного мозга и анализе ликвора. Рядом исследователей описаны пациенты с НКИ и несомненными клиническими проявлениями ОПМ, у которых МРТ спинного мозга не выявляла никаких патологических очагов, как и в представленном наблюдении [6, 18]. При анализе ликвора у пациентов с НКИ и ОПМ выявляли различные легкие отклонения в содержании белка и цитозе, во всех доступных описаниях случаев глюкоза ликвора находилась в нормативных значениях [6, 16]. В представленном случае ликвор пациентки характеризовался нормальным цитозом и содержанием белка при повышенном уровне глюкозы. Описаны различные исходы миелита при НКИ вне беременности, от почти полного восстановления утраченных функций до стойкого неврологического дефицита и даже летального исхода [5, 7].

**Заключение.** В представленном наблюдении обращает на себя внимание острейшее начало ОПМ на фоне НКИ COVID-19 у беременной женщины с развертыванием клиники чувствительных и двигательных нарушений в сочетании с дисфункцией тазовых органов, быстрая стойкая положительная динамика, регрессия симптомов и восстановление нарушенных функций спинного мозга на фоне своевременной адекватной комплексной терапии НКИ и ОПМ, согласованной со специалистами мультидисциплинарного телемедицинского консилиума.

## Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Электронный ресурс]. Версия 15 (22.02.2022г). URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения: 11.11.2022).
2. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Electronic resource]. Version 15 (22.02.2022). URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) (date of access: 11.11.2022).
3. Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19

// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(1): 92-97.

Kurushina O.V., Barulin A.E. Effects of COVID-19 on the central nervous system. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021; 121(1): 92-97. DOI: 10.17116/jnev-202112101192

3. Неврология : национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т.1. С. 478-483, 489-495.

Neurology: national guide. Eds. E.I. Gusev, A.N. Konovalov, V.I. Skvortsova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Vol.1. P. 478-483, 489-495.

4. Острый рассеянный энцефаломиелит и миелит на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническое наблюдение / Л.Т. Ахмеджанова [и др.] // Терапевтический архив. 2021; 93(11): 1375-1380.

Acute disseminated encephalomyelitis and myelitis associated with new coronavirus infection COVID-19. Case report / L.T. Akhmedjanova [et al.]. Terapevticheskii Arkhiv. 2021; 93(11): 1375-1380. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201168

5. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report / K. Zhao [et al.]. medRxiv. 2020; April 9. DOI: 10.1101/2020.03.16.20035105

6. Acute myelitis and SARS-CoV-2 infection. A new etiology of myelitis? / D. Águila-Gordo [et al.]. J Clin Neurosci. 2020; 80: 280-281. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.074

7. Acute myelitis as a neurological complication of COVID-19: a case report and MRI findings / R. Al Ketbi [et al.]. Radiol Case Rep. 2020; 15(9): 1591-1595. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.06.001

8. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222) / G.S. Román [et al.]. Front Immunol. 2021; 12: 653786. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653786

9. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection / C.C.N. Chow [et al.]. BMJ Case Rep. 2020; 13(8): e236720. DOI: 10.1136/bcr-2020-236720

10. Acute transverse myelitis secondary to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a case report / M. Durrani [et al.]. Clin Pract Cases Emerg Med. 2020; 4(3): 344-348. DOI: 10.5811/cpcem.2020.6.48462

11. Baghbanian S.M., Namazi F. Post COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)-a case report. Acta Neurol Belg. 2021; 121(6): 1875-1876. DOI: 10.1007/s13760-020-01497-x

12. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.]. JAMA. 2020; 323(11): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

13. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study / A. Varatharaj [et al.]. Lancet Psychiatry. 2020; (7): 875-882. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X

14. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic / G. Tsvigoulis [et al.]. Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1756286420932036. DOI: 10.1177/1756286420932036

15. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians / A. Maury [et al.]. Rev Neurol (Paris). 2021; 177(12): 51-64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001

16. Sarma D., Bilello L.A. A case report of acute transverse myelitis following novel coro-

navirus infection. Clin Pract Cases Emerg Med. 2020; 4(3): 321-323. DOI: 10.5811/cpcem.2020.5.47937

17. Tissue plasminogen activator (tPA) treat-

ment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series / J. Wang [et al.]. J Thromb Haemost. 2020; 18(7): 1752-1755. DOI:10.1111/jth.14828

18. Transverse myelitis related to COVID-19 infection / A. Zachariadis [et al.]. J Neurol. 2020; 267(12): 3459-3461. DOI: 10.1007/s00415-020-09997-9

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.32

УДК 617-089

## Э.Н. Кириллова, Т.И. Николаева, С.А. Мыреева, Т.А. Сосина

# ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ РАННЕЙ СТАДИИ С РЕАЛИЗАЦИЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

В статье представлен клинический случай успешной реализации генеративной функции после благоприятного исхода лечения рака эндометрия. Пациентке 41 года, с диагнозом эндометриодная аденокарцинома, с низким овариальным резервом, нереализованным репродуктивным потенциалом предложен вариант органосохраняющего лечения в объеме гистерорезектоскопии с последующей гормонотерапией. После проведения лечения на контрольном обследовании данных о рецидиве или прогрессировании выявлено не было, рекомендовано планирование беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, которое не проведено ввиду наступившей спонтанной беременности. Данный клинический случай продемонстрировал, что проведение органосохраняющего лечения при раннем раке эндометрия позволило не только излечить злокачественный процесс, но и в последующем выполнить генеративную функцию, не снижая эффективности лечения.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, органосохраняющее лечение, гормонотерапия, клинический случай.

The article presents a clinical case of successful implementation of generative function after a favorable outcome of endometrial cancer treatment. A 41-year-old patient with a diagnosis of endometrioid adenocarcinoma, low ovarian reserve, unrealized reproductive potential was offered a variant of organ-preserving treatment in the amount of hysteroresectoscopy followed by hormone therapy. After the treatment, no data on recurrence or progression were revealed at the follow-up examination, pregnancy planning with the help of assisted reproductive technologies was recommended, which was not carried out due to spontaneous pregnancy. This clinical case demonstrated that organ-preserving treatment for early endometrial cancer allowed not only to cure the malignant process, but also subsequently perform a generative function without reducing the effectiveness of treatment.

**Keywords:** endometrial cancer, organ-preserving treatment, hormone therapy, clinical case.

**Введение.** В современном обществе гинекологическому раку подвержена достаточно большая доля женщин детородного возраста, которые хотели бы сохранить способность к деторождению в будущем [25]. Одно из лидирующих мест среди злокачественных опухолей женской половой системы занимает рак тела матки (РТМ). По данным статистики, в 2019 г. было диагностировано 62 000 новых случаев рака эндометрия (РЭ) в мире и, что особо настораживает, прогнозируется рост как заболеваемости, так и смертности со скоростью 1-2% в год [2, 16, 17, 23]. Для сравнения можно привести статистические данные американского здравоохранения, которые свидетельствуют о ежегодном выяв-

лении приблизительно 40 тыс. новых случаев заболевания и возрастании частоты РТМ за последние 20 лет примерно на 50 % [9]. Самый низкий уровень смертности вследствие РЭ фиксируется в Центральной и Южной Азии, самый высокий — в странах Африки [15]. Выжившие после РТМ могут испытывать проблемы, обусловленные лечением, включая бесплодие, раннюю менопаузу, расстройств сексуальной сферы и лимфатические отеки нижних конечностей [26]. В России РЭ также остается наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием и занимает 1-е место в структуре гинекологического рака. В 2021 г. были зарегистрированы 22951 больная [3]. При этом 84,4 % пациенток диагностированы на I-II стадиях с 5-летней выживаемостью - до 73,1 %. Чаще заболевают женщины в возрасте от 45 до 74 лет, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года [18]. Но несмотря на это, в редких случаях РЭ может быть диагностирован и у пациенток репродуктивного возраста. В такой ситуации перед онкогинекологом встает вопрос не только об излечении молодой пациентки, но и

о возможности сохранения фертильности [13, 21, 22]. У 5,2% пациенток диагноз был установлен в репродуктивном возрасте (от 18 до 45 лет), что в абсолютных числах составило 1317 чел. За последние 10 лет (2006–2016 гг.) отмечается не только неуклонный рост заболеваемости РЭ с приростом до 38,45%, но и «омоложение» патологии [5,11].

В силу различных социально-экономических причин значительная часть женщин откладывают рождение даже первого ребенка на возрастной период старше 35 лет [5, 11, 19]. Таким образом, на протяжении последних десятилетий сохранение фертильности у молодых пациенток со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы остается одним из приоритетных направлений в онкологии. В настоящее время лечение начального РЭ с сохранением фертильности для молодых пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию, разработаны американские (NCCN), европейские (ESMO) и российские клинические рекомендации, однако единых стандартов в схемах и длительности гормонотерапии нет [14, 20]. В частно-

Якутский республиканский онкологический диспансер: **КИРИЛЛОВА Элеонора Николаевна** – врач онколог-гинеколог, elya\_kirillova1@icloud.com, **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., гл. врач; доцент Мединститута Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К Аммосова, **МЫРЕЕВА Светлана Анатольевна** – к.м.н., зав. отд., **СОСИНА Туяра Анатольевна** – врач онколог-гинеколог.

сти, в рекомендациях Российского общества клинических онкологов 2022 г. и Ассоциации онкологов России 2020 г. указывается, что органосохраняющее лечение рака тела матки следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт [1, 7]. Пациентки должны быть информированы о рисках, связанных с консервативным лечением с целью сохранения фертильности, в частности о высокой частоте рецидивов, а также о необходимости удаления матки в будущем. В России с середины 70-х гг. прошлого века органосохраняющим лечением предрака и начального РЭ активно занимается Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, и до настоящего времени в клинике продолжают исследования данного метода лечения и поиск возможных путей улучшения онкологических и репродуктивных результатов [5].

Согласно классической модели, предложенной Я.В. Бохманом в 1983 г., РЭ бывает двух типов [24, 27]. Большим I патогенетическим вариантом рака эндометрия свойственны ожирение, высокий эстрогенный фон в пре- и постменопаузе, базальная и реактивная гиперинсулинемия, склонность к развитию высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия с высоким содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани. У больных II патогенетическим вариантом рака эндометрия, как правило, пожилых женщин, опухоль имеет высокую степень злокачественности с неблагоприятным прогнозом. Учитывая ведущую роль в возникновении РЭ избыточного влияния на ткань эндометрия эстрогенов и дефицита прогестерона, гормональная терапия начального РЭ заключается в назначении высоких доз гестагенов, воздействие которых приводит к атрофическим изменениям в эндометрии и ремиссии заболевания, на фоне чего возможно проведение терапии, направленной на восстановление репродуктивной функции [6, 8]. Необходимо отметить, что органосохраняющее лечение возможно только при определенных характеристиках злокачественного новообразования: начальная стадия развития опухоли (стадии IA без инвазии миометрия), высокая степень дифференцировки клеток опухоли, отсутствие признаков метастазирования и инвазии опухоли в лимфоваскулярное пространство [10, 12].

**Клинический случай.** Пациентка О., 41 года, обратилась в поликлинику

Якутского республиканского онкологического диспансера (ЯРОД) в декабре 2020 г. по направлению из отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ОВРТ) Республиканской больницы №1—Национального центра медицины, где проходила обследование по поводу первичного бесплодия. Из анамнеза заболевания: в марте 2020 г. диагностирована гиперплазия эндометрия в рамках обследования для вступления в программу ВРТ с диагнозом: Женское бесплодие, трубный фактор, хронический двусторонний сальпингоофорит в стадии ремиссии, хронический эндометрит, микроаденома гипофиза, гиперпролактинемия, старший репродуктивный возраст, низкий овариальный резерв. В ОВРТ было проведено раздельное диагностическое выскабливание, по данным гистологического исследования выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома эндометрия. Гинекологический анамнез: менархе с 12 лет, установились сразу по 4 дня через 26 дней, цикл регулярный, беременностей не было, гинекологические заболевания: хронический сальпингоофорит, состоит на учете по поводу первичного бесплодия. Первичный осмотр и бимануальное исследование: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Влагалище узкое, нерожавшей, своды свободные, эластичные. Шейка матки нормальных размеров, конической формы, слизистая оболочка визуально не изменена, наружный зев точечной формы, без патологических изменений. Тело матки расположено спереди, нормальных размеров, грушевидной формы, обычной консистенции, безболезненное при пальпации, придатки не увеличены, параметров мягкий. По данным ультразвукового исследования органов малого таза: увеличение толщины эндометрия, обедненный фолликулярный аппарат обоих яичников. По данным магнитно-резонансной томографии малого таза и брюшинного пространства: тело матки в размерах не увеличено, длиной 4,5 см, толщиной 6,0 см, шириной 5,2 см, контуры четкие, ровные, миометрий однородный; полость матки не расширена, эндометрий неоднородной структуры, без достоверных признаков инвазии в миометрий; шейка матки, яичники не увеличены; тазовые и брюшинные лимфоузлы не увеличены. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости: очаговой патологии в структуре

паренхиматозных органов брюшной полости и брюшинного пространства не выявлено; диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы; перигастральная лимфаденопатия; гемангиома тела L5 позвонка; в легких без свежих и инфильтративных изменений. По другим исследованиям: по фиброгастроскопии выявлен поверхностный гастрит, по ректосигмоскопии видимой патологии не обнаружено. Инфекционные и аллергические заболевания не выявлены. Наследственный анамнез: у родной сестры в 16 лет диагностирован острый миелобластный лейкоз.

На междисциплинарном консилиуме проведено стадирование рака эндометрия по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016) и классификации FIGO (2009): cT1aN0M0 IA стадия. Учитывая желание пациентки и нереализованный репродуктивный потенциал проведена консультация с ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ, где предложен вариант органосохраняющего лечения в объеме гистерорезектоскопии, резекция опухоли, с последующей гормонотерапией. Пациентка была информирована относительно рисков, связанных с органосохраняющим лечением, и направлена для проведения хирургического этапа в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В федеральном учреждении проведен пересмотр гистологических блоков, заключение: эндометриоидная аденокарцинома low grade на фоне эндометриального полипа. Пациентке была выполнена гистероскопия с прицельной резекцией эндометрия. Послеоперационное гистологическое исследование: пласты реактивно измененного многослойного плоского неороговевающего эпителия без подлежащей стромы, цервикального эпителия с очаговой зрелой плоскоклеточной метаплазией. На фоне эндометрия с выраженными секреторными изменениями фокусы гиперплазии с архитектурной атипией без атипичности цитологической. Далее пациентке назначена гормонотерапия на 6 мес.: депо-провера 500 мг по схеме, тамоксифен 20 мг.

Через 3 и 6 мес. приема гормонотерапии в рамках контрольного обследования проведена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки. Гистологическое заключение: фрагменты эндометрия без признаков злокачественного роста. По данным магнитно-резонансной томографии малого таза и брюшинного



пространства достоверных данных за прогрессирование основного заболевания не выявлено, имеется жидкостное образование в проекции правого яичника, больше данных за кисту.

Пациентка была направлена для проведения повторной очной консультации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для решения вопроса о планировании беременности после лечения рака. Учитывая трубный фактор первичного бесплодия, низкий уровень антимюллера гормона, низкое количество антральных фолликулов, высокую заинтересованность в беременности, низкую вероятность самостоятельного зачатия, рекомендовано планирование беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, которое впоследствии не применялось ввиду наступившей спонтанной беременности. Пациентка во время гестации согласно установленным срокам проходила контрольное обследование у онкогинеколога, по результатам которого данных за рецидив или прогрессирование заболевания не выявлено. Перед родоразрешением проведена телемедицинская консультация с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Заключение: родоразрешение может быть проведено через естественные родовые пути, если нет акушерских показаний для выполнения кесарева сечения. Руководствуясь существующими клиническими рекомендациями МЗ РФ, пациентка должна быть информирована о рисках, связанных с консервативным лечением для сохранения фертильности, в частности о высокой частоте развития рецидивов при сохранении матки, о риске метастазирования, а также о необходимости профилактического удаления матки после репродуктивной реализации или при достижении возраста, при котором планирование беременности неактуально. Решение об объеме выполнения хирургического лечения должно быть сформировано после родоразрешения и исследования через 3-4 мес. Учитывая, что у пациентки рак эндометрия низкого риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы, при отсутствии злокачественных клеток в матке или сохранении минимальной степени распространенности опухолевого процесса возможно обсуждение вопроса об удалении матки с маточными трубами и сохранением яичников. При отсутствии данных о поражении регионарных лимфатических узлов и сохранении стадии заболевания лимфодиссекция может не выполняться.

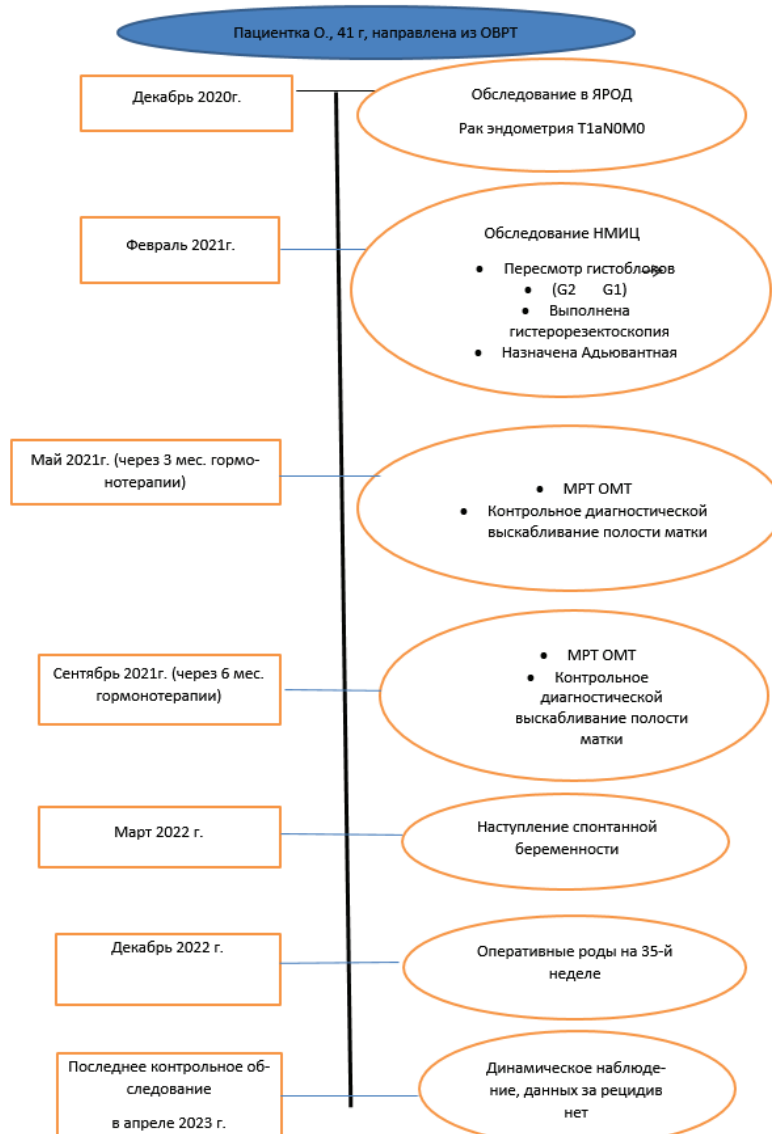
В случае отказа пациентки от профилактического удаления матки после родоразрешения рекомендуется выполнить гистологическое исследование эндометрия и при отсутствии патологических изменений установить внутриматочную гормональную систему с обязательным последующим гистологическим и ультразвуковым контролем состояния эндометрия каждые 6 мес.

На сроке 35 недель гестации проведено оперативное родоразрешение, родилась девочка с весом 2820 г, ростом 48 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Во время операции выполнено диагностическое выскабливание полости матки с последующим гистологическим исследованием, по результату которого данных за злокачественный рост в материале не выявлено, в материале кровь, фибрин, мел-

кие фрагменты децидуальной ткани.

В послеродовом периоде пациентка отказалась от профилактического удаления матки, наблюдение продолжается (рисунок).

Таким образом, представленный клинический случай свидетельствует о высокой эффективности применения гормонотерапии. Органосохраняющее лечение позволяет в последующем реализовать репродуктивную функцию. Необходимы тщательный учет показаний и противопоказаний к предстоящему лечению, правильный отбор больных. В большинстве случаев после органосохраняющего лечения риск рецидива опухоли низкий, а женщины вновь приобретают шанс забеременеть и родить здорового ребенка. Решение о проведении органосохраняющего лечения должно



Схематичное изображение клинического случая пациентки О., 41 года

приниматься мультидисциплинарной командой с участием онкогинеколога, лучевого онколога, акушера-гинеколога, репродуктивного эндокринолога и перинатолога.

## Литература

1. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Рак тела матки. Год утверждения: 2020 (пересмотр каждые 3 года). Association of Oncologists of Russia. Clinical Guidelines. Cancer of the Body of the Uterus. Approved in 2020 (reviewed every 3 years) [http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines\\_adults/rak-tela-matki.pdf](http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak-tela-matki.pdf)
2. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., 2008. С.6-11.
3. Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. Tumors of the Reproductive Organs (Etiology and Pathogenesis). Moscow, 2008, pp. 6-11
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахназаровой М., 2022.
5. Malignant tumors in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 234 с.
7. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., Ed. State of Oncological Care for the Population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 234 p.
8. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: МИА, 2005. 132 с.
9. Novikova E.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Precancer and Primary Endometrial Cancer in Women of Reproductive Age. Moscow: MIA, 2005. 132 p.
10. Лечение рецидивов атипической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии / Новикова О.В., Новикова Е.Г., Волченко Н.Н. и др. //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 1: 68–76.
11. Treatment of Relapses of Atypical Hyperplasia and Initial Endometrial Cancer After Self-Hormone Therapy / Novikova O.V., Novikova E.G., Volchenko N.N., et al. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*, 2018, 1:68–76.
12. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. RUSSCO. Версия 2022/ Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В. и соавт. doi:10.18027 / 2224–5057–2022–12–3s2–260–275 [https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/recoms2022\\_12.pdf](https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/recoms2022_12.pdf)
13. RUSSCO Practical Guidelines for Drug Treatment of Uterine Cancer and Uterine Sarcomas, Version 2022 / Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Y., Novikova E.G., Novikova O.V. et al.
14. Пронин С.М., О.В. Новикова, Андреева Ю.Ю. Применение рилизинг-систем и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении атипической гиперплазии и начального рака эндометрия // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 1: 40–3.
15. Pronin S.M., Novikova O.V., Andreeva Y.Y. Use of Releasing Systems and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in the Treatment of Atypical Hyperplasia and Early Endometrial Cancer. *Oncology. P. Herzen Journal*. 2013; 1:40-3.
16. Alteri D.C. Survivin versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer // *Oncogene*. 2003. Vol. 22. 858-16.
17. Carneiro M.M., Lamaita R.M., Ferreira M.C.F., Silva-Filho A.L. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? Review of the literature. *JBRA Assist Reprod*. 2016; 20(4): 232-9. doi: 10.5935/1518-0557.20160045
18. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(1): 16-41. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
19. De Felice F., Marchetti C., Di Pinto A., Musella A., Palaia I., Grazia Porpora M., et al. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecanermedicalscience*. 2018; 12: 798. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.798>.
20. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R., Haas J., Chang Y., Fuller A.F. *Gynecol Oncol*. 2001; 83(2):388–393.
21. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:16–41.
22. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136 (5). P. E359–E386.
23. International, collaborations in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. Timori Milan. 2009. Vol. 95. P. 579-596.
24. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. *Cancer Statistics // Cancer J. Clin*. 2007. Vol. 57. P. 43- 66.
25. Khazaei Z., Hasanpour D., Amiri M. et al. The incidence and mortality of endometrial cancer and its association with body mass index and human development index in Asian population. *World Cancer Res J* 2018;5:e1174.
26. Lancaster J.M., Powell C.B., Chen L.M., Richardson D.L. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015; 136: 3-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.009
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms; Version 2.2018 — may 25.2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
28. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current Kalogera E., Dowdy S.C., Bakkum-Gamez J.N. perspectives. *Int J Womens Health*. 2014; 6:691–701.
29. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. Lee N.K., Cheung M.K., Shin J.Y., et al. 2007;109(3):655-662.
30. Siegel RL, Miller KD, Siegel RL, Miller KD, Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69: 7-34
31. Suarez A.A., Felix A.S., Cohn D.E. (2017). Bokhman redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecol. Oncol.*, 144 (2), 243–249. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.010.
32. Taylan E., Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers // *Gynecol. Oncol*. 2019. Vol. 155 (3). P. 522–529. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.012
33. Torre L.A., Farhad I., Siegel R.L., Ward E.M., Ahmedin J. Global cancer in women: burden and trends // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2017. Vol. 26 (4). P. 444–457.
34. Wilczyński M., Danielska J., Wilczyński J. (2016). An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Menopause Rev.*, 15 (2), 63-68. doi: 10.5114/pm.2016.61186.

М.С. Саввина, В.М. Аргунова, Т.Е. Бурцева, В.Б. Егорова,  
В.П. Шадрин, А.А. Яковлев

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.33

УДК 616-053.2 (571.56)

В статье представлен клинический случай детского мультисистемного воспалительного синдрома (МВС-Д), ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у ребенка 10 лет, осложненного панкардитом (эндомиоперикардитом), бронхопневмонией неуточненной, синдромом системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органическим нарушением: поражением сердца, почек, печени, полиорганной недостаточности, вторичным антифосфолипидным синдромом. Обсуждается соответствие клинической картины, лабораторных и инструментальных данных диагнозу МВС-Д, дифференциальная диагностика.

**Ключевые слова:** мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д), болезнь Kawasaki, COVID-19, дети.

The article presents a clinical case of children multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with a new coronavirus infection (COVID-19) in a 10-year-old child complicated by pancarditis: endomyopericarditis, unspecified bronchopneumonia, systemic inflammatory response syndrome of infectious origin with an organic disorder: with a lesion heart, kidney, liver, multiple organ failure, secondary antiphospholipid syndrome. The correspondence of the clinical picture, laboratory and instrumental data to the diagnosis of MIS-C, and differential diagnosis are discussed.

**Keywords:** multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), Kawasaki disease, Covid-19, children.

**Введение.** Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д) является тяжелым состоянием, возникающим после перенесенной COVID-19, при котором воспаляются внутренние органы – легкие, сердце, глаза, почки, мозг, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы. Это заболевание создало диагностическую проблему, так как имеет сходство с болезнью Kawasaki и синдромом Kawasaki. При МВС-Д наблюдаются стойкое повышение температуры (100%), сыпь на кожных покровах, конъюнктивит, увеличение лимфатических узлов, отеки на кистях и стопах. У большинства также наблюдается желудочно-кишечная симптоматика – боли в животе, рвота, жидкий стул. Со стороны дыхательной системы признаки поражения наблюдаются менее чем у половины больных [9,12]. У четверти детей с МВС-Д имеется поражение сердца. Встречается два вида патологического процесса в сердечно-сосудистой системе. В первом случае это расширение

коронарных артерий, как правило, без миокардита. Выявляется случайно при ультразвуковом исследовании сердца и редко проявляется острым коронарным синдромом. При втором случае наблюдается клиника острого миокардита, который развивается в течение нескольких дней и проявляется кардиогенным шоком [16].

Главным лабораторным признаком МВС-Д является гиперпродукция воспалительных маркеров – С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, фибриногена, D-димера, триглицеридов [14, 1, 11, 15, 8]. Также могут наблюдаться тромбоцитопения, что не характерно при болезни Kawasaki, и лимфопения [3, 16]. Почти у всех детей с МВС-Д будет повышение уровня D-димера, но, несмотря на это, тромбоз случается редко [17]. Повышенный уровень тропонина указывает на поражение сердца [9,11]. Таким образом, повышение воспалительных и кардиологических биомаркеров не только предполагает диагноз МВС-Д, но может отражать тяжесть течения болезни [6,10].

По последним данным, совет государственных и территориальных эпидемиологов (CSTE) и Центры по контролю и профилактике заболеваний CDC США обновили критерии диагностики МВС-Д, позволяющие отличить это заболевание от других похожих состояний. Так, МВС-Д возникает у пациентов моложе 21 года, с перенесенной коронавирусной инфекцией в течение 60 дней до или во время госпитализации, лихорадкой от 38 °C и выше любой продолжительности. Единствен-

ным лабораторным признаком теперь считается повышение уровня СРБ от 3,0 мг/дл и выше. Для постановки диагноза МВС-Д требуется наличие минимум двух признаков вовлечения органов и систем: поражение сердца, кожи и слизистых, желудочно-кишечного тракта, изменения гематологических показателей и шок [5].

Из инструментальных методов исследования эхокардиография может быть полезна для оперативного распознавания пациентов с сердечной дисфункцией для корректировки терапии или для определения альтернативных диагнозов [6].

Лечение МВС-Д проводится в первую очередь иммуномодуляторами, так как заболевание обусловлено дисрегуляцией иммунной системы [13]. Это лечение высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в одиночку или в сочетании с кортикостероидом. Вместе с тем назначают антиагреганты и антикоагулянты [15,8]. В некоторых случаях требуется назначение ингибиторов интерлейкина-6 и фактора противоопухолевого некроза [7].

По данным многих исследователей, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы имеют 50-60% пациентов. Нарушения коронарных артерий имеют большинство детей с МВС-Д, что значительно выше, чем при болезни Kawasaki, при которой степень участия коронарных сосудов составляет 10-15% [6, 9, 10]. Большинство пациентов даже с тяжелым сердечно-сосудистым поражением выздоравливали без последствий [6,10, 15].

**САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ ЯНЦ КМП, Якутск, maya\_savvina@mail.ru; **АРГУНОВА Вера Маична** – врач Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ, Якутск; **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; **ШАДРИН Виктор Павлович** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ЯКОВЛЕВ Александр Александрович** – врач-педиатр, ординатор 2 года ФГБОУ ВО СПбГПМУ, alexander.med18@gmail.com.



Так как развитие коронарных аневризм происходит в стадии выздоровления, необходимо проводить контрольные эхокардиографические исследования даже у пациентов без патологии сердечно-сосудистой системы в острой стадии заболевания [8, 15].

Патофизиология мультисистемного воспалительного синдрома во многом остается неясной. По всей видимости, в его основе лежит вирус-индуцированная гипериммунная реакция [1, 2, 4, 9]. Важнейшую роль в патогенезе играют активация Т-лимфоцитов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкинов 1, 2, 6, 8, 10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке. Механизм отложения иммунных комплексов в сосудистой стенке обуславливает развитие мультисистемного воспалительного ответа и объясняет большинство клинико-лабораторных признаков синдрома, таких как лихорадка, гиперферритинемия, коагулопатия, повышение маркеров воспаления [15,16].

**Цель исследования:** описание клинико-лабораторной картины мультисистемного воспалительного синдрома у детей.

**Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента, находившегося на стационарном лечении в кардиоревматологическом отделении Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ», где проведено углубленное обследование и лечение по всем стандартам и клиническим рекомендациям.

**Клинический случай.** Пациент С., 10 лет, пол мужской, поступил в кардиоревматологическое отделение Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ» на обследование и лечение. Жалобы при поступлении: на повышение температуры тела до 38,5 °С, боли в животе, коленных суставах, шее, сыпь по всему телу, отеки стоп и кистей.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, роды физиологические, в срок, вес при рождении 2800 г. Психомоторное и физическое развитие по возрасту, находился на смешанном вскармливании.

Перенесенные заболевания: ОРЗ редко, до 7 лет гнойные ангины, ветряная оспа, в феврале 2020 г. – затяжной бронхит.

Прививки получал по календарю. Травм, операций не было. Аллергии

нет. Наследственность, со слов матери, неотягощена.

**Анамнез болезни.** Заболел остро 27.11.2020 – повышение температуры до 40°С, слабость, ломота в теле. Лечился амбулаторно, принимал парацетамол, арпефлю, улучшения не было. Госпитализирован в центральную улусную больницу 30.11.2020, где находился по 01.12.2020 с диагнозом: бронхопневмония. Переведен в детскую инфекционную клиническую больницу (ДИКБ) с риском ковидной пневмонии с поражением легких до 8%. На ИФА – повышенный Ig G, положительный Ig M от 01.12.2020. 01.12.2020 – 03.12.2020 находился на стационарном лечении в ДИКБ. По тяжести состояния и отсутствию должного лечения в ДИКБ переведен в педиатрический центр ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ». При поступлении состояние оценено как очень тяжелое, в сознании, самочувствие снижено. Температура тела 38,8°С, частота дыхания 32 в мин, частота сердечных сокращений 140 ударов в мин. Артериальное давление 98/43 мм рт. ст. Контактный, адекватный. Общая гиперестезия. Губы яркие, сухие. Язык обложен, кончик «малиновый». Гиперемия конъюнктив обоих глаз. Носовое дыхание затруднено, отделяемого нет. Зев гиперемирован. Увеличенный шейный лимфоузел, 3х3 см, болезненный. Кожные покровы - обильная

пятнисто-папулезная сыпь на спине, задней поверхности бедер, над локтевыми и коленными суставами, геморрагическая сыпь на стопах, над коленными суставами, необильно. Стопы и кисти рук умеренно отечные, гиперемированы. Болезненность крупных суставов – тазобедренных, коленных, локтевых, голеностопных. Боли в бедренных мышцах в покое и при пальпации. В легких дыхание проводится по всем полям, жесткое, хрипов нет, сухой кашель, нечасто. Границы сердца не расширены, тоны – ритм «галоп», громкие, звучные. Живот мягкий, подвздут, болезненный при пальпации по ходу кишечника, перистальтика живая. Печень увеличена на 2,5-3 см, плотная. Стул однократно, жидкий. Менингеальных симптомов нет. Периферический пульс симметричный.

Пациент находился в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии 04.12.–08.12.2020, затем переведен на дальнейшее лечение в кардиоревматологическое отделение.

**Результаты исследований.** В общем анализе крови при поступлении: увеличение СОЭ до 55 мм в час, нейтрофилез (сдвиг лейкоцитарной формулы влево), лимфопения. Биохимический анализ крови – цитолиз, повышение уровня ЛДГ, КФК, мочевины (табл.1). Иммунологический анализ крови от 07.12.2020 – повышение

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови

Показатели	4.12.2020	15.12.2020	11.01.2021	Референсные значения
АЛТ (ед/л)	19,30	17,40	34,70	0-39
АСТ (ед/л)	49,40	17,60	13,90	0-47
Мочевина (ммоль/л)	6,2	7,9	6,6	1,8-6,4
Билирубин общий (мкмоль/л)	5,2		6,6	3,4-17,1
Креатинин (мкмоль/л)	55,15	45,12	47,81	27-62
Альбумин (г/л)	19,6	35,8	40,60	38-54
Белок общий (г/л)	81,4	93,90	72,20	60-80
Глюкоза (ммоль/л)	6,14	4,81	4,37	3,3-5,6
ГТТ (гамма-глутамил-трансфераза) (ед/л)	25,5	27,2	30,50	0-17
Фосфор (ммоль/л)	1,11	1,35	1,59	1.45-1.78
Лактатдегидрогеназа (ед/л)	536,7	191,6	288,0	0-295
КФК (ед/л)	229,5			0-154
Кальций общий (ммоль/л)	1,95		2,47	2,2-2,7
Натрий (ммоль/л)	130,0		132,7	138-145
Калий (ммоль/л)	4,47		5,47	3,4-4,7

Таблица 2

## Комплексное УЗИ сердца (М- и В-режим, ЦДК, доплерография)

Дата	Заключение
03.12.2020	Снижение систолической функции миокарда левого желудочка. Фракция выброса 47%. Незначительное расширение всех полостей сердца, аорты в области синусов, ствола легочной артерии. Уплотнение створок митрального клапана. Недостаточность митрального клапана I степени, клапана легочной артерии I степени. Недостаточность трикуспидального клапана ассоциированная незначительной легочной гипертензией (расчетное давление 36,13 мм рт.ст.). Сепарация листков перикарда по передней стенке правого желудочка, задней стенки левого желудочка
04.12.2020	Открытое овальное окно 0,35 см. Недостаточность трикуспидального клапана III степени, митрального клапана II степени. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Незначительное расширение полостей правого предсердия и левого желудочка. Фракция выброса 45%
06.12.2020	Признаки легочной гипертензии I степени. Расширение левой и правой коронарных артерий. Сепарация листков перикарда
14.12.2020	Недостаточность митрального клапана I степени, трикуспидального клапана I степени. Полости сердца не расширены. Фракция выброса 67%
30.12.2020	Расщепление листков перикарда

СРБ до 72,60 мг/л, АСЛО – 424,60 МЕ/мл. Ферритин от 04.12.2020 – 689,71 мкг/л (норма 7–140), тропонин – 0,04 нг/л (норма до 0,03), Д-димер – 1,58 мкг/мл (норма 0–0,5).

Комплексное УЗИ сердца от 03.12.2020: незначительное расширение всех полостей сердца, аорты в области синусов, ствола легочной артерии. От 30.12.2020: расщепление листков перикарда (табл.2).

На рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки от 04.12.2020 статистически значимых данных за вирусную пневмонию не выявлено. Выпот в обеих плевральных полостях с формированием субсегментарных, компрессионных ателектазов. Застой по малому кругу кровообращения.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 04.12.2020: Гепатоспленомегалия. Небольшое скопление свободной жидкости в малом тазу. Допплерографически повышение линейной скорости кровотока в верхней брыжеечной артерии.

На основании клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных исследований выставлен основной диагноз: Мультисистемный воспалительный синдром, COVID-ассоциированный. Панкардит: эндомиоперикардит. Осложнение: Бронхопневмония неуточненная; синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органическим нарушением: с поражением сердца, почек, печени, полиорганная недостаточность. Вторичный антифолипидный синдром. За дифференциацию от болезни Kawasaki говорит возраст пациента, тяжесть течения бо-

лезни, поражение сердца, вовлечение кожи и слизистых и желудочно-кишечного тракта, высокий уровень СРБ.

Проведено лечение: внутривенный иммуноглобулин «Привиджен», глюкокортикоиды («Метипред», «Дексаметазон»), дигоксин, аспирин, гепарин, верошпирон, спиронолоктон. Также проведено физиотерапевтическое лечение – магнитотерапия на грудную клетку.

Выписан на 40-е сут с улучшением. При выписке жалоб нет, состояние удовлетворительное стабильное. Рекомендовано наблюдение педиатра и инфекциониста по месту жительства, плановое обследование у кардиолога, ревматолога и гематолога через месяц с повторением иммунограммы и коагулограммы. Продолжить ЛФК. Освобождение от физкультуры на 1 год.

**Заключение.** Данный клинический случай является осложнением коронавирусной инфекции, когда развернулась клиника мультисистемного воспалительного синдрома.

Тяжесть течения заболевания обусловлена поражением сердечно-сосудистой системы – расширение коронарных сосудов, расщепление листков перикарда. Сложность в лечении связана с отсутствием эффективной этиотропной терапии.

## Литература

1. Вовлечение сердца в мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей: ретроспективные данные многоцентровой когорты / М.М. Костик [и др.] // Front. Pediatr. – 2022. – 10:829420.

Kostik M.M. Cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children: retrospective data from a

multicenter cohort / M.M. Kostik et al. // Front. Pediatr. 2022. 10:829420.

2. Мультисистемный воспалительный синдром у детей (клиническое наблюдение) / М.С. Саввина [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2022. №2. С. 131-133. DOI: 10/25789/YMJ.2022.78.35.

Multisystem inflammatory syndrome in children (clinical observation) / Savvina M.S. et al. // Yakut Medical Journal. 2022. No. 2. P. 131-133. doi: 10/25789/YMJ.2022.78.35.

3. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. 2021. №1. С. 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-13-1-13-20.

Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection: unsolved problems / Lobzin Yu.V. et al. // Journal of Infectology. 2021. No. 1. P. 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-13-1-13-20.

4. Разработка предварительных дифференциальных критериев для мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19 и болезни Kawasaki / И.С. Аврусин [и др.] // Forcipe. 2021. Vol.4. 11-12 p.

Development of preliminary differential criteria for multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease / Avrusin I.S. et al. // Forcipe. 2021. Vol.4. 11-12 p.m.

5. A new definition for multisystem inflammatory syndrome in children / Mary Beth F. et al. // Pediatrics. 2023. 151(3). Doi.org. /10.1542/peds.2022-060302.

6. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe / Valverde I. et al. // Circulation. 2021. 143 (1): 21-32 p. doi.org /10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065.

7. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic / Belhadjer Z. et al. // Circulation. 2020. 142 (5): 429-36. Doi.org /10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.

8. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 / Wittaker E. et al. // JAMA. 2020. 324 (3):

259-69. Doi. Org /10.1001/jama.2020.10369.

9. Daskalakis D. Pediatric multisystem inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 // NYC Health. 2020. [https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory\\_syndrome.pdf](https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory_syndrome.pdf) (data available 24.01.2021).

10. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study / Abrams J.Y. et al. // *Lancet Child Adolesc Health*. 2021. 5 (5): 323-31 p. doi.org /10.1016/S2352-4642(21)00050-X.

11. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / Riphagen S. et al.

// *Lancet*. 2020. 395 (10237): 1607-8. Doi.org /10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

12. «Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review» / Ahmed, Mubasheer, et al. // *EClinicalMedicine* 26 (2020): 100527. 1. 16.

13. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C): case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data / Vogel T.P. et al. // *Vaccine*. 2021. 39 (22): 3037-49 p. doi.org. /10.1016/j.vaccine.2021.01.054S0264-410X(21)00093-1.

14. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a mini-review / Giacalone M. et al. // *International Journal of Emergency Medicine*

14, 50(2021). Doi. Org /10.1186/s12245-021-00373-6.

15. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents / Feldstein L.R. et al. // *N Engl. J. Med*. 2020. 383 (4): 334-6. Doi. Org /10.1056/NEJMoa2021680.

16. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management / Wu L. et al. // *Biochem. Pharmacol*. 2020. 178: 114114.

17. Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic / Belay E.D. et al. // *JAMA Pediatr*. 2021. 175 (8): 837-45. Doi. Org /10.1001/jamapediatrics.2021.0630.





Выход в свет 30.06.2023. Формат 60x84 1/8. Физ.л.17,5. Тираж 100 экз.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".  
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.